



DISEÑO: ESTEFANIA GARCÍA L.  
DIBUJO: P. JESÚS CIBRÓN L.

Este cartel se distinguió con el Premio Ágora en el certamen de Ciencia en Acción 2013

Entrevista a Marina Villegas, Directora General de Investigación  
Química de los medicamentos de hierro: propuestas educativas contextualizadas,  
por María Luisa Prolongo, Josep Corominas y Gabriel Pinto

## Entidades colaboradoras



## Socios Corporativos

- Aldrich Química
- Bruker
- Cepsa
- Feique
- Janssen Cilag
- Lilly España
- Sugelabor

# Anales de Química

## Revista de la Real Sociedad Española de Química

### Editor General

Miguel Ángel Sierra  
*Universidad Complutense de Madrid*

### Comité Editorial

Fernando P. Cossío  
*Universidad del País Vasco Ikerbasque*

Juan José Lucena  
*Universidad Autónoma de Madrid*

M<sup>a</sup> Jesús Santesmases Navarro de Palencia  
*Instituto de Filosofía del CSIC*

Sonsoles Martín Santamaría  
*Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC*

Carmen Redondo  
*Colegio Estudio*

María C. de la Torre  
*Instituto de Química Orgánica General del CSIC*

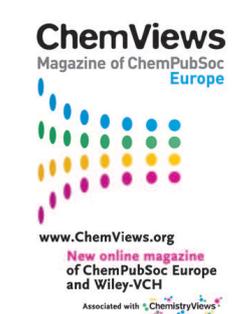
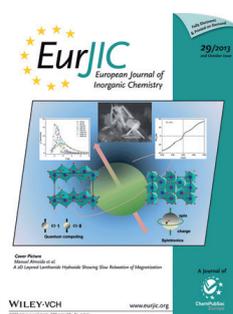
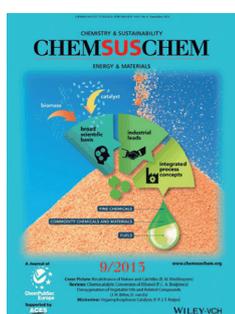
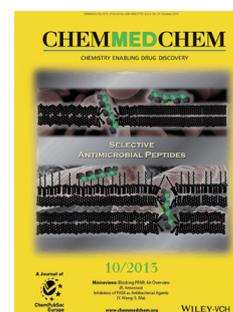
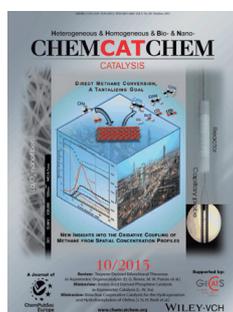
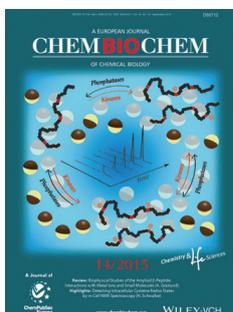
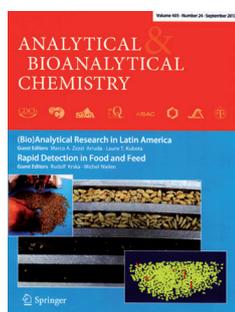
### Secretaría Editorial

Patricia Yáñez-Sedeño  
*Real Sociedad Española de Química*  
[www.rseq.org](http://www.rseq.org)

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense Ciudad Universitaria.  
28040 Madrid  
Tel (+34) 913 944 356. Fax (+34) 915 433 879



## Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química



**Sumario**



Ilustración de la cubierta realizado por:



Estefanía García Luque y Pedro Jesús Chicón Luque, I.E.S. Manuel Romero de Villanueva de la Concepción (Málaga). Con este cartel se presentó un trabajo sobre "experimentos con medicamentos" en el certamen de Ciencia en Acción de 2013, donde se distinguió con el premio Ágora. Dicho trabajo se recoge, en parte, en el artículo Química de los medicamentos de hierro: propuestas educativas contextualizadas de María Luisa Prolongo, Josep Corominas y Gabriel Pinto publicado en este número.

Composición y producción:

Moisés Fernández  
 Edinnova Taller Editorial

<b>Editorial</b> .....	182
<i>Miguel Ángel Sierra</i>	
<b>Carta del Presidente</b> .....	183
<i>Jesús Jiménez Barbero</i>	
<b>Cartas al Editor - Se nos va por los desagües</b> .....	184
<i>Enrique Díez Barra</i>	
<b>Opinión - Una idea sobre la planificación de los recursos humanos para investigación</b> .....	185
<i>José M. Pingarrón</i>	
<b>Opinión - Una Ars Nova para el oficio de científico</b> .....	187
<i>Óscar Millet</i>	
<b>Entrevista a Marina Villegas, Directora General de Investigación</b> .....	189
<i>Sonsoles Martín-Santamaría y Miguel Ángel Sierra</i>	
<b>Investigación Química</b>	
Diseño y desarrollo de una novedosa estrategia profármaco basada en la enzima DPPiV/CD26 ...	195
<i>María José Camarasa, Sonia de Castro y Sonsoles Velázquez</i>	
Nanomateriales en limpiadores de superficies duras .....	204
<i>Minerva Fernández Blanco, David Amantia, Jaume Josa i Pons y Laurent Aubouy</i>	
<b>Enseñanza de la Química</b>	
La aproximación crítica a las pseudociencias como ejercicio didáctico: homeopatía y diluciones sucesivas .....	211
<i>Gonzalo Abellán, Lorena E. Rosaleny, Jesús Carnicer, José J. Baldoví y Alejandro Gaita</i>	
Química de los medicamentos de hierro: propuestas educativas contextualizadas .....	218
<i>María Luisa Prolongo, Josep Corominas y Gabriel Pinto</i>	
<b>Historia de la Química</b>	
Antecedentes de la función y la estructura del ADN. Identificación de la naturaleza de las moléculas portadoras del mensaje genético .....	225
<i>José C. Illana</i>	
Biología molecular y estructura del ADN .....	234
<i>José C. Illana</i>	
<b>Noticias de la RSEQ</b> .....	241
<b>Obituario</b> .....	244

Miguel Ángel Sierra

¡M<sup>e</sup> han auditado los gastos de un proyecto! Y no es la primera vez. Al principio pensé que era por mi aspecto sospechoso. Después, porque tengo un coche y, mira por donde, cuando lo compré había una oferta en la que por el mismo precio, te ponían un alerón delantero y dos chapas diciendo que era un “sportline”. Y bueno, ya sabemos lo que pasa en este país con los coches. Finalmente, porque en la época a la que corresponde el proyecto estuve en Argentina, alojamiento y comida cortesía de mis colegas americanos, y el viaje lo hice embutido 13 horas en tercera clase en un avión borreguero, viaje que, por otra parte, pagó mi Universidad. Bueno, también sabemos lo que pasa en este país con los viajes al extranjero.

¡Qué desilusión! Yo que me creía importante y resulta que están auditando a todo el mundo. Que nadie me malinterprete. El poco dinero que tenemos para investigar es dinero público. En absoluto me opongo a que nos revisen ni a que tengamos que dar cuentas de cómo hemos gastado el dinero que se ha invertido en nosotros. Por ello se hacen controles anuales tanto científicos como económicos de la marcha de un proyecto. Lo que ocurre es que nos están fiscalizando otra vez y además varios años después de finalizar ese proyecto. Además, te piden justificar todos y cada uno de los gastos que has hecho, después de haber presentado en tiempo y forma facturas legales y avaladas por los órganos económicos de la Universidad. Aquí las cosas cambian. No es ya el sinsentido de tener que explicar para qué has comprado 25 litros de isopropanol, es que este tipo de actuaciones atentan contra la presunción de inocencia. Y mira por donde, yo soy de los que se acuerdan de cuando en este país había que demostrar que eras inocente porque se suponía que eras culpable mientras no se demostrase lo contrario.

Pero volviendo a las auditorías, resulta curioso que cuando estamos viviendo una corrupción a nivel nacional que alcanza dimensiones bíblicas, una corrupción “democrática” porque no conoce fronteras ni de autonomías ni de clases sociales, me pregunten para qué he comprado seis matraces de fondo redondo. Debe de ser que nuestro Ministerio de Hacienda no tiene cosas mejores que hacer, o que le parece más interesante intentar recuperar un poco de dinero de nuestros proyectos, que atajar de una vez y para siempre la verdadera corrupción.

Y mientras tanto ¿qué hacen nuestros órganos de gobierno? Todavía no he escuchado al todopoderoso Saneodrín, que vela por la pureza de nuestras Universidades (por si no se me entiende, me refiero a la CRUE) y que es ca-



paz de tomar posiciones respecto a los temas más variados (Pablo Espinet lo explicaba mejor que yo en su artículo de opinión en el número anterior de *Anales*, pero seguro que en lo que he tardado en escribir este editorial me han posicionado en algo), una queja, una oposición o la opción más lógica, una rotunda negativa a seguirle el juego al Ministerio. Qué va, para qué, si al fin y al cabo esto no tiene la menor transcendencia. ¿Qué importancia tiene que unos cuantos profesores de la Universidad o científicos del CSIC pierdan algunas semanas rellenando impresos absurdos? Ninguna. Posicionarse en contra o a favor de una ley o de distintas situaciones nacionales o internacionales, eso sí que tiene importancia y sobre todo impacto mediático. Y para más INRI aparece un artículo en un periódico nacional, firmado por varios vicerrectores de investigación, quejándose de este asunto. Por favor, son ustedes los que tienen en su mano decir ¡BASTA! Con cantos al Sol nunca se ha solucionado nada, salvo que uno quiera agarrar una buena insolación.

Termino ya. Me vienen a la cabeza las palabras de un presidente del Congreso que resumen bien lo que uno siente frente a esta situación absurda: “manda güevos”. La Química española puede tener muchos defectos pero entre ellos no está la corrupción. Por ello, estando más próximo a Laborreta, aquel genial beduino del Congreso de los Diputados, me gustaría cerrar esta editorial con sus palabras más famosas. Sin embargo no lo haré por respeto.

Gracias por leer.

Miguel Á. Sierra  
Editor General de *Anales de Química*

Jesús Jiménez Barbero

Queridos amigos y colegas.

Quiero agradecer vuestro apoyo mayoritario a los últimos cambios que hemos introducido en nuestra RSEQ. El nuevo logotipo ha sido muy bien acogido. La web está siendo un medio de difusión y de búsqueda de información muy empleado. La edición de nuestro *Anales* en formato electrónico también marca una nueva época. Gracias a todos por seguir apoyando, pese a la que está cayendo.

El número de eventos científicos y divulgativos participados por la RSEQ sigue aumentando. El apoyo a estos acontecimientos representan un esfuerzo económico importante, y se sustenta con vuestras cuotas. Sin vosotros, no habría reuniones de los grupos, jornadas de las Secciones Territoriales, Bienal de la RSEQ, eventos bilaterales con otras Sociedades. Por ello, es esencial que sigamos avanzando. Sabemos que la situación actual es muy difícil.

La bajada de los fondos dedicados a la Investigación está alcanzando niveles dramáticos. Los apoyos de las distintas Instituciones son también muy escasos. No obstante, seguís ahí, trabajando cada día, en los distintos ámbitos de actuación. Pese a la crisis, no hemos disminuido nuestro número de socios. Sin embargo, no podemos parar ni conformarnos.

Hago un ruego a cada uno de vosotros. Intentad traer nuevos socios, especialmente a los más jóvenes, que son el presente y el futuro de la Química, de la Ciencia, de la Sociedad. Intentad convencer, en la medida de lo



© 2014 Real Sociedad Española de Química

posible, a las personas de vuestro entorno de que merece la pena ser socio de la RSEQ y de sus grupos especializados. Esto nos permitirá seguir manteniendo y ampliando nuestros foros de discusión y de reunión.

Gracias por vuestro esfuerzo.

Jesús Jiménez Barbero  
Presidente de la Real Sociedad Española de Química



Real Sociedad Española de Química  
El Sitio de la Química en España

## Se nos va por los desagües

La capacidad de crear conocimiento en España se nos va por los desagües. Se va de una forma imparable, sin que parezca que nada se puede hacer más que observar cómo de forma continua el sistema de ciencia y tecnología desaparece en un sumidero. Sin hacer ruido, o mejor, por recordar algunas movilizaciones de investigadores y un pacto parlamentario por la ciencia, sin hacer ruido ya. Porque no se trata sólo de reivindicaciones corporativas o de élites científicas, sino porque nos va en ello la capacidad de país para crear riqueza, el ruido debería ser constante. Ruido o rumor, o pedagogías, o discursos, o propuestas o todo aquello que la capacidad del colectivo científico español, que es mucha, pueda idear para ponerle el tapón al desagüe.

Mi entorno geográfico, un territorio sin más tradición en la innovación científica que algunas iniciativas individuales como la de Mónico Sánchez (Piedrabuena, 1880) desarrollando y patentando un aparato portátil de rayos X o la de Gregorio Imedio (Calzada de Calatrava, 1916) creando el conocido pegamento transparente y la fábrica en su pueblo, permite ejemplificar cómo el esfuerzo coordinado de las administraciones, o de eso que se denomina “los políticos”, respondiendo a una estrategia y con una acción sistemática, permitió crear un sistema de I+D+I, pequeño pero en expansión y que hoy va desapareciendo por la asfisia económica que se traduce en ausencia de doctorandos, en cierre de laboratorios, en equilibrios financieros para mantener equipos y finalmente en ausencia de capacidad investigadora. Algunos grupos, muy pocos, consiguen notables ayudas en lo que queda de recursos estatales o en la tabla de salvación que representa ahora el 7.º Programa Marco y a continuación el Horizonte 2020. Este hecho evidencia que la calidad

no se asocia en exclusiva a territorios. Por eso aún sorprende más el abandono que algunos gobiernos regionales hacen de las capacidades de su sistema universitario y científico.

Castilla-La Mancha no es una excepción en el trato que está recibiendo la ciencia en España, puede acaso notarse más por su juventud, y cualquiera puede hacer análisis de situación similares en su entorno. Hemos hecho ya muchos análisis, mucha búsqueda de antecedentes, conviene formular un proyecto. El objetivo final es participar en la primera división de la ciencia porque, en el mundo actual, el acceso al conocimiento marca la diferencia y la desigualdad en él abre las brechas sociales y económicas más profundas. El objetivo inmediato, cerrar el desagüe. Dos propuestas para evitar el vaciamiento del sistema:

1. Aumento del número de becas/contratos para realizar tesis doctorales; no puede ser que alumnos brillantes y con ilusión no puedan tener su formación doctoral porque estamos distribuyendo la escasez;
2. Tasa de reposición del 100% en investigadores y docentes.

Confío que con la antedicha capacidad los científicos vayamos poniendo sobre la mesa propuestas para parar la sangría y para reconstruir las capacidades y los instrumentos del sistema científico-tecnológico español. Propuestas que, claro está, deberán dar forma las personas que la sociedad elija para dirigirla.

Enrique Díez Barra  
Universidad de Castilla La Mancha  
[Enrique.Diez@uclm.es](mailto:Enrique.Diez@uclm.es)

Las cartas al editor no requieren invitación y deben enviarse directamente a Miguel Á. Sierra: [sierraor@ucm.es](mailto:sierraor@ucm.es)

## Una idea sobre la planificación de los recursos humanos para investigación

José M. Pingarrón

Es bien conocido por todos los que dedicamos nuestro tiempo (parcialmente o a tiempo completo) a la investigación que uno de los problemas más acuciantes con que nos enfrentamos en los últimos años es la falta de recursos humanos que se dedican a la misma y la desmotivación de los jóvenes que están haciendo sus Tesis Doctorales y quisieran empezar una carrera investigadora. Esta falta de savia nueva y de investigadores jóvenes ya formados en los equipos de investigación es de tanta o más gravedad que la carencia de otros recursos materiales para llevar a cabo nuevos proyectos en un mundo cada vez más competitivo en lo que a Ciencia y Tecnología se refiere.

En el escaso debate que existe sobre este tema tan importante hay, como no puede ser de otra forma, opiniones bien diferentes, desde la famosa idea de que “España no puede formar tantos investigadores como hasta ahora”, hasta la percepción de otros de que todo aquél que inicie una Tesis Doctoral debe, de forma casi automática, acceder a un puesto de trabajo en el sistema de I+D+i. Es obvio que no estoy de acuerdo con ninguna de estas opiniones ya que estamos por debajo de la media de la OCDE en cuanto a investigadores por población y, por otra parte, la investigación no puede considerarse como una carrera funcional. Por lo tanto, ¿qué hacer?, ¿hay alguna estrategia de futuro en la que se pueda llegar a un consenso entre los diversos actores del sistema de I+D+i?

Es evidente que una implicación del sector privado mayor y más decidida en dicho sistema daría solución a muchos de los problemas que hay planteados. Una mayor aceptación de doctores por las empresas y unos programas decididos y mantenidos en el tiempo de investigación co-

laborativa entre empresas, universidades y OPIs sería una excelente noticia para el tejido investigador e innovador de este país. Sin embargo, la tozuda realidad es que, con muy honrosas excepciones y a pesar de la constante invocación que desde varios organismos oficiales y privados como el Foro de Empresas Innovadoras se hace para la potenciación de esas vías de investigación colaborativa, ésta es una vía con una gran capacidad de mejora aún.

¿Qué se puede hacer desde la Administración? ¿Qué hacemos con todos los estudiantes que piden un contrato FPU o uno posdoctoral? ¿Saben si hay una carrera investigadora y cuáles son los hitos a superar para llegar a formar parte del sistema de I+D+i? Es evidente que cuando se habla con estudiantes del último año de los Grados o incluso de los alumnos de Máster, no hay una percepción de lo que hay que hacer para que se cuente con ellos en un futuro. Lógico, tampoco lo sabemos los directores de los grupos de investigación. Lo que voy a proponer a continuación es una serie de ideas que he ido pensando (no a la ligera, aunque para ser honesto, tampoco con demasiada profundidad) a lo largo de los últimos tiempos y que, en mi opinión, supondrían una especie de sendero al que los que se quieren dedicar a la investigación habrían de atenerse. Creo que es fundamental que existan unas normas claras, con etapas e hitos perfectamente definidos por el sistema de I+D+i; esas normas deberían ser consensuadas por todos sus actores y, en consecuencia, cumplidas por todos.

En primer lugar, propongo que se informe a los estudiantes de primer año de lo que es y significa la I+D+i. Esa información debería darse por expertos (que los hay) y en ella deberían incluirse claramente las normas y etapas que un estudiante debería cumplir para poder dedicarse a la Investigación en el sistema público. Propongo algunas normas concretas:

1. A partir del año que se determine (hay que dar suficiente tiempo para garantizar la igualdad de oportunidades con los estudiantes que ya han comenzado sus Grados), se establecerá y así se informará a los estudiantes el primer año de sus estudios, que sólo podrán tener becas para investigación los estudian-



Departamento de Química Analítica  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Complutense de Madrid  
C-e: [pingarro@quim.ucm.es](mailto:pingarro@quim.ucm.es)

José M. Pingarrón Recibido: 04/09/2014. Aceptado: 08/09/2014.

- tes que superen una determinada nota de corte en sus estudios. Esa nota de corte deberá establecerse por un grupo de expertos teniendo en cuenta tanto las necesidades del sistema de I+D+i español como su deseable crecimiento y será revisable cada tres/cinco años.
2. Todos aquellos estudiantes que superen esa nota de corte y deseen dedicarse a la investigación tendrán derecho a una beca para realizar sus Tesis Doctorales en los grupos que elijan.
  3. Una vez finalizada la Tesis Doctoral y calificada con la máxima calificación posible, el Doctor que así lo desee tendrá derecho a un contrato posdoctoral de dos años en un Centro de Investigación Extranjero de calidad demostrada. Sería imprescindible que el grupo de investigación extranjero cumpla unos estándares de calidad exigentes que serían establecidos por un grupo de expertos.

4. Transcurridos los dos años de contrato posdoctoral, los investigadores que así lo deseen podrán reincorporarse a los grupos españoles de origen o bien a otro grupo de investigación nacional que cumpla con unos estándares de calidad investigadora homologables internacionalmente.

Ya sé que estas medidas concretas tienen puntos débiles. En particular no está evaluado el impacto económico de las mismas, ni el papel que el sector privado debería jugar en el establecimiento de las reglas de juego, pero creo firmemente que alguna estrategia debería implementarse para atajar cuanto antes el gravísimo problema de descapitalización y envejecimiento de los recursos humanos en Investigación que sufre España. Ojalá las propuestas que he realizado sirvan como una pequeña ayuda para que alguien con responsabilidades en política científica empiece a pergeñar algún plan que se pueda aplicar en un futuro próximo.

### MEDALLA CONMEMORATIVA DE LOS 50 AÑOS DE SOCIO DE LA RSEQ



El acto homenaje tendrá lugar en el CIB Centro de Investigaciones Biológicas el 7 de noviembre de 2014

## Una *Ars Nova* para el oficio de científico

Óscar Millet

La creación científica siempre ha sido considerada una actividad vocacional que ha avanzado a base de importantes dosis de inspiración y mucha capacidad creativa. Históricamente, estas premisas han gobernado el quehacer de todas las mentes privilegiadas que, basadas en una curiosidad innata y altruista, han sentado las bases del conocimiento científico actual. Un caso extremo de servicio a la ciencia lo constituyó el químico Antoine-Laurent de Lavoisier que, tras ser condenado por un tribunal popular, decidió realizar su último experimento mientras era decapitado por la guillotina en 1794: se dedicó a parpadear mientras aún tuviera posibilidad de hacerlo. Los cronistas de la época aseguran que llegó a repetir dicha operación hasta doce veces por un espacio de medio minuto.

Es importante resaltar que el considerable aporte emocional del investigador hace que el resultado de las pesquisas sea subjetivo y se aleje de la supuesta neutralidad que, a menudo, los científicos nos jactamos en tener. Tanto es así que incluso actividades como la síntesis orgánica, gobernadas por las estrictas reglas de la reactividad química y, en principio inmune a fenómenos temperamentales, en la práctica están también muy sujetas a los criterios irracionales del investigador. En este contexto, no nos extraña que Elias J. Corey fuera galardonado con el premio Nobel de Química (1990) por “el desarrollo de la teoría y la sistemática en síntesis orgánica” mientras que anteriormente, en 1965, el mismo galardón hubiera sido otorgado a Robert B. Woodward por “sus logros en el arte de la síntesis orgánica”. En ambos casos, las (enormes) contribuciones a la química orgánica derivaron de las no menos extraordinarias personalidades de los investigadores premiados.

A partir de la Segunda Guerra Mundial el oficio de científico sufrió una profunda transformación tanto conceptual como metodológica desde el antropocentrismo del científico a un modelo de desarrollo colectivo. Por una parte la sofisticación y la tecnificación de los experimentos han ido generando una industria de la ciencia, accesoria al laboratorio y que facilita (en muchos casos posibilita) el desarrollo científico actual. Por otra parte la ciencia ha permeado completamente en la sociedad que, hoy en día, ya está totalmente familiarizada con los avances médicos y tecnológicos que día tras día mejoran el estilo de vida y la esperanza vegetativa de las sociedades avanzadas. Todo esto ha revertido en una mayor inversión económica en la actividad científica, tanto pública como privada que ha transformado paulatinamente un modelo romántico, donde los descubrimientos se realizaban gracias a singulares contribuciones de unos pocos sabios interesados y sitios en excéntricos laboratorios, hacia un modelo de desarrollo científico panéptico e interrelacionado, con modestas (pero importantes) aportaciones de una colectividad científica creciente y multidisciplinar.

Queda claro que, actualmente, la decisión sobre el *qué* y sobre el *cómo* experimentar (o sea establecer las preguntas) sigue siendo soberana del investigador y, por tanto, subjetiva y mayormente fruto de la curiosidad del mismo. Aquí, es importante no olvidar que la esencia radica en los descubrimientos y no en las personas. El científico está al servicio de la ciencia y no *viceversa* y fuere razonable tenerlo en cuenta con el fin de seleccionar responsablemente los temas de estudio. Volveremos sobre este punto más adelante. En cualquier caso, esta estrecha interrelación entre científico y proyecto se convierte en viciosa cuando los criterios de objetividad se pierden durante el análisis de los resultados obtenidos, que a todas luces debe ser realizado con la mayor distancia emocional posible. Los científicos tendemos a enamorarnos de nuestras ideas y esto es letal para el avance científico.

Pero, ¿cómo ha afectado este cambio de modelo a la percepción que tienen los estudiantes de ciencia? Si bien que los aspirantes a científico de hoy en día siguen muy interesados por los proyectos que acometen, se percibe la sensación de que la profesionalización de la ciencia, si bien que absolutamente necesaria, parece haber resentido



CIC bioGUNE  
Derio, Vizcaya  
C-e: [omillet@cicbiogune.es](mailto:omillet@cicbiogune.es)

Óscar Millet

Recibido: 01/09/2014. Aceptado: 02/09/2014.

el otrora vocacional oficio, y los más jóvenes ven nuestro trabajo como una actividad meramente laboral, cada vez más separada de la vida intelectual y que, en última instancia, se aleja progresivamente de los procesos más creativos. Ni que decir cabe que las oscuras expectativas de estabilización laboral, ausentes en nuestro país por la falta de políticas científicas estables y duraderas, actúan como catalizador de este cambio de mentalidad frente al noble oficio de científico.

En resumen, en la actualidad desarrollamos nuestra profesión con la vista puesta en los héroes de antaño, pero en una sociedad que presenta un creciente interés por las aplicaciones que se derivan de nuestro trabajo y que exige, cada día más, un estricto control sobre la inversión económica, las materias objeto de estudio y los resultados de la investigación. Todo ello, ligado a una cierta relativización moral de la profesión por parte de los aspirantes a profesionales del sector, nos lleva a cuestionar si es plausible mantener los ideales de romanticismo y altruismo que han acompañado a la ciencia desde sus orígenes cuando, hace más de trescientos años, se separó de la filosofía al aplicar el método científico.

La respuesta es, en nuestra opinión, afirmativa. De la misma manera que Guillaume de Machaut y Roman de Fauvel dinamizaron la música sacra con su *Ars Nova*, se propone aquí una estrategia similar para reconciliar el carácter vocacional de la ciencia con los pragmáticos

tiempos en que vivimos, dominados por la actividad económica. En la época medieval el *Ars Nova*, con tan solo un cambio de ritmo, introdujo una espectacular transformación en la percepción de la música, y todo ello sin alterar ni una sola nota de la partitura. Igualmente, los científicos podemos (y debemos) seguir saboreando y disfrutando de la emoción de descubrir, trabajando con la misma ilusión que siempre nos ha caracterizado, pero muy atentos a las exigencias que imponen los nuevos tiempos. Haciendo un ejercicio de introspección, es difícil no reconocer que la principal fuente de satisfacción emocional del científico radica en el proceso cognitivo que lleva a la innovación, pero no en el hallazgo en sí mismo. Por otra parte, despojándonos de los aspectos más egocéntricos, lo único trascendente para la sociedad es el descubrimiento tangible. Por ello, es imperativo reconocer que el centro de gravedad está en la ciencia y no en el investigador. Idealmente, los científicos no debiéramos utilizar la ciencia para nuestro crecimiento personal, sino que debiéramos centrar nuestros esfuerzos en resolver problemas que estén en comunión con los retos que impone la sociedad. Bien entendido, esto representa un cambio tan pequeño y revolucionario como la *Ars Nova*, y que no representa gran sacrificio ya que podemos seguir plenamente realizados al aplicar el método científico y poner a prueba los conocimientos y las habilidades para los que hemos sido formados durante tantos años.

PRIMER CONCURSO  
DE TIRAS CÓMICAS  
RELACIONADAS CON  
LA QUÍMICA

PARA ALUMNOS DE E.S.O.,  
BACHILLERATO, GRADO Y POSTGRADO

INSTRUCCIONES, PRÓXIMAMENTE EN LA WEB  
DE ANALES:  
[WWW.ANALESDEQUIMICA.ES](http://WWW.ANALESDEQUIMICA.ES)

## Marina Villegas Directora General de Investigación

**M**arina Pilar Villegas Gracia nació el 20 de mayo de 1965 en Madrid, es Doctora en Ciencias Químicas por la Universidad Autónoma de Madrid y pertenece a la Escala de Investigadores Científicos de Organismos Públicos de Investigación. Después de trabajar varios años en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), donde fue Vicedirectora del Instituto de Cerámica y Vidrio, y Directora del Departamento de Posgrado y Especialización del CSIC, se incorporó en abril de 2012 al Ministerio de Economía y Competitividad como Subdirectora General de Proyectos de Investigación. Desde el 13 de febrero de 2014 es la Directora General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Economía y Competitividad.

Marina Villegas es coautora de 109 publicaciones científicas, ha dirigido una veintena de proyectos competitivos y contratos con industrias, además de participar en otros cuarenta y es coautora de cinco patentes, dos de ellas licenciadas a empresas.

Marina Villegas nos recibió en su despacho de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica el día 25 de julio de 2014. La entrevista fue amena y distendida.

—Se conoce muy poco de tu biografía personal, aparte de unas notas escuetas de prensa. ¿Podrías decirnos algo más acerca de ti como persona? Gustos, aficiones, etc.

Lo que más me ayuda personalmente es que desconecto muy fácilmente cuando estoy fuera del trabajo



Marina Villegas en su época de estudiante de doctorado (Ámsterdam 1991, durante un curso de Procesamiento Cerámico)

y soy capaz de aislarme. Me gusta mucho salir, ir al cine, a comer, a tomar una copa con amigos, leer, sobre todo novela negra. Y, bueno, me gusta el sofá. Me gustan mucho las series (*Breaking Bad*, *El Príncipe*, *La Cúpula* y culebrones americanos como *Anatomía de Grey*). No suelo ir al campo, lo que me gusta realmente es la playa.

**“La gestión me gusta y creo que puedo aportar algo”**

—En una entrevista como ésta, no se puede empezar sin preguntarte en dónde te sientes más cómoda, en la Dirección General o en el Instituto de Cerámica y Vidrio (ICV) del CSIC dirigiendo un grupo de investigación.

Son situaciones distintas y etapas de la vida diferentes. Ahora estoy en la Dirección General y estoy muy a gusto, pero también estaba muy a gusto en el CSIC. Lo cierto es que la gestión me gusta. A veces digo medio en broma: “no sé si me habré equivocado estudiando Químicas”. Pero eso es lo que me ha llevado hasta aquí. Si alguien me dijera ahora que mañana tengo que entrar en un laboratorio, me costaría. La investigación en el instituto es muy acti-



Marina Villegas con su equipo del Instituto de Cerámico y Vidrio (CSIC)

**“No tengo ninguna conexión política ni con el PP ni con el PSOE”**

La elegí porque estamos en un momento de escasez de medios. Si tenemos muchas cabezas podremos resolver cosas con menos medios, eso está claro. Cuando se tienen muchos medios, por supuesto que es impor-

**“Si tenemos muchas cabezas podremos resolver cosas con menos medios”**

© 2014 Real Sociedad Española de Química

va y requiere un esfuerzo intelectual grande. Tienes que leer mucho, estar al día, dirigir el equipo, etc. Y todo eso lo tengo un poco relegado y me costaría hacerlo. En estos momentos, me encuentro más a gusto haciendo gestión. Si no, nunca hubiera dado este paso. Y además, creo que puedo aportar algo en este campo.

—¿En tu opinión, por qué son tan pocos los científicos que alcanzan en política puestos significativos?

La formación que tienes como científico es muy difícil que te lleve a la gestión. Si hacer gestión no te gusta, pasar a la política no es fácil. La primera vez que te enfrentas a un BOE, o te llama la atención, o te parece que es muy complicado y lo dejas. En gestión, al final, trabajas junto a economistas, abogados, etc., es decir, profesionales que están “entre papeles”.

—Aunque es una pregunta comprometida, ¿aspiras a continuar tu carrera en política: una Secretaría de Estado, un Ministerio?

No puedo decir que “no” tajantemente. Yo estaba bien cuando era Subdirectora de Investigación y, si me hubieseis hecho esta pregunta entonces, os hubiera dicho que no, y resulta que aquí estoy. Aunque yo no tengo

ninguna conexión política ni con el PP ni con el PSOE, se decidió que la continuación de la línea de la Dirección General pasaba a través de mí.

—Antes de empezar con preguntas concretas, en una intervención reciente en Burgos encabezaste la presentación con una frase de Severo Ochoa: “En principio, la investigación necesita más cabezas que medios”. ¿Por qué has elegido esta frase?



Marina Villegas en su época como Subdirectora General de Proyectos de Investigación del Ministerio de Economía y Competitividad

## “Tenemos un problema: explicar al ciudadano que la inversión en Ciencia es un beneficio económico”

tante tener muchas cabezas, pero con escasez de medios hay que tener más cabezas porque tienes que resolver más situaciones difíciles. Al final de mi intervención en Burgos hay otra frase que es la contraposición de ésta: “La ciencia es el alma de la prosperidad de las naciones y la fuente de vida de todo progreso” (Louis Pasteur). Es decir, también necesitamos medios.

—*Recientemente se ha demostrado que la inversión en investigación tiene resultados económicos inmediatos (datos de American Institutes for Research, la Comisión de Cooperación Institucional de la Universidad de Michigan, la Universidad de Chicago, y la Universidad Estatal de Ohio publicados en Science)*<sup>1</sup>. ¿Se puede trasladar este estudio a España?

Yo creo que la inversión en investigación siempre tiene resultados positivos en la economía. ¿Qué ocurre con España? Hemos visibilizado la ciencia poco y, seguramente, mal. Y de esto tenemos la culpa los científicos. La gente nos pregunta: “¿Qué hacéis? ¿Esto para qué sirve? ¿Y mi euro que pongo en los impuestos y que se gasta en Ciencia, qué me da?”. La respuesta que les damos es que publicamos, que hacemos cosas muy interesantes... ¿Cómo explicas que haber invertido millones de euros en detectar el bosón de Higgs es importante? Hay que trasladar a la sociedad, no sólo que es importante por la ciencia en sí, sino por todo el desarrollo que genera, por ejemplo, en ingeniería. Aquí es dónde tenemos un problema, al explicar que la inversión en Ciencia es un beneficio económico porque todos los resulta-

dos que se obtienen se traducen en beneficios para la gente.

—¿Qué tendría que hacer la Ciencia española para interesar al ciudadano medio?

Hay que contarles qué resultados tenemos. Se da mucha importancia a justificar y controlar la parte económica de un proyecto, pero también es muy importante controlar los resultados que ha producido el dinero que se ha invertido. Y estos resultados se los tenemos que enseñar a la gente. Somos muy malos divulgadores. Esto es una generalidad por supuesto, porque hay investigadores que son magníficos divulgadores.

—*Los recortes en Ciencia y Tecnología están empobreciendo el país. ¿No crees que sería necesario un pacto de estado por la CyT que evite que la financiación dependa del gobierno de turno, con objetivos a corto, medio y largo plazo? ¿Pienso abordar el Gobierno un objetivo tan difícil y ambicioso? ¿Lo considera necesario?*

No sé si eso se llama pacto de estado o Agencia de Investigación, pero lo que el sistema necesita, además de más financiación, tanto pública como privada, es estabilidad, que todo el mundo sepa cuándo hay convocatorias, qué presupuesto hay en un plazo de 4 años, etc. Nos falta independencia y flexibilidad, estamos fragmentados (por ejemplo, en distintos ministerios), y eso nos

## “Lo que el sistema de CyT necesita es estabilidad”

mata. La flexibilidad nos permitiría establecer un calendario para convocatorias, una previsión de presupuesto, etc. Y así conseguiríamos estabilidad.

—¿Esto no se alcanzaría con un pacto de estado?

Sí. Pero tampoco se ha alcanzado en educación y es algo fundamental.

—*Pero en Ciencia, al contrario que en Educación, no hay implicaciones políticas...*

Quizá en Ciencia no tanto pero también las hay. Tenemos diferentes comunidades autónomas con diferentes opiniones y sí hay implicaciones políticas. Un pacto de estado sería a lo que todos aspiraríamos, pero en este momento nos conformaríamos con la Agencia. En el fondo sería una especie de pacto de estado.

—¿Estás a favor de mantener la financiación de la investigación básica?

Sí, claro.

## “Buscamos que el programa de ciencia excelente español se parezca al propuesto por H2020”

—¿Cómo esta financiación básica queda garantizada en un cumplimiento estricto del programa Horizonte 2020 de la UE, en el que parece que hay prioridad para otro tipo de investigación?

H2020 tiene 3 pilares y uno de ellos es ciencia excelente (igual que nosotros) con programas como ERC, Marie Curie, etc. Nosotros buscamos que el programa de ciencia excelente español se parezca a esto. En realidad, la convocatoria de proyectos se denomina de “generación de conocimiento” en la que hay, no sólo ciencia aplicada, sino ciencia muy básica. Y luego tenemos el programa de *Retos de la Sociedad* que es análogo al H2020, aunque el H2020 se dirige más a la innovación, a la aplicación y al mercado. Nuestro programa de *Retos* es

<sup>1</sup> Bruce A. Weinberg, Jason Owen-Smith, Rebecca F. Rosen, Lou Schwarz, Barbara McFadden Allen, Roy E. Weiss, Julia Lane, “Science Funding and Short-Term Economic Activity” *Science* 344, 4 de abril de 2014.



Marina Villegas en el X foro internacional sobre la evaluación de la calidad de la investigación y de la educación superior (Granada 2013)

“  
**A la dirección general de investigación le deben corresponder entre 400-500 millones de euros en 2014**”

de excepción, porque la tasa de reposición de funcionarios es del 0%. En ciertos cuerpos como médicos e investigadores entre otros, hay una tasa del 10%. La Secretaria de Estado, Carmen Vela, está trabajando para que estos porcentajes sean mayores. Se ha conseguido duplicar la tasa en los Organismos Públicos de Investigación con contratos de profesor distinguido y se está intentando conseguir este incremento en universidades.

También hay que tener en cuenta que los fondos asignados a las convocatorias de recursos humanos no se han reducido. Por ejemplo, en el programa Ramón y Cajal se ha disminuido el número de plazas (de 225 a 175), pero no el dinero dedicado al programa. Se han mejorado las condiciones económicas (la ayuda ha pasado de 10.000 a 40.000 euros) y en la convocatoria se incluye el programa I3. Otro ejemplo es el programa de contratos predoctorales, que no se ha recortado. El Decreto de Doctorado dice que la Tesis debe realizarse en 3 años, aunque se puede extender a 4 años. En la convocatoria 2014, si la Tesis se lee en 3 años, el cuarto año de contrato va a ser más favorable. Va a llamarse “período de orientación posdoctoral” y los doctores van a tener un mejor sueldo (entre un becario predoctoral y un becario posdoctoral).

—Yendo ya a temas específicos de su Dirección General, la inversión en investigación civil cayó de 3.186 millones de euros en 2011 a 2.250 millones de euros en 2014. ¿Vamos a aumentar la inversión en estas dos próximas convocatorias que se avecinan? Como sabes, los científicos estamos preocupados por los recortes que se han sucedido estos años en los Planes Nacionales.

Bueno, la subida ya se ha producido. Esperamos contar en junio con 95 millones de euros adicionales y, no sólo eso, sino que esperamos que se puedan consolidar. Esto sería una subida. Los presupuestos no están cerrados todavía pero se espera que se dediquen a investigación 3.000 millones de euros (incluyendo CERN, CDTI...) de los que a esta Dirección General le deben corresponder entre 400 y 500 millones de euros.

—Los Retos del Plan Estatal de Investigación se ha definido por su Dirección General como “investigación Orientada a resolver los retos de nuestra Sociedad”. Como investigadora de carrera, ¿tienen datos en la DGI respecto a si el investigador español ha entendido bien la diferencia entre los dos programas, Retos y Excelencia?

El programa Retos se inició en la última convocatoria y yo creo que hubo gente que lo entendió muy bien. Ha habido investigadores que lo han entendido y que han hecho unos proyectos estupendos, mientras que otros no han entendido (o no han querido entender) el sentido de la convocatoria, probablemente porque la convocatoria de Excelencia era similar a la de toda la vida. Seguro que hay gente que ha solicitado proyectos en Generación del Conocimiento y debería haber solicitado por Retos porque no se han planteado si podrían haber resuelto algún reto.

—¿Hemos acabado por fin con la irregularidad en las fechas de las convocatorias? Siendo investigadora, sabrás que esto genera mucha desazón, no sólo en proyectos de investigación, sino también en contratos Ramón y Cajal, posdoctorales y otros...

Es un desastre total. La convocatoria que salió en noviembre de 2013 debería haber salido en enero de ese

“  
**La tasa de reposición de investigadores es claramete insuficiente**”

en realidad de solución de problemas de la sociedad. De hecho seguimos haciendo la convocatoria por áreas científicas. ¿Tú, desde tu área, cómo solucionas un reto? Pero no hemos abandonado la ciencia básica. Si no haces ciencia básica no tienes nada que vender a futuro. Y hay que tener algo en la cartera para vender a quien lo pueda aplicar y comercializar.

—Los científicos estamos muy preocupados por el envejecimiento del sistema investigador español, algo a lo que precisamente no ayuda la tasa de reposición del 10%. La situación es más que preocupante. Como sabes, la edad media del investigador CSIC es de más de 53 años. En la Universidad es más difícil hacer esta estadística, pero no debe de distar mucho. ¿Ves alguna posibilidad de que esto cambie a corto plazo?

La tasa de reposición es claramente insuficiente. No nos olvidemos de que estamos en una situación

## “ La Agencia Nacional de Investigación está en segunda vuelta de consultas ”

año y la convocatoria que debería haber salido en enero de 2014 esperamos que salga la semana que viene. Esperamos cerrar en septiembre para resolver esta convocatoria en febrero-marzo de 2015. Lo razonable es hacer la convocatoria en el año y tener los proyectos resueltos antes de diciembre del año correspondiente.

—*La financiación de solicitudes de proyectos está en esta última convocatoria alrededor del 38% en la convocatoria de excelencia y del 40,8% en retos. ¿Qué opinas de estos niveles de éxito?*

En la convocatoria de *Excelencia* no hay datos finales porque no se ha terminado de resolver. En *Retos* se han financiado todos los proyectos que tienen un nivel que merezca la pena financiar. Es decir, hemos llegado al límite de la calidad financiable. Lo que opinan nuestros Gestores de Área es que se está financiando bien. El Programa de *Excelencia* se va a quedar un poco más corto. Desde un principio tenía asignado 1/3 de la financiación total y además se han solicitado más proyectos de los esperados. Hemos subido la financiación (se habían asignado 85,5 millones de euros más 30 millones de euros de financiación FEDER y al final se ha incrementado en una cantidad que no os puedo dar porque no es pública todavía). Estamos esperando a la resolución definitiva de la convocatoria para, con ese dinero, poder financiar a aquellos proyectos que merecen ser financiados. Sé que estamos haciendo daño con el retraso en la publicación de la resolución definitiva pero creo que ese daño es menor que dejar una serie de proyectos sin financiar.

—*Está claro que el éxito de los grupos españoles que solicitan financiación en convocatorias europeas es relativamente bajo. ¿Se puede hacer algo para incrementar esta tasa de éxito desde la Dirección General?*

Yo no tengo competencias en convocatorias europeas (es el CDTI y directamente la Secretaría General de Ciencia, Tecnología e Innovación) pero creo que hay varios factores responsables del bajo nivel de éxito. El primero es que los investigadores piensan que es muy complicado solicitar un proyecto europeo. Esto deriva de que tenemos un problema serio de ayuda a la gestión y no de falta de ideas o ganas de solicitar proyectos. Esta Dirección General tiene actividades de apoyo y refuerzo para la solicitud de proyectos a la Unión Europea. No obstante, sabemos y tenemos claro que hay un problema de gestión y que los investigadores necesitan apoyo.

—*¿En qué estado está la creación de la Agencia Nacional de Investigación?*

Repetiendo las palabras de Carmen Vela hace unos días en un acto en el Foro España Innova: “Estamos en la segunda vuelta de consultas”. Ha pasado por Abogacía del Estado, ha pasado por Hacienda, ha vuelto a Abogacía y de nuevo a Hacienda. Está siendo un proceso muy complicado sobre todo porque tiene que hacerse a coste cero. Tenemos la

idea (o la esperanza) de que salga adelante, no este año, pero sí el año que viene. Yo os diría que crucemos los dedos a ver si hay suerte.

—*¿Cómo ve el papel del CSIC a medio y largo plazo en la ciencia española?*

El CSIC ha tenido, tiene y debe de tener un papel fundamental en la Ciencia española. Es el primer organismo de investigación del país, tiene unos medios y unas capacidades impresionantes y un personal muy bien formado. Es verdad que ha tenido muchos problemas de financiación y que hay que estabilizarlo. Desde luego no podemos perderlo, aunque necesita una reestructuración como otras tantas instituciones.

—*¿Lo ves viable?*

Al CSIC, sí.

—*Aunque somos conscientes de que esto no depende directamente de ti, ¿qué hacemos con los Investigadores Ramón y Cajal, Torres Quevedo y asimilados? Los programas se reducen, las universidades y los centros de investigación no pueden contratarlos...*

Los investigadores Ramón y Cajal tendrán su programa *I3* independiente de las universidades. La financiación *I3* se establecerá en la propia concesión del contrato. Todavía no hemos llegado a este periodo de estabilización porque no hay contratados con esta nueva norma en su quinto año, pero será una oportunidad de movilidad estupenda. Podrán ir a donde les den un puesto de trabajo. Una cuestión muy diferente es que ese puesto esté abierto en la institución en la que se encuentren.

En cuanto al programa Juan de la Cierva ya sabéis que se ha dividido en dos, la formación posdoctoral y la incorporación de jóvenes doctores. Ambos programas son de dos años.

## “ El CSIC debe tener un papel fundamental en la ciencia española ”

## “ Hay que reconocer las patentes y los trabajos con la industria en la promoción del personal investigador ”

—La promoción del personal investigador también está detenida. Esto provoca desánimo, y pérdida de talentos, no sólo por emigración, sino porque la gente tira la toalla. ¿Se va a solucionar esto en algún momento?

Aquí yo tengo una opinión muy personal. He trabajado en un instituto del CSIC muy orientado a la tecnología. Eso me lleva a plantearme el problema de cómo se valoran méritos diferentes de las publicaciones indexadas. Yo creo que hay que empezar a reconocer las patentes, trabajos con la industria, etc. Lo que pasa es que el problema no es tan fácil como con la “ciencia-ciencia”. La dificultad radica en que no hay una métrica que te diga cuánto vale una patente determinada, por ejemplo, o un contrato con una empresa. Y hay que reconocer los méritos a la gente que va hacia el mercado. En eso estamos trabajando, por ejemplo, a través del sexenio tecnológico.

Por otra parte, queremos que haya movilidad de científicos, pero no únicamente en el sentido actual. Queremos que haya movilidad Universidad-Industria y viceversa. Esto lo recoge la Ley de la Ciencia, aunque somos conscientes de que moverse es difícil. A la gente le cuesta moverse. Los programas Torres Quevedo y el Programa de Doctorado Industrial, que se iniciará en septiembre u octubre de este año, son otras acciones y apuestas en este sentido.

—Y ya terminamos, ¿cuál es su grado de optimismo en el futuro de la ciencia española?

Esa pregunta no me la podéis hacer a mí, que soy optimista por naturaleza. Yo sé que vamos a salir adelante



Marina Villegas en su despacho de Directora General de Investigación el día de esta entrevista

con más o menos dificultades, seguro. Además estoy tan segura porque la gente tira y eso es importante.

—Vamos, que tenemos futuro...

Sí. Es que si no, cerramos y nos vamos.

—Te lo decimos por el desánimo generalizado de los científicos en el país.

Es verdad que hay mucho desánimo pero no podemos rendirnos. Hay que romper una pared y lo malo es que esa pared se reconstruye sola y la tenemos que volver a romper de nuevo. Pero, poniendo como ejemplo la situación que ha pasado el CSIC, que ha sido muy difícil, la gente que tienen ganas de hacer cosas ha seguido adelante.

Muchas gracias, Marina, por recibarnos, en nuestro nombre y en el de los lectores de *Anales de Química*. Nos veremos el 6 de noviembre en la entrega de premios de la RSEQ y después en la XXXV Bienal de la RSEQ que se celebrará en La Coruña.

Sonsoles Martín-Santamaría  
Miguel Á. Sierra

# Diseño y desarrollo de una novedosa estrategia profármaco basada en la enzima DPPIV/CD26

María José Camarasa, Sonia de Castro y Sonsoles Velázquez

**Resumen:** En el presente artículo se describe una novedosa aproximación profármaco, consistente en el desarrollo de conjugados péptido-fármaco, de compuestos portadores de grupos amino de distinta naturaleza o de grupos hidroxilo también de distinta naturaleza que son específicamente hidrolizados por la enzima endógena DPPIV/CD26. La aproximación es viable, versátil y útil no sólo para mejorar la solubilidad en agua tanto de moléculas lipófilas, como polares, sino también para producir aumentos muy notables de la biodisponibilidad oral *in vivo*.

**Palabras clave:** Profármacos, enzima DPPIV/CD26, conjugados péptido-fármaco, profármacos de compuestos con grupos amino, profármacos de compuestos con grupos hidroxilo.

**Abstract:** In the present paper a novel prodrug approach is described. The approach consists on the development of peptide-drug conjugates of compounds bearing amine groups of different nature or hydroxy-groups, also of different nature, which are specifically cleaved by DPPIV/CD26. This prodrug approach is viable, versatile and useful not only to ameliorate the water solubility of lipophilic or polar molecules, but also to highly increase the *in vivo* oral bioavailability of therapeutic agents.

**Keywords:** Prodrugs, DPPIV/CD26 enzyme, peptide-drug conjugates, amine-containing prodrugs, hydroxy-containing prodrugs.

## INTRODUCCIÓN. ¿QUÉ ES UN PROFÁRMACO? Y ¿POR QUÉ DISEÑAR UN PROFÁRMACO?

Un profármaco es un precursor *inactivo* de un fármaco, que una vez administrado requiere una biotransformación metabólica (química o enzimática) para liberar el fármaco (agente biológicamente activo).<sup>[1,2]</sup> El concepto profármaco fue introducido por Albert en el año 1958.<sup>[3]</sup>

Los avances experimentados en las nuevas tecnologías tales como la química combinatoria, la química computacional así como los amplios programas y plataformas de cribado de alta eficacia han dado lugar al rápido descubrimiento de un número cada vez más numeroso de compuestos muy potentes *in vitro* (cabezas de serie) pero que desafortunadamente no presentan un buen perfil farmacológico, *in vivo*, lo que impide su progresión en el desarrollo tanto preclínico como clínico hacia su comercialización.<sup>[4,5]</sup> Además, muchos de estos cabezas de serie presentan elementos estructurales tan restringidos que no es posible preparar análogos incorporando a la molécula ninguna propiedad "drug-like" sin comprometer su

afinidad por el receptor/diana. Es en este punto donde el diseño de profármacos cobra una gran importancia, ya que permite modificar propiedades del candidato clínico de forma temporal. El desarrollo de profármacos está siendo muy eficaz para resolver muchos de los problemas de dichos compuestos mejorando sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, tales como: la solubilidad (se estima que aproximadamente un 40% de los cabezas de serie candidatos a fármaco obtenidos mediante las técnicas antes mencionadas presentan una baja solubilidad en agua), la estabilidad química y metabólica (vida media), las malas propiedades organolépticas (mal sabor u olor) con la consiguiente baja aceptación por parte de los pacientes, los perfiles farmacocinéticos desfavorables como una biodisponibilidad oral deficiente (aumentando la absorción oral del fármaco y/o disminuyendo el metabolismo presistémico), la falta de permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica, etc.<sup>[6-8]</sup> Además, muchas de las propiedades desfavorables mencionadas están interrelacionadas, con lo que modificando una se pueden variar otras, lo que le confiere al proceso de diseño de un profármaco una mayor complejidad. Así, por ejemplo, el aumento de la solubilidad acuosa de una molécula puede facilitar su absorción oral, mientras que mejorar la estabilidad química puede permitir su transporte selectivo a un órgano o tejido, etc.<sup>[5a,b]</sup>

Actualmente, entre un 8 y un 10% de los fármacos aprobados en todo el mundo son profármacos, y aproximadamente un 15% de los nuevos fármacos aprobados pertenecen a este grupo.<sup>[4a]</sup> Los profármacos se utilizan en diversas áreas terapéuticas y tratamientos como anti-influenza (oseltamivir), antihipertensivos (enalapril), ulcera péptica (omeprazol), antitumorales (capecitabina), antivirales (valaciclovir), etc.<sup>[6c]</sup>

Un paso clave en el diseño de profármacos es la incorporación de un mecanismo de activación que convierta el profármaco en sus especies activas de manera eficiente y/o controlada hasta alcanzar una aplicación médica determi-



M. J. Camarasa



S. De Castro



S. Velázquez

Instituto de Química Médica (CSIC)  
Juan de la Cierva 3  
28006 Madrid  
C-e: [mj.camarasa@iqm.csic.es](mailto:mj.camarasa@iqm.csic.es)

Recibido: 01/07/2014. Aceptado: 26/08/2014.

nada. Dicha activación puede ser promovida por enzimas hidrolíticas o por procesos de oxido-reducción, aunque la activación de algunos profármacos puede transcurrir asimismo a través de procesos químicos no enzimáticos. Existen, no obstante, muy pocos ejemplos de profármacos activados exclusivamente mediante procesos no enzimáticos, posiblemente debido a la dificultad que supone descartar completamente una participación de alguna enzima en la activación de los mismos.<sup>[4b,9]</sup>

En resumen, el diseño racional de profármacos de moléculas activas, por tanto, tiene como fin el superar las barreras farmacocinéticas, farmacodinámicas o psicológicas, que limitan su desarrollo como fármacos comercializables (Figura 1). Cabe destacar que la mayoría de los profármacos comercializados, o que se encuentran en fase de desarrollo clínico, han sido diseñados con dos objetivos principales: mejorar su biodisponibilidad y conseguir su acción en lugares específicos.<sup>[4b,6c]</sup>

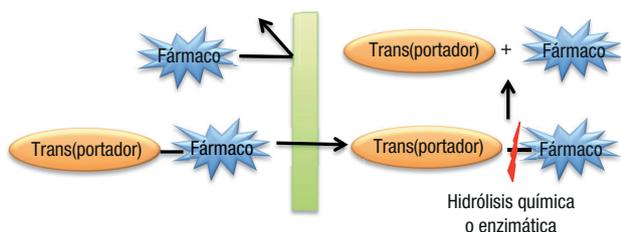


Figura 1. Ilustración del concepto de profármaco para superar o minimizar las barreras en el desarrollo de un fármaco

Un tipo de profármaco, ampliamente estudiado, es aquel donde el agente activo (el fármaco) se une a un transportador mediante un enlace covalente lábil (*carrier-linked prodrugs*), cuya activación en el organismo puede ser por vía química o por vía enzimática (Figura 2).<sup>[2,4b,5a,10,11]</sup> Dicho enlace debe ser lo suficientemente lábil, y al mismo tiempo lo suficientemente estable, para permitir la liberación efectiva del fármaco *in vivo*. El transportador no debe ser tóxico una vez liberado el fármaco. Dentro de este tipo de profármacos, aquellos que utilizan como transportadores aminoácidos y péptidos unidos al fármaco, a través de un enlace covalente de tipo éster fácilmente hidrolizable por esterasas han sido bastante estudiados para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad oral de fármacos. Como ejemplo de este grupo podemos citar los profármacos utilizados en clínica valaciclovir<sup>[12]</sup> y valganciclovir<sup>[13]</sup> (Figura 1), ésteres de l-valina de los agentes antiherpéticos aciclovir y penciclovir, respectivamente, con los que se ha conseguido un aumento de 3 a 5 veces en la biodisponibilidad oral del fármaco.<sup>[14]</sup> Este aumento se explica por la afinidad de estos profármacos por el transportador peptídico hPEPT-1, localizado en la membrana del intestino delgado, debido a la presencia del residuo de Val.<sup>[15]</sup> Sin embargo, estos profármacos poseen una baja estabilidad química debido a la labilidad del enlace éster.<sup>[14]</sup>

Por otra parte, los profármacos que emplean aminoácidos o péptidos unidos a fármacos mediante enlaces amida han sido mucho menos utilizados debido a la gran

estabilidad metabólica del enlace amida. A menos que exista una enzima específica, las velocidades de hidrólisis de estos profármacos suelen ser bajas y no tiene lugar la liberación *in vivo* de niveles suficientes del fármaco.<sup>[1,2,16]</sup>

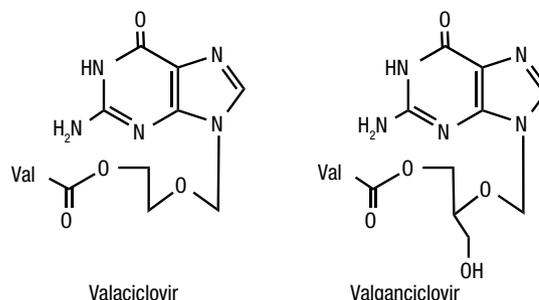


Figura 2. Profármacos de Aciclovir (Valaciclovir) y Ganciclovir (Valganciclovir)

A pesar de que se han descrito un gran número de estrategias profármaco, aún existe la necesidad de nuevas y mejores aproximaciones. En el presente artículo se describe una nueva aproximación profármaco, enteramente desarrollada por nuestro grupo de trabajo, consistente en la unión de secuencias oligopeptídicas a fármacos, que presentan perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos desfavorables, a través de enlaces amida, más estables que los enlaces de tipo éster, que son reconocidas específicamente por la enzima endógena dipeptidil-peptidasa IV (DPPiV/CD26) liberando así la forma activa del fármaco. A continuación, se recogen algunos aspectos generales de esta enzima que nos han ayudado en el diseño racional de los nuevos profármacos.

#### LA ENZIMA DIPEPTIDIL-PEPTIDASA TIPO IV (DPPiV/CD26)

La glicoproteína CD26 de la superficie de los linfocitos T pertenece a una clase única de peptidasas asociadas a membrana y es idéntica a la dipeptidil-peptidasa tipo IV (DPPiV, EC 3.4.14.5).<sup>[18,19]</sup> La enzima DPPiV/CD26 es miembro de la familia de las prolil-oligopeptidasas, un grupo de serín-proteasas atípicas que hidrolizan secuencias dipeptídicas de péptidos naturales que contienen una prolina (Pro), o en menor medida una alanina (Ala), en la penúltima posición de su extremo *N*-terminal.<sup>[20b]</sup>

DPPiV/CD26 se encuentra ampliamente distribuida en el organismo. En su forma asociada a membrana, se expresa principalmente en células epiteliales y endoteliales, localizándose, en concentraciones altas, principalmente en el riñón y en el hígado, así como en células leucocíticas del sistema inmunitario como los ya mencionados linfocitos T o los macrófagos, entre otros. Además, DPPiV/CD26 existe en forma soluble (sCD26),<sup>[19a,20a]</sup> localizándose niveles más bajos de sCD26 en fluidos seminales, y niveles de moderados a bajos en el plasma y en el fluido cerebroespinal, respectivamente.<sup>[18-20b]</sup>

La enzima DPPiV/CD26 muestra una especificidad de sustrato única y relativamente restringida (Figura 3).<sup>[18,21,22]</sup> Así, en cuanto a la penúltima posición del extremo *N*-terminal del oligopéptido, como ya se ha mencionado,

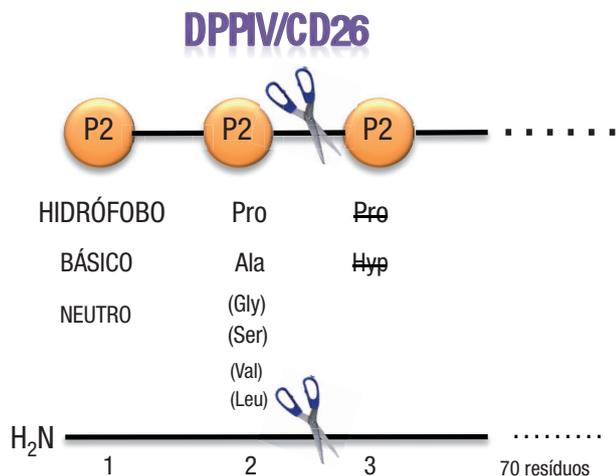


Figura 3. Especificidad de sustrato de la enzima DPPIV/CD26

la enzima reconoce específicamente los aminoácidos Pro o en menor medida Ala. Sin embargo, péptidos que poseen residuos de Pro o Hyp en la antepenúltima posición (P1') no son sustratos de DPPIV/CD26, comportándose como inhibidores de la enzima. En cuanto a la última posición del extremo *N*-terminal, la enzima reconoce una mayor variedad de aminoácidos. Así, sustratos con residuos hidrófobos (ej. Val, Ile, Ala, Phe) o básicos (ej. Lys, Arg, His) son hidrolizados mejor que los sustratos con residuos neutros o polares neutros (ej. Gly, Ser, Gln) o ácidos (ej. Asp) en dicha posición. En todos los casos, los aminoácidos de esta posición deben presentar el grupo amino terminal libre para ser reconocidos por la enzima.

### UNA NOVEDOSA ESTRATEGIA PROFÁRMACO

En el año 2005 se demostró por primera vez que la enzima DPPIV/CD26 jugaba un papel regulador e indispensable en la actividad antirretroviral de una molécula sintética pequeña Gly-Pro-Gly-NH<sub>2</sub> (profármaco inactivo), liberando Gly-NH<sub>2</sub> (que es el fármaco activo) (Figura 4).<sup>[23]</sup> En este estudio se demuestra que una molécula pequeña (Gly-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) puede ser transformada en un fármaco antirretroviral (Gly-NH<sub>2</sub>) por la acción específica de esta enzima. Este estudio fue la primera demostración de que CD26, abundantemente expresada en linfocitos-T, actúa como activador obligatorio y altamente específico de un profármaco antirretroviral sintético (Gly-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) que es inactivo como tal. Estos resultados nos sirvieron como base para explorar el empleo de la actividad dipeptidil-

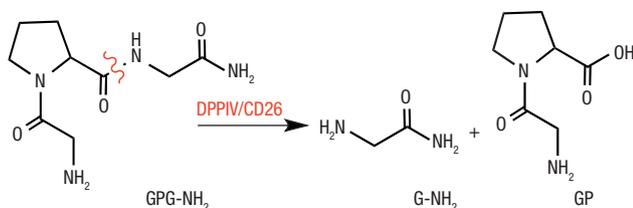


Figura 4. Activación de GPG-NH<sub>2</sub> a G-NH<sub>2</sub> por DPPIV/CD26

peptidasa de DPP-IV/CD26 como herramienta para el diseño racional de una nueva estrategia profármaco.

En nuestros laboratorios diseñamos y desarrollamos una nueva aproximación profármaco consistente en la unión de secuencias oligopeptídicas a fármacos, a través de enlaces amida, que son reconocidas específicamente por la enzima endógena dipeptidil-peptidasa IV (DPPIV/CD26), liberando así la forma activa del fármaco.<sup>[24-26]</sup> Para ello, se diseñaron conjugados de fórmula general I de moléculas bioactivas con péptidos de secuencia (Xaa-Pro)<sub>n</sub> desprotegidos en el extremo *N*-terminal (Figura 5).



Figura 5. Profármacos basados en la enzima DPPIV/CD26

Esta novedosa aproximación profármaco presenta la ventaja frente a otras aproximaciones, en que el péptido se une al fármaco mediante un enlace amida (más estable que el enlace ester, sensible a esterasas e incluso inestable a pH fisiológico en algunos casos), que es hidrolizado específicamente por DPPIV/CD26. Además la presencia de un residuo de Pro en la penúltima posición del extremo *N*-terminal protege a los compuestos frente a una degradación proteolítica no específica (exopeptidasas no especializadas no reconocen dichas secuencias), aspecto importante en la estabilidad del profármaco. Por último, el hecho de utilizar como transportadores oligopéptidos presenta la ventaja de que, tras la regeneración del fármaco patrón, se libera un producto natural (un di- u oligopéptido) que no es tóxico para el organismo.

### PRUEBA DE CONCEPTO Y APLICACIÓN DE LA ESTRATEGIA A FÁRMACOS PORTADORES DE GRUPOS AMINO

Como prueba de concepto (*proof-of-concept*) de esta nueva estrategia profármaco elegimos la familia de derivados TSAO (compuestos muy lipófilos) que inhibe potente y selectivamente la replicación del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1).<sup>[27-29]</sup> Este retrovirus HIV-1 infecta principalmente a los linfocitos T, células que expresan abundantemente DPP-IV/CD26 en su membrana celular. Además, el hecho de que los derivados TSAO sean moléculas extremadamente lipófilas, y por tanto, muy insolubles en agua, nos permitió estudiar si esta nueva aproximación profármaco podría dar lugar a moléculas TSAO que presentaran una mejor solubilidad en agua. En concreto, elegimos el *N*-3-aminopropil derivado portador de un grupo amino primario, donde anclar las secuencias peptídicas, denominado NAP-TSAO.<sup>[29]</sup> (Figura 6).

En primer lugar se preparó el conjugado modelo [Val-Pro]-[NAP-TSAO-T] portador de la secuencia dipeptídica Val-Pro, fácilmente hidrolizada por la enzima en péptidos naturales.<sup>[24]</sup> Los ensayos biológicos sobre este conjugado, tanto en presencia de la enzima purificada DPP-IV/CD26

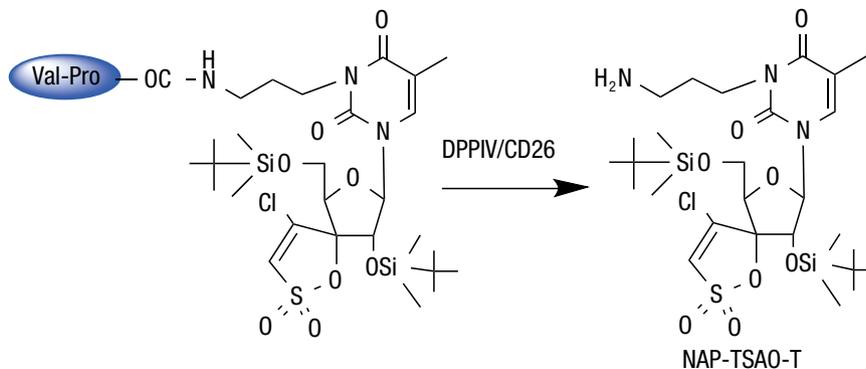


Figura 6. Activación del profármaco modelo [Val-Pro]-[NAP-TSAOT] a NAP-TSAO-T por la enzima DPP-IV/CD26

como en otros medios biológicos tales como suero humano, suero bovino o células linfocíticas T, mostraron que la enzima lo reconoce específicamente como sustrato, liberando de manera eficaz el compuesto activo NAP-TSAO-T.<sup>[24,29]</sup> Los estudios de estabilidad enzimática del profármaco en presencia de un inhibidor de DPP-IV/CD26 (Vildagliptina) mostraron que la liberación del fármaco a partir del conjugado se debe, exclusivamente, a la acción de DPP-IV/CD26. Por tanto, se demuestra, por primera vez, que la enzima reconoce sustratos “artificiales” diferentes a los péptidos naturales, hidrolizando secuencias peptídicas unidas a moléculas orgánicas no peptídicas.

Se prepararon una gran variedad de conjugados de dipéptidos y tetrapéptidos, desprotegidos en su extremo N-terminal (Figura 7), variando la naturaleza y la longitud de la secuencia peptídica del profármaco con el fin de estudiar su influencia tanto en la velocidad de hidrólisis, y por tanto en su vida media, así como en sus propiedades fisicoquímicas. En primer lugar, se prepararon conjugados (serie 1, Figura 7) en los que se mantenía el residuo de Pro como penúltimo aminoácido (para ser reconocido por la enzima) y se introdujeron en la última posición (Xaa) aminoácidos de distinta naturaleza: hidrófobos (Ala, Phe y Tyr), básicos (Lys), neutros (Gly y Asn) y ácidos (Glu y Asp). Todos los conjugados fueron hidrolizados por la enzima liberando NAP-TSAO-T, observándose que la velocidad de hidrólisis variaba con la secuencia peptídica. La tasa de conversión respecto a

la secuencia modelo Val-Pro es mayor para aminoácidos básicos, seguida de residuos hidrófobos y neutros, mientras que aminoácidos ácidos dan lugar a hidrólisis mucho más lentas.<sup>[24,25]</sup>

Por otro lado, se prepararon conjugados (serie 2, Figura 7) en los que se sustituyó la Pro de la penúltima posición por otros aminoácidos. Al igual que en los péptidos naturales los conjugados portadores en dicha posición de una Pro o una Ala fueron eficientemente reconocidos por la enzima. Asimismo fue activado por la enzima el profármaco portador de una hidroxiprolina en esa posición. Los resultados de los estudios indican que, la naturaleza de los aminoácidos en el extremo N-terminal, así como la presencia de una prolina, una hidroxiprolina o una alanina en la penúltima posición de la secuencia peptídica del profármaco permite modular la vida media del mismo en el plasma.<sup>[24,25]</sup>

Asimismo, la vida media puede modularse modificando tanto la naturaleza como la longitud de la secuencia peptídica. Los conjugados tetrapeptídicos (serie 3, Figura 7) liberaron eficientemente en dos etapas sucesivas el compuesto patrón (NAP-TSAO-T). La velocidad de conversión varía con la naturaleza de dicha secuencia peptídica, siendo el conjugado [ValProValPro]-[NAP-TSAO-T] el que se hidroliza más rápidamente (a las 4 h de incubación con CD26 se observa un 80 % de conversión a NAP-TSAO-T), no detectándose el conjugado intermedio [ValPro]-[NAP-TSAO-T] y el [LysProAspPro]-[NAP-TSAO-T] el que se libera más lentamente (a las 48 h se observa un 50% de conversión al compuesto patrón). En este segundo caso a los 15 min se detecta el intermedio [AspPro]-[NAP-TSAO-T].

Finalmente, la secuencia peptídica, y en particular la naturaleza del aminoácido terminal, permite modular también la lipofilia (cLogP entre 3.88 y -0.69) y aumentar la solubilidad acuosa de los profármacos con respecto a los fármacos correspondientes, lo que podría permitir una formulación más eficiente y optimizada.

En resumen, la naturaleza y la longitud de la secuencia peptídica empleada en los profármacos sintetizados [(Xaa-Yaa)<sub>n</sub>]-[NAP-TSAO-T] permite modular tanto la velocidad de hidrólisis del profármaco, y por tanto su vida media, como mejorar las propiedades fisicoquímicas de los compuestos preparados, lo que permitiría modular la liberación del fármaco en función de las necesidades.

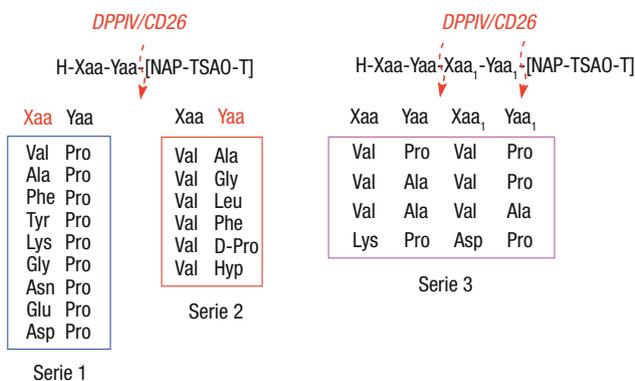


Figura 7. Profármacos dipeptídicos y tetrapeptídicos de NAP-TSAO-T activados por la enzima DPP-IV/CD26

## EXTENSIÓN DE LA ESTRATEGIA A OTROS COMPUESTOS PORTADORES DE GRUPOS AMINO

Una vez demostrada la validez de la aproximación profármaco en los derivados TSAO, ésta se extendió a otros compuestos portadores de grupos amino de distinta naturaleza donde se ancló la secuencia peptídica modelo (Val-Pro). Se prepararon conjugados de compuestos con grupos amino primarios unidos a anillos aromáticos (6-aminoquinolina), a carbohidratos (doxorubicina) y a nucleósidos de pirimidinas (TSAO-m<sup>3</sup>C, ara-C) o purina (ara-A) (Figura 8).<sup>[26]</sup> Todos los profármacos liberaron eficientemente los fármacos respectivos, por acción de la enzima DPPIV/CD26, tanto en su forma purificada como soluble (presente en suero humano y suero bovino). Además, los profármacos de 6-aminoquinolina, de vidarabina y de aciclovir mostraron un aumento muy considerable de su solubilidad acuosa con respecto a sus fármacos correspondientes.

Hay que destacar, sin embargo, que cuando el grupo amino, en el que anclar la secuencia peptídica, está presente en un anillo de pirimidina o de purina, los conjugados dipeptídicos son químicamente inestables en disolución, liberando el fármaco por la formación de dicetopiperazinas (Figura 9).<sup>[26]</sup> Sin embargo, los conjugados tetrapeptídicos [H-Xaa-Pro-Xaa<sub>1</sub>-Pro]- [TSAO-m<sup>3</sup>C, ara-C o ara-A] son mucho más estables en disolución y liberan eficientemente sus correspondientes fármacos por la acción de DPPIV/CD26.

Por tanto, nuestros estudios indican que esta aproximación profármaco es viable en compuestos con grupos amino primarios de distinta naturaleza (alifáticos, aromáticos, carbohidratos, etc.) y puede ser aplicada para modular el tiempo de vida media y la lipofilia, así como para mejorar la solubilidad de una gran variedad de fármacos. Los heterociclos de naturaleza púrica o pirimidínica pueden ser derivatizados con dipéptidos (inestables) o tetrapeptídicos (estables) comportándose estos últimos como sustratos eficientes de la actividad dipeptidil peptidasa de DPPIV/CD26. Estos resultados avalan el gran potencial de esta nueva aproximación profármaco.

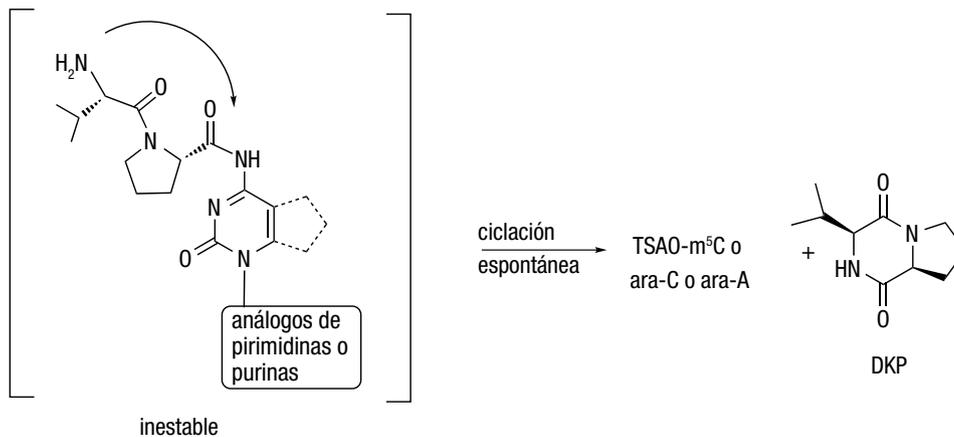


Figura 9. Inestabilidad de profármacos dipeptídicos de purinas y pirimidinas debido a la formación espontánea de dicetopiperazinas

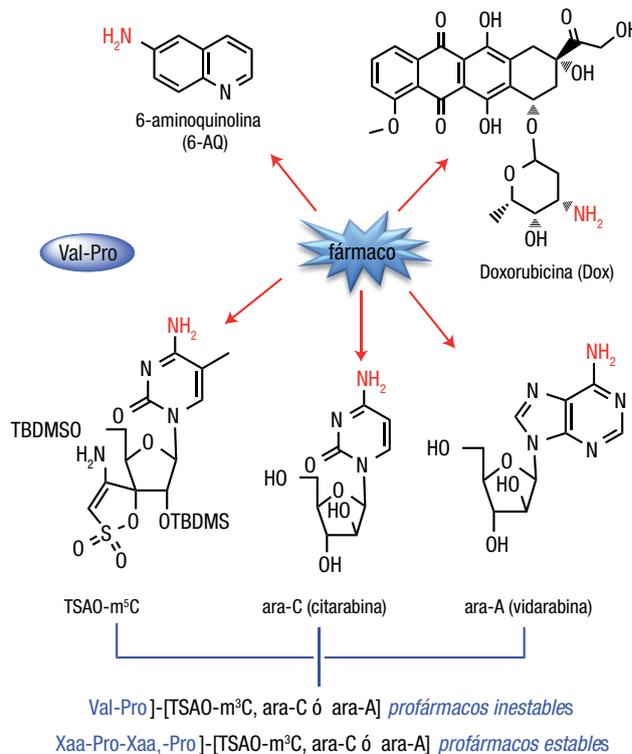


Figura 8. Profármacos activados por DPPIV/CD26 de compuestos portadores de grupos amino de distinta naturaleza

## PROFÁRMACOS DE COMPUESTOS PORTADORES DE GRUPOS HIDROXILO

En base a los buenos resultados obtenidos con los profármacos de compuestos portadores de grupos amino de distinta naturaleza consideramos interesante profundizar en el potencial de nuestra estrategia profármaco y extender su estudio a fármacos portadores de grupos hidroxilo.<sup>[30,31]</sup>

A la hora de aplicar nuestra estrategia profármaco a este tipo de compuestos hay que tener en cuenta que la se-

cuencia peptídica hidrolizable por la enzima no puede ser unida directamente al grupo hidroxilo del fármaco, ya que el enlace formado de tipo éster no sería reconocido por la enzima y, por tanto, el fármaco no sería liberado. Así, a diferencia de lo que ocurre en el caso de fármacos portadores de grupos amino, en los que la unión de la secuencia peptídica al fármaco se realiza directamente mediante un enlace amida, ahora la secuencia peptídica reconocida por DPPIV/CD26 debe ser anclada al grupo hidroxilo del fármaco a través de un espaciador adecuado. Dicho espaciador debe poseer naturaleza heterobifuncional, es decir, debe contener un grupo amino primario terminal al que anclar la secuencia peptídica hidrolizable por la enzima, y en su otro extremo un grupo carboxilo que permita la unión al hidroxilo del fármaco mediante un enlace covalente que pueda ser hidrolizado bien por vía química o bien por vía enzimática. El mecanismo mediante el cual se liberaría el fármaco a partir del conjugado propuesto constaría de dos etapas (Figura 10): (1) hidrólisis de la secuencia peptídica por acción de DPPIV/CD26 y (2) eliminación del espaciador por vía química o enzimática liberando finalmente el fármaco.

La viabilidad de la estrategia se estudió sobre compuestos portadores de grupos OH de distinta naturaleza y que presentaban propiedades farmacocinéticas poco favorables como fármacos (baja solubilidad, baja biodisponibilidad oral, penetración limitada a través de la barrera hematoencefálica, etc). Como modelo de compuestos se eligieron: el nucleósido anti-retroviral didanosina (ddI) y el antiherpético aciclovir como modelo de compuestos portadores de un OH primario; el paracetamol (analgésico, antipirético) como compuesto aromático portador de un OH; el propranolol (bloqueante β-adrenérgico) y la camptotecina (antitumoral) como fármacos portadores de OHs secundario y terciario, respectivamente (Figura 11).<sup>[30,31]</sup> Como secuencia peptídica reconocida por DPPIV/CD26 se eligió Val-Pro, hidrolizada satisfactoriamente por la enzima en los conjugados portadores de grupos amino. Como espaciador (conector) heterobifuncional se eligió la valina, que permite, anclar la secuencia peptídica (Val-Pro) a través de su grupo amino, y a través de su grupo carboxilo la unión al grupo hidroxilo del fármaco mediante un enlace covalente de tipo éster susceptible de hidrólisis por esterasas.

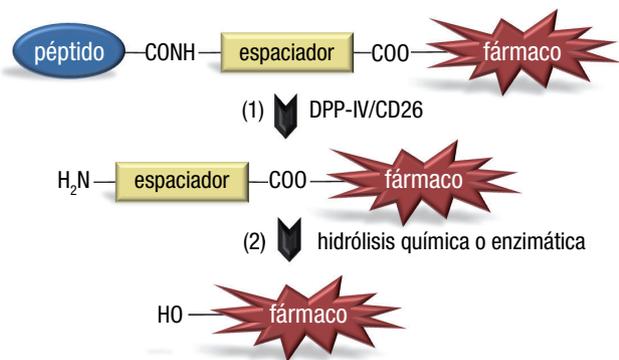


Figura 10. Mecanismo en dos etapas propuesto para la liberación del fármaco a partir del profármaco

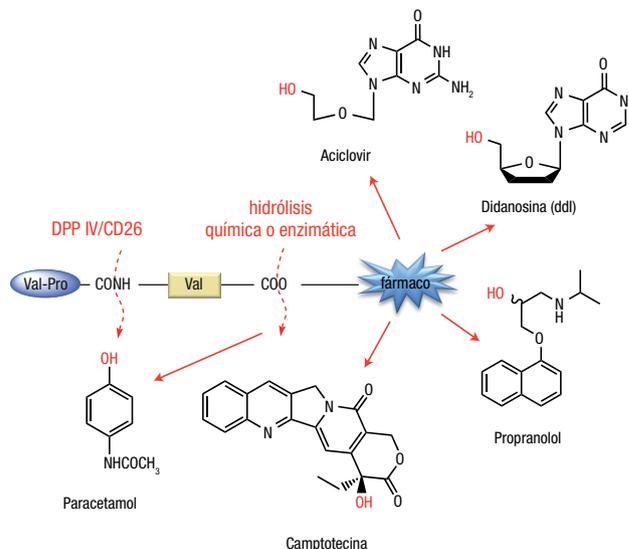


Figura 11. Profármacos activados por DPPIV/CD26 de compuestos portadores de grupos hidroxilo de distinta naturaleza

En general, y a excepción del profármaco de propranolol, todos los profármacos tripeptídicos sintetizados resultaron estables químicamente en PBS. Se observaron diferencias importantes en la estabilidad química del enlace éster, generado entre el espaciador valina y el grupo hidroxilo del fármaco, de los valil intermedios que dependen, no sólo de cada tipo de hidroxilo, sino de la estructura química de cada fármaco en particular, aumentando la estabilidad química en el orden: propranolol < paracetamol < didanosina < aciclovir. Independientemente de la naturaleza del grupo hidroxilo, DPPIV/CD26 hidrolizó eficazmente los profármacos liberando los fármacos respectivos. La velocidad de hidrólisis y la estabilidad de los conjugados tripeptídicos depende de la naturaleza de los OH a los que se ancla la secuencia. Así, los profármacos de compuestos con OH primarios (ddI, Aciclovir), o unidos a un anillo aromático (paracetamol) fueron los conjugados que liberaron más eficazmente los correspondientes fármacos. El conjugado sobre un OH terciario (camptotecina), fue liberado más lentamente. Todos los profármacos experimentaron aumentos en su solubilidad acuosa notables con respecto a sus fármacos correspondientes.

### PROFÁRMACOS DEL ANTIVIRAL CF1743. UN ESPECTACULAR AUMENTO DE SOLUBILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD ORAL

Finalmente destacar la aplicación de esta estrategia, con notable éxito, a una familia de análogos bicíclicos de nucleosidos de furanopirimidina (BCNAs) que muestran una gran potencia y una inusual selectividad como inhibidores del virus varicela zóster (VZV).<sup>[32]</sup> El compuesto más potente es el que se ha identificado como Cf1743, muestra actividad en el rango nanomolar bajo y no es tóxico. Sin embargo, su elevada lipofilia limita su potencial clínico, debido a su biodisponibilidad oral muy baja (inferior al 10%) y a una solubilidad en agua muy baja.<sup>[33,34]</sup>

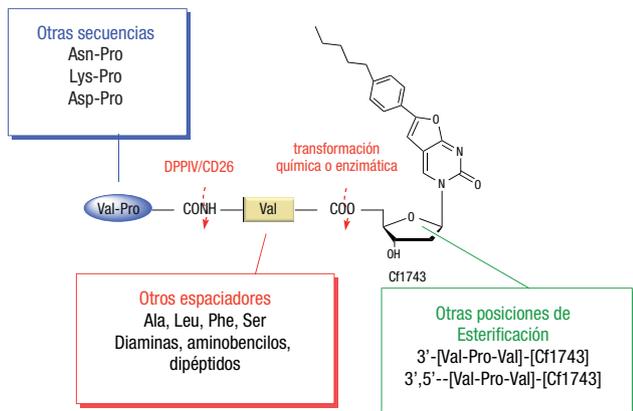


Figura 12. Profármacos de Cf1743

Con el fin de mejorar sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, diseñamos y sintetizamos una amplia variedad de profármacos de Cf1743 (Figura 12), en los que se mantuvo la valina como espaciador heterobifuncional y se estudió tanto el lugar de anclaje (5'-OH, 3'-OH y 3',5'-OH) y el número de péptidos transportadores (1 ó 2), como la naturaleza del residuo *N*-terminal de la secuencia dipeptídica reconocida por DPPIV/CD26.

Se estudiaron asimismo, profármacos de Cf1743 en los que se modificó también la naturaleza del espaciador, empleando otros aminoácidos (Val, Ala, Phe, Leu). Estas modificaciones han permitido modular el tiempo de vida media de los correspondientes conjugados en los ensayos de estabilidad realizados, así como un aumento en la solubilidad de los mismos.<sup>[35]</sup> La naturaleza del aminoácido empleado como espaciador influye enormemente en la estabilidad química del enlace éster formado entre el tripeptido y el grupo hidroxilo del nucleósido, siendo el enlace más estable cuando el espaciador es una Val, seguido de Ala y Leu, y el más inestable una Phe.<sup>[35]</sup> Asimismo, se emplearon espaciadores auto-hidrolizables (*self-cleaving*): dipéptidos, diaminas, aminobencilos (Figura 13),<sup>[36]</sup> que

podrían liberar el fármaco mediante un mecanismo no enzimático intramolecular de ciclación-eliminación. Así estos profármacos liberarían el fármaco patrón en dos etapas, una primera de hidrólisis enzimática, catalizada por DPPIV/CD26, seguida de una ciclación-eliminación espontánea eliminando el conector "*self cleaving*" mediante la formación de ureas [diaminas *a*] dicetopiperacinas [dipéptidos *b*] o por un mecanismo de cascada electrónica (eliminación 1,6) [aminobencilos *c*].<sup>[37-39]</sup>

Respecto a estos espaciadores "*self-cleaving*", el empleo de diaminas alquílicas unidas al grupo hidroxilo de Cf1743 a través de un enlace carbamato, condujo a profármacos que, aunque fueron buenos sustratos de DPP-IV/CD26, dieron lugar a profármacos intermedios que resultaron demasiado estables y no regeneraron el compuesto patrón mediante un mecanismo de ciclación-eliminación. El empleo de espaciadores de tipo aminobencílico, unidos al grupo hidroxilo del nucleósido, a través de un enlace carbonato, dió lugar a conjugados de Cf1743 muy inestables químicamente y que no pudieron ser aislados. Sin embargo, el empleo de espaciadores dipeptídicos condujo a buenos resultados liberando el fármaco patrón eficientemente. De ellos el profármaco tetrapeptídico [Val-Pro-Val-Pro]-[Cf1743] resultó ser estable químicamente y liberó Cf1743 de manera rápida y efectiva tanto en ensayos enzimáticos directos como en suero humano y suero bovino. Sin embargo se observó una liberación mucho más lenta con el profármaco [ValProValVal]-[Cf1743].

Todos los conjugados preparados mostraron un espectacular aumento de la solubilidad en agua respecto al fármaco patrón (Figura 14), de naturaleza altamente lipófila, siendo especialmente notables los profármacos 3',5'-[Val-Pro-Val]-[Cf1743] y 5'-[Lys-Pro-Val]-[Cf1743], que fueron 4.000 y 3.000 veces más solubles que Cf1743, respectivamente. Esta gran mejora de la solubilidad en agua podría deberse tanto a la introducción de grupos polares e ionizables en los profármacos, como a la disminución del empaquetamiento cristalino de los conjugados

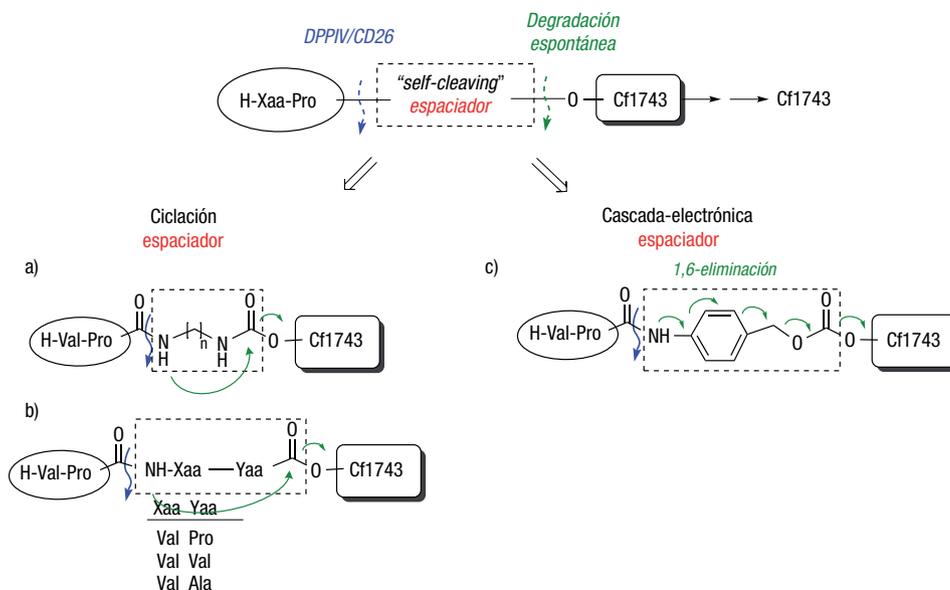


Figura 13. Profármacos de Cf1743 activados por CD26 portadores de espaciadores "*self-cleaving*"

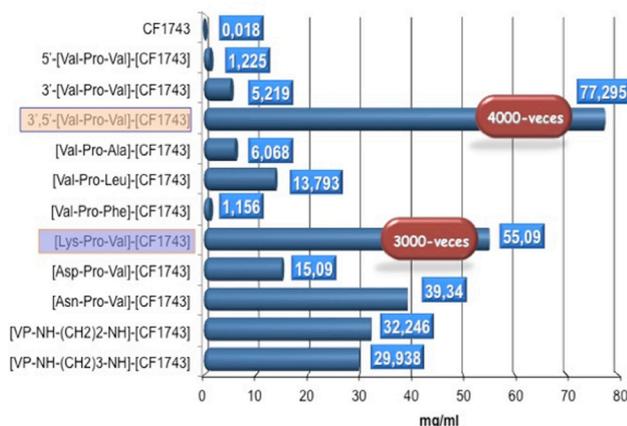


Figura 14. Solubilidad acuosa experimental de los profármacos de Cf1743

respecto al fármaco patrón. Cabe señalar que los correspondientes profármacos tetrapeptídicos (*“self-cleaving”*) vieron incrementada su solubilidad con respecto al fármaco patrón entre 434- y 1.800 veces.<sup>[35,36]</sup>

Finalmente, se llevaron a cabo ensayos en ratones con los conjugados más prometedores (Figura 15) que mostraron, por primera vez, una liberación eficiente *in vivo* del fármaco patrón a partir de los profármacos. Asimismo, en estos estudios se ha observado un aumento muy significativo de los niveles de Cf1743 en el plasma de los ratones respecto al compuesto patrón, alcanzándose los niveles máximos con los profármacos 5'-[Val-Pro-Val]-[Cf1743] y [Lys-Pro-Val]-[Cf1743], en los que se detectan áreas bajo la curva 20 veces superiores a las del compuesto patrón Cf1743 y 4 veces superiores a las del valil intermedio de Cf1743. La biodisponibilidad oral *in vivo* del derivado tetrapeptídico [Val-Pro-Val-Pro]-Cf1743 (*“self-cleaving”*) resultó 15-20 veces superior a la del fármaco patrón y unas dos veces mayor que la de los derivados tripeptídicos comentados.<sup>[35,36]</sup>

Por tanto, los profármacos tri y tetrapeptídicos de Cf1743 representan dos nuevos tipos de profármacos activados por DPPIV/CD26 que aumentan de manera espectacular la solubilidad en agua y la biodisponibilidad oral respecto al fármaco patrón (Cf1743).

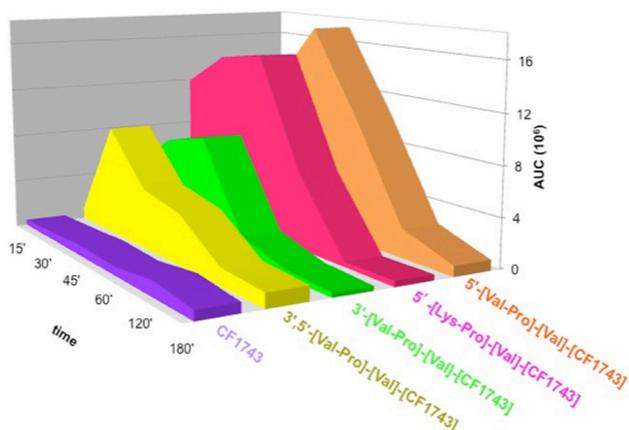


Figura 15. Niveles de Cf1743 en plasma de ratón tras administración oral

## CONCLUSIONES

En este artículo se recoge una aproximación profármaco novedosa, enteramente desarrollada en nuestro grupo de trabajo del Instituto de Química Médica (IQM-CSIC) en colaboración con el equipo del Prof. Jan Balzarini del Rega Institute for Medical Research (KU Leuven) en Bélgica, consistente en el desarrollo de conjugados péptido-fármaco que son específicamente hidrolizados por la enzima endógena DPPIV/CD26. Nuestra aproximación profármaco ha mostrado su utilidad en la mejora de propiedades desfavorables fisicoquímicas y/o biofarmacéuticas de fármacos. Nuestros estudios han permitido demostrar que: a) La enzima DPP IV/CD26 reconoce sustratos artificiales diferentes a los péptidos naturales, hidrolizando secuencias peptídicas que están unidas a moléculas orgánicas no peptídicas. b) La naturaleza y la longitud de la secuencia peptídica en los conjugados permite modular tanto la velocidad de hidrólisis, y por tanto la vida media de los profármacos, como las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas (solubilidad en agua y biodisponibilidad oral) de los mismos.

Los resultados expuestos avalan que la aproximación profármaco basada en la enzima DPPIV/CD26 es viable, versátil y aplicable a fármacos tanto con grupos amino como con grupos hidroxilo. Se ha demostrado por primera vez que esta estrategia es útil no sólo para mejorar la solubilidad en agua tanto de moléculas lipófilas (TSAO, Cf1743, etc.) como polares (ara-A, aciclovir, etc.) sino también para producir aumentos muy notables de la biodisponibilidad oral (por ej. del antiviral Cf1743) en ensayos *in vivo*.

## AGRADECIMIENTOS

Quisieramos agradecer a Carlos García-Aparicio, Alberto Díez-Torrubia, Gwenn Mulder y Silvia Cabrera por su contribución en la preparación de profármacos. Al Prof. Jan Balzarini por los ensayos biológicos. Asimismo agradecemos al MICINN/MINECO (proyectos SAF2009-13914-C02-01 y SAF2012-39760-C02-01) y a la Comunidad de Madrid (proyectos S-BIO-0214-2006 y BIPEDD-2-CM S2010/BMD 2457) por la financiación económica recibida.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] V. J. Stella, R. T. Borchardt, M. J. Hageman, R. Oliyai, Maag, H. J. W. Tilley *Prodrugs: challenges and rewards*. Parts 1 and 2; AAPS Press/Springer: New York, 2007.
- [2] C. G. Wermuth In *The practice of medicinal chemistry*. (Ed.: C. G. Wermuth), Academic Press, London 2003. (b) R. T. Borchardt, E. H. Kerns, M. J. Hageman, D. R. Thakker, J. L. Stevens, In *Optimizing the “Drug-Like” properties of leads in drug discovery*. AAPS Press/Springer: New York, 2006, pp. 561-582.
- [3] A. Albert, *Nature*, 1958, 182, 421-422.
- [4] (a) J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, Järvinen, T. Savolainen, *J. Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 255-270. (b) P. Ettmayer, G. L. Amidon, B. Clement, B. Testa, *J. Med.*

- Chem.* **2004**, *47*, 2393-2404. (c) V. J. Stella, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, *14*, 277-280.
- [5] (a) B. Testa, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2097-2106. (b) B. Testa, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 338-344. (c) J. B. Zawilska, J. Wojcieszak, A. B. Olejniczak, *Pharmacol. Reports*, **2013**, *65*, 1-14.
- [6] (a) S. Jana, S. Mandekar, P. Marathe, *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 3874-3908. (b) S. D. Clas, R. I. Sánchez, R. Nofsinger, *Drug Discov. Today*, **2014**, *19*, 79-87. (c) P. Hsieh, C. Hung, J. Fang, *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 2236-2250.
- [7] V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4755-4765. (b) K. M. Huttunen, H. Raunio, J. Rautio, *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 750-771. (c) V. J. Stella, K. W. Nti-Addae, *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2007**, *59*, 677-694.
- [8] B. Testa, In *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Vol. 5 (Eds.: B. Testa, H. Van de Waterbeemd), Elsevier, Oxford, UK, **2007**, pp. 1009-1041. (b) Y. X. Zhang, J. Sun, Y. B. Sun, Y. J. Wang, Z. G. He, *Curr. Drug Metabolism*, **2013**, *14*, 675-687.
- [9] Y-h. Yang, H. Aloysius, D. Inoyama, Y. Chen, L-q. Hu, *Acata Pharm, Sinica B* **2011**, *1*, 143-159.
- [10] (a) L. P. Balant, In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. (Ed: D. J. Abraham), John Wiley and Sons, New Jersey, **2003**, pp. 499. (b) R. B. Silverman, In *The organic chemistry of drug design and drug action*. Academic Press, San Diego, **2004**, pp. 497-549.
- [11] H. K. Han, G. L. Amidon, *AAPS PharmaSci.* **2000**, *2*, E6.
- [12] (a) L. Colla, E. De Clercq, R. Busson, H. Vanderhaeghe, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 602-604. (b) L. M. Beauchamp, G. F. Orr, P. De Miranda, T. Burnette, T. A. Krenitsky, *Antiviral Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 157-164.
- [13] J. M. Cocohoba, I. R. McNicholl, *Ann. Pharmacother.* **2002**, *6*, 1075-1079.
- [14] (a) K. R. Beutner, *Antiviral Res.* **1995**, *28*, 281-290. (b) C. MacDougall, B. J. Guglielmo, *J. Antimicrob. Chem.* **2004**, *53*, 899-901.
- [15] (a) M. E. Ganapathy, W. Huang, V. Ganapathy, F. H. Leibach, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *246*, 470-475. (b) P. V. Balimane, I. Tamai, A. Guo, T. Nakanishi, H. Kitada, F. H. Leibach, A. Tsuji, P. J. Sinko, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *250*, 246-251.
- [16] A. L. Simplício, J. M. Clancy, J. F. Gilmer, *Molecules* **2008**, *13*, 519-547.
- [17] J. Balzarini, M. J. Camarasa, S. Velázquez, *Prodrugs cleavable by CD26*. US 10/555930 May 10, **2003**.
- [18] (a) I. De Meester, S. Korom, J. Van Damme, S. Scharpé, *Immunol. Today* **1999**, *20*, 367-375. (b) D. A. Fox, R. E. Hussey, K. A. Fitzgerald, O. Acuto, C. Poole, L. Palley, J. F. Daley, S. F. Schossman, E. L. Reinhert, *J. Immunol.* **1984**, *133*, 1250-1256.
- [19] (a) I. De Meester, G. Vanhoof, A. M. Lambeir, S. Scharpe, *Immunology Today* **1999**, *20*, 367-375. (b) A. M. Lambeir, C. Durinx, S. Scharpe, I. De Meester, *Crit. Rev. Cl. Lab. Sci.* **2003**, *40*, 209-294. (b) A. Yaron, F. Naider, *Crit. Rev. Biochem. Mol.* **1993**, *28*, 31-81. (c) R. Mentlein, *Regul. Pept.* **1999**, *85*, 9-24.
- [20] (a) C. Abbott, G. W. McCaughan, E. Baker, G. R. Sutherland, *Immunogenetics* **1994**, *40*, 331-338. (b) I. De Meester, A.-M. Lambeir, P. Proost, S. Scharpé, In *Dipeptidyl aminopeptidases in health and disease* (Eds.: M. Hildebrandt, B. Klapp, T. Hoffmann, H.-U. Demuth), Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, **2003**.
- [21] R. Mentlein, *Regul. Pept.* **1999**, *85*, 9-24.
- [22] A.-M. Lambeir, C. Durinx, S. Scharpé, I. De Meester, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **2003**, *40*, 209-294.
- [23] J. Balzarini, E. Andersson, D. Scholsa, P. Proosta, J. V. Dammea, B. Svennerholmb, P. Horalb, A. Vahlne, *Int. J. Biochem. Cell B* **2004**, *36*, 1848-1859.
- [24] C. García-Aparicio, M.-C. Bonache, I. De Meester, A. San-Félix, J. Balzarini, M.-J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5339-5351.
- [25] (a) J. Balzarini, M. J. Camarasa, S. Velázquez, *Prodrugs cleavable by CD26*. PCT/BE2004/000069, **2005**. (b) C. García-Aparicio, A. Diez-Torrubia, J. Balzarini, A.-M. Lambeir, S. Velázquez, M.-J. Camarasa, *Antiviral Res.* **2007**, *76*, 130-139.
- [26] A. Diez-Torrubia, C. García-Aparicio, S. Cabrera, I. De Meester, J. Balzarini, M. J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 559-572.
- [27] J. Balzarini, M. J. Pérez-Pérez, A. San-Félix, D. Schols, C. F. Perno, A. M. Vandamme, M. J. Camarasa, E. De Clercq, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 4392-4396.
- [28] (a) M. J. Camarasa, M. J. Pérez-Pérez, A. San-Félix, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2721-2727. (b) M. J. Camarasa, A. San-Félix, S. Velázquez, M. J. Pérez-Pérez, F. Gago, J. Balzarini, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 945-963.
- [29] M. C. Bonache, C. Chamorro, S. Velázquez, E. De Clercq, J. Balzarini, F. Rodríguez Barrios, F. Gago, M. J. Camarasa, A. San-Félix, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6653-6660.
- [30] A. Diez-Torrubia, S. Cabrera, A. M. Lambeir, J. Balzarini, M. J. Camarasa, S. Velázquez, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 618-628.
- [31] A. Diez-Torrubia, S. Cabrera, S. de Castro, C. García-Aparicio, G. Mulder, I. De Meester, M. J. Camarasa, J. Balzarini, S. Velázquez, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *70*, 456-468.
- [32] C. McGuigan, C. J. Yarnold, G. Jones, S. Velázquez, H. Barucki, A. Brancalle, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, J. Balzarini, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4479-4484.
- [33] C. McGuigan, H. Barucki, S. Blewet, A. Carangio, J. T. Erichsen, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, J. Balzarini, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4993-4997.
- [34] C. Mc Guigan, J. Balzarini, *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 149-153.
- [35] A. Diez-Torrubia, J. Balzarini, G. Andrei, R. Snoeck, I. De Meester, M. J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1927-1942.
- [36] A. Diez-Torrubia, S. Cabrera, I. De Meester, M. J. Camarasa, J. Balzarini, S. Velázquez, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1612-1622.
- [37] (a) F. M. H. De Groot, L. W. A. Van Berkomp, H. W. Scheeren, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3093-3102. (b) W. S. Saari, J. E. Schwering, P. A. Lyle, S. J. Smith, E. L. Engelhardt, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 97-101.
- [38] (a) C. Santos, M. L. Mateus, A. P. Santos, R. Moreira, E. Oliveira, P. Gomes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1595-1598. (b) C. Santos, J. Morais, L. Gouveia, E. De Clercq, C. Pannecouque, C. U. Nielsen, B. Steffansen, R. Moreira, P. Gomes, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 970-978. (c) C. R. Santos, R. Capela, C. S. G. P. Pereira, E. Valente, L. Gouveia, C. Pannecouque, E. De Clercq, R. Moreira, P. Gomes, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2339-2346.
- [39] (a) Y. Tsume, J. H. Hilfinger, G. L. Amidon, *Mol. Pharmaceut.* **2008**, *5*, 717-727. (b) R. Jain, S. Duvvuri, V. Kansara, N. S. Mandava, A. K. Mitra, *Int. J. Pharm.* **2007**, *336*, 233-240 and references therein. (c) R. S. Talluri, S. K. Samanta, R. Gaudana, A. K. Mitra, *Int. J. Pharm.* **2008**, *361*, 118-124. (d) S. Capasso, A. Vergara, L. Mazzarella, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1990-1995.

# Nanomateriales en limpiadores de superficies duras

Minerva Fernández Blanco, David Amantia, Jaume Josa i Pons y Laurent Aubouy

**Resumen:** Cada vez es más común encontrar la presencia de nanomateriales en los productos de gran consumo, ayudando a mejorar las propiedades deseadas, así como incrementando su versatilidad y eficacia. Este artículo presenta un resumen de los limpiadores con nanomateriales presentes en el mercado, junto con las propiedades que están ayudando a conseguir. Por otra parte, se analiza la literatura existente sobre estos nuevos materiales. Actualmente ya existen algunas normativas al respecto en algunos ámbitos, aunque la falta de legislación también refleja la falta de conocimiento sobre su posible toxicidad en los seres vivos y el medio ambiente.

**Palabras clave:** Nanomaterial, nanotecnología, limpiador, superficies, modificador de superficies.

**Abstract:** It is very common to find the presence of nanomaterials in consumer products to improve their targeted properties as well as to increase the functionality and efficiency. This review summarizes the cleaners that include nanomaterials present in the market. On the other hand, references about the potential eco-toxicities of nanomaterials are analyzed. There are some regulations in some areas, although the lack of legislation in this topic reflects the lack of knowledge about their potential toxicity both in life and in the environment.

**Keywords:** Nanomaterial, nanotechnology, cleaner, surface, surface modifier.

## INTRODUCCIÓN

Económicamente, el mercado mundial de los nanomateriales se estima en 11 millones de toneladas con un valor de mercado de 20 000 millones de euros.<sup>[1]</sup> En los últimos años han aparecido diversos productos de gran consumo que incorporan nanotecnología y/o nanomateriales. Por ello, primeramente es necesario diferenciar entre ambos conceptos.

La nanotecnología es el estudio de los fenómenos y la puesta a punto de los materiales a escala atómica, molecular y macromolecular, donde las propiedades difieren considerablemente de las observadas a mayor escala.

Por otra parte según la definición de la Comisión Europea, un ingrediente se considerará nanomaterial si y sólo si contiene partículas sueltas en el rango de tamaño de 1 a 100 nm formando agregados o aglomerados en un 50 % o más de las partículas en la granulometría numérica presente en una o más dimensiones externas.<sup>[2]</sup>

Las aplicaciones de los nanomateriales en gran consumo se encuentran principalmente en productos cosméticos, aunque también en otros ámbitos, como el alimentario, el textil o el de la detergencia, ofreciendo un gran abanico de propiedades.<sup>[3]</sup>

Sin embargo, contabilizar la cantidad real de productos que existen con nanomateriales en el mercado es una tarea compleja.<sup>[4]</sup> A día de hoy, en Europa solamente en el reglamento de cosmética<sup>[5]</sup> y en el de biocidas<sup>[6]</sup> se especifica la obligatoriedad de declarar la presencia de nanomateriales en el listado de ingredientes. En alimentación, en cambio, no será obligatorio hasta finales del 2014.<sup>[7]</sup>

En EE.UU., la *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FFDCA) carece de una regulación específica para la etiquetación de productos cosméticos con nanomateriales.<sup>[8]</sup> Por otra parte, la *Food and Drug Administration* (FDA) tampoco ha emitido ninguna norma u orientación específica sobre los nanomateriales utilizados en alimentación y fármacos.<sup>[9]</sup>

Por tanto, el resto de productos que contienen nanomateriales y lo indican es debido a que los fabricantes han decidido hacerlo voluntariamente.

Partiendo de este dato, en el mundo de los limpiadores, sólo se podrán contabilizar aquellos productos con nanomateriales cuyos fabricantes hayan decidido publicar voluntariamente sus componentes.

La cantidad contabilizada de productos con nanomateriales en productos domésticos es relativamente baja comparada con otros sectores, como el de Cuidado Personal, al cual pertenecen aproximadamente el 80% de los productos lanzados al mercado con el reclamo publicitario “nano” (Esquema 1).



M. Fernández

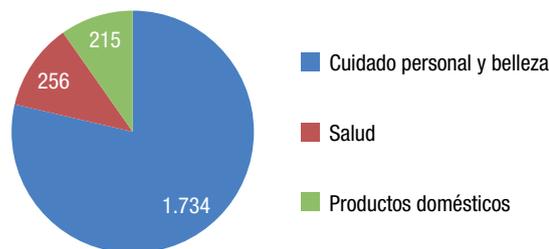
D. Amantia

J. Josa

L. Aubouy

Leitat Technological Center  
Departamento de FMCG  
Carrer de la Innovació, 2. 08225 Terrassa  
C-e: [mfernandez@leit.at.org](mailto:mfernandez@leit.at.org)

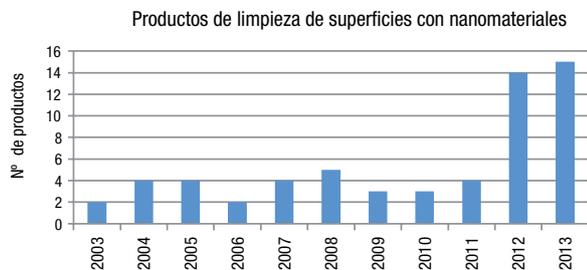
Recibido: 13/03/2014. Aceptado: 11/06/2014.



**Esquema 1.** Número de productos lanzados al mercado que utilizan como reclamo publicitario la palabra “nano” en los últimos 5 años. Datos proporcionados por Mintel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Base de datos global que monitoriza el lanzamiento y la innovación de nuevos productos en el mundo de bienes de consumo ([www.gpnd.com](http://www.gpnd.com)).

La gama de limpiadores de superficies con el *reclamo publicitario* “nano” es todavía mucho más baja, aunque se puede ver un ligero incremento en el año 2012 y 2013 (Esquema 2).



Esquema 2. Representación gráfica de los productos con el reclamo publicitario “nano” en los últimos años (2003-2014). Datos proporcionados por Mintel<sup>2</sup>

Poder aprovechar las propiedades de los nanomateriales sin que esto suponga un problema para la salud ni para el medio ambiente se presenta como un desafío. Por una parte, se han de realizar las pruebas toxicológicas pertinentes que aseguren la inocuidad sobre la salud humana, y seguidamente comprobar que su presencia en el medio ambiente no afecte a la cadena trófica, desencadene reacciones que puedan resultar tóxicas, etc.

Este artículo introduce las propiedades básicas buscadas en la detergencia así como las propiedades actualmente buscadas en los productos de última generación. Se presenta a continuación una búsqueda bibliográfica exhaustiva de los limpiadores de superficies existentes que presentan ya este tipo de ingredientes, así como un análisis de las características principales perseguidas para poder hacer una reflexión sobre el futuro de los limpiadores de superficies con nanomateriales. Finalmente se reportan a posteriori los principales datos de toxicidad y de impacto medioambiental publicados para los nanomateriales actualmente usados en productos comerciales y que estos datos permitan analizar los potenciales riesgos medioambientales y sanitarios.

## PROPIEDADES BUSCADAS EN LOS LIMPIADORES DE SUPERFICIES

Históricamente, las propiedades más conocidas que se han buscado en un limpiador de superficies son la capacidad para separar la suciedad de la superficie, la dispersión de la grasa o polvo en el medio tensioactivo y la prevención de la posible redeposición de la misma en la superficie tratada.

Para conseguir todas estas características se necesitan propiedades físicas y químicas en los limpiadores.

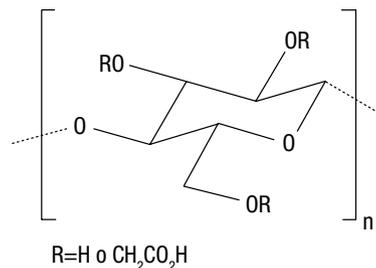
La propiedad físico-química que tiene un limpiador para ayudar a eliminar la suciedad es su capacidad de disolución. Esto viene determinado por su capacidad solvente, así como de la temperatura a la que se aplica el limpiador.

Para separar la suciedad de la superficie tenemos la abrasión como propiedad mecánica. Esta abrasión puede venir dada por algún componente presente dentro del detergente (como la sílice,<sup>[11]</sup> la calcita,<sup>[12]</sup> el bicarbonato sódico<sup>[13]</sup> o el polietileno)<sup>[14]</sup> o mediante algún agente externo, como una esponja de tejido abrasivo.

El limpiador contiene tensioactivos, cuya principal función es la de emulsionar grasa y disminuir la tensión superficial del fluido que lo contiene.<sup>[15]</sup> Esta propiedad química es la que ayuda a dispersar la grasa en el medio detergente.

Pero existen otras propiedades que pueden mejorar la capacidad de un limpiador de superficies, como por ejemplo la propiedad anti-redeposición, la capacidad higienizante o, más recientemente, propiedades foto-catalíticas y antiestáticas.

Para evitar la redeposición del polvo se acostumbra a usar ingredientes solubles en agua y con densidad de carga negativa. Actualmente, uno de los ingredientes anti-redepositantes más utilizados, especialmente en el sector de la detergencia para ropa de algodón, es la carboximetilcelulosa (CMC). La CMC (Esquema 3) es absorbida por el sustrato de algodón, produciendo una capa protectora, la cual, genera una pequeña densidad de carga iónica negativa,<sup>[16]</sup> que permite repeler la suciedad cargada de igual signo, evitando que se vuelva a adherir sobre el sustrato.<sup>[17]</sup>

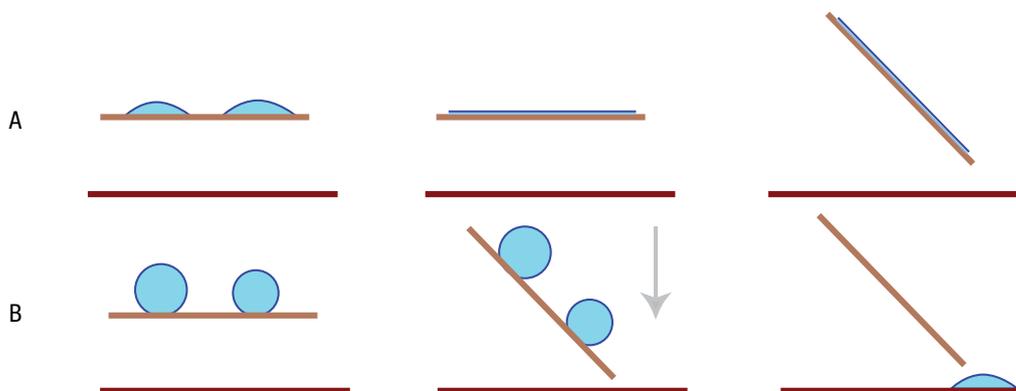


Esquema 3. Estructura química de la CMC

También existen polímeros como el polietilenteraftalato<sup>[18]</sup> (PET) y el latex<sup>[19]</sup> que han probado ser efectivos anti-depositantes de manchas grasas en tejidos sintéticos.

Además existen compuestos que modifican la tensión superficial de la superficie tratada. Estos compuestos, normalmente polímeros,<sup>[20]</sup> pueden dar tanto propiedades hidrofóbicas como hidrofílicas, se pueden aplicar como tratamiento superficial o pueden venir integrados en la matriz del limpiador. Estos dos principios, que a priori son contradictorios, favorecen, por diferentes mecanismos las propiedades de auto-limpieza, tal y como explica P. Gould.<sup>[21]</sup> Por una parte, la hidrofobicidad hace aumentar el ángulo de contacto entre la gota de suciedad y la superficie (>140°), creando el efecto Loto, evitando así que la suciedad toque la superficie y por tanto la manche (Esquema 4b). El incremento de la hidrofilia de una superficie, por lo contrario, hace disminuir el ángulo de contacto prácticamente a cero, haciendo que el agua pueda crear un film homogéneo en toda la superficie. Este film favorecerá que no deposicionen nuevas gotitas, disminuyendo así la aparición de marcas de cal (Esquema 4a).

<sup>2</sup> Base de datos global que monitoriza el lanzamiento y la innovación de nuevos productos en el mundo de bienes de consumo (www.gpnd.com).



**Esquema 4.** La gota de la figura A estaría sobre una superficie hidrófila. La superficie A favorece la aparición de un film homogéneo en la superficie, evitando que con el secado queden restos en forma de motas sobre la superficie. La superficie B sería una superficie hidrófoba, y hace que las gotas de suciedad se adhieran con dificultad a la superficie (es decir, que no la mojen), favoreciendo su eliminación simplemente por gravedad o con la utilización de un trapo

La propiedad higienizante, especialmente con efecto de larga duración, también es un efecto deseado. Actualmente en el mercado, este tipo de reclamo publicitario lo ofrecen aquellos productos que, entre otros, contienen catión plata.<sup>[22]</sup>

Otra propiedad a destacar, y mucho menos común en un limpiador de superficies, es la propiedad foto-catalítica. Actualmente existen tratamientos que consisten en depositar recubrimientos en la superficie de interés que colaboren en la degradación de la materia orgánica que se pueda adherir sobre la superficie, como por ejemplo recubrimientos fotocatalíticos, súper hidrofóbicos u oleofóbicos. Mauro F. La Russa *et al.*<sup>[23]</sup> utiliza TiO<sub>2</sub> disperso en matrices poliméricas sobre piezas de interés histórico. Éste, al ser foto-catalítico, colabora en la degradación de contaminantes orgánicos y de toxinas medioambientales.

Otra propiedad interesante para este tipo de limpiadores es que tengan propiedades antiestáticas para evitar la deposición de polvo en la superficie. Esta propiedad se consigue mediante la adición de un polímero con propiedades antiestáticas en el limpiador como por ejemplo con poliácridatos o poliuretanos.<sup>[24]</sup>

#### NANOMATERIALES UTILIZADOS EN LIMPIEZA DE SUPERFICIES

Según Mintel,<sup>[25]</sup> los primeros productos lanzados al mercado con el reclamo publicitario “nano” datan del 1997, y se tratan de productos que contenían básicamente nanopigmentos y nanoesencias. Por otra parte, la primera base de datos completa accesible online de productos de consumo con nanomateriales no estuvo disponible hasta el 2007. Se trata de la *Woodrow Wilson database*,<sup>[26]</sup> una base de datos que contiene productos con nanomateriales utilizados en diversos ámbitos, como por ejemplo: comidas, bebidas, productos de limpieza para el hogar, salud, etc. Según esta base de datos, los primeros productos lanzados al mercado con nanomateriales datan del 2005<sup>[27]</sup> y se tratan mayoritariamente de productos con NPs de plata.

Actualmente existen otras bases de datos de productos de consumo con nanomateriales, como la publicada por

Ag. Oomen *et al.*<sup>[28]</sup> del *National Institute for Public Health and the Environment*, la *ANEC/BEUC*<sup>[29]</sup> o la *Online database of German Environmental NGO 'BUND'*.<sup>[30]</sup>

Aunque poco a poco los nanomateriales van apareciendo en los limpiadores de superficies, la variedad de nanomateriales utilizados hasta el momento es relativamente baja.

Bajo el nombre registrado Nano-Protect®, Henkel utiliza nanopartículas de silicio<sup>[31]</sup> (NS) en su gama de limpiacristales y en su línea de limpiadores de ducha y baño. Gracias a su densidad de carga negativa en medio alcalino la nanosilice permite que las partículas de polvo se mantengan a cierta distancia y a su vez hagan que la superficie tenga propiedades hidrofílicas.<sup>[32]</sup> Los tamaños de partícula utilizados oscilan entre 6-20 nm, la concentración entorno al 1 % y como dispersante utilizan el agua<sup>[31]</sup>. El uso de la NS se ha extendido a otras marcas como Lidl, que presenta algún producto con este ingrediente:

**Limpiadores de ducha y baño:** *Fresh-Shower Cleaner* (Blue Star Bad, Henkel).

**Limpiador de cristales:** *Cristal Glass* (Bref, Henkel); *Nano Protect* (Tolu, Henkel); *Tenn Cristales y Superficies* (Tenn, Henkel); *Cristal Window Cleaning Fluid* (Instanet, Henkel); *Streifenfrei Zitrus* (Sidolin, Henkel); *Windows & Glass Cleaner* (Mr. Cleffect, Lidl).

Otro nanomaterial muy utilizado, según un informe de investigación de mercado,<sup>[33]</sup> por sus propiedades desinfectantes, es la *nanoplata*. Z. Aminzadeh *et al.*<sup>[34]</sup> han determinado la actividad in vitro de las NPs de plata como desinfectante y el efecto de la NP en la colonización de bacterias y hongos en el medio ambiente y superficies de hospital obteniendo resultados muy alentadores. Farkas, J. *et al.*<sup>[35]</sup> han examinado la liberación de NPs de plata en una lavadora con propósitos antibacterianos. La presencia de las NPs fue confirmada por ICP-MS, TEM, NTA (*nanoparticle tracking analysis*) y técnicas de filtración. El efluente generado en la lavadora mostró poseer fuertes efectos bactericidas en una comunidad bacteriana natural. Actualmente, la nanoplata está siendo utilizada en los productos de lim-

pieza de superficies, en detergentes y en aditivos para la ropa. Desafortunadamente, el tamaño de partículas, concentración y dispersante de estos productos no suelen estar claramente especificados:<sup>[36]</sup>

**Limpiadores de superficies:** Limpiador antibacteriano para neveras (Abra Silver, S. I. Swit); Limpiador de hogar (*Aekyung*);

**Detergentes:** Detergente blanqueante (Home Plus, Samsung Tesco); detergente neutro para ropa de bebés (Mybee, Avent Korea); detergente concentrado para lavado a máquina (Tesco Plus Nano Silver, Tesco Lotus); detergente para la ropa de bebé (WiseLect, Lotte)

Existen otros nanomateriales utilizados en algunos productos de limpieza del hogar menos comunes como el  $TiO_2$ . El uso de este material modifica la superficie haciéndolo hidrófilo,<sup>[37]</sup> efecto explicado anteriormente en el Esquema 4a. Un ejemplo que se encuentra en el mercado es limpia cristales Top Glass Nano (Tenzi), aunque no se especifica ni concentración ni tamaño utilizado.

En algunos casos puntuales también se encuentran limpiadores con otros nanomateriales, como es el caso del limpiador de móviles Luxor Nano Clean 2 en 1 (Luxor Nano Technology),<sup>[25]</sup> que contiene nanopartículas de oro como agente anti-estático.<sup>[38]</sup>

Sin embargo, existen otros nanomateriales que también consiguen efectos en la limpieza, aunque no se utilizan como ingredientes de limpiadores de superficies.

Algunos estudios han demostrado, por ejemplo, que los *nanodiamantes* (NDs) de 5 nm a y agregados de NDs-tensioactivos a concentraciones de 0,1 g/L mejoran la eliminación de la triestearina,<sup>[39]</sup> un modelo de lípidos, en presencia de tensioactivo aniónico y no iónico, especialmente a temperaturas bajas (15 °C y 25 °C).

Por otra parte, una forma cristalina del  $TiO_2$  (la anatasa), es conocida por sus propiedades foto-catalíticas. E. Pakdel *et al.*<sup>[40]</sup> han funcionalizado tejidos de lana con nanoanatasa junto con nano  $SiO_2$ , probando la propiedad de auto-limpieza mediante la incidencia de rayos solares. A. Nazari *et al.*<sup>[41]</sup> han tratado tejido blanqueado con nano  $TiO_2$  (NTO) y otros compuestos para crear tejido con propiedades auto-limpiables, concluyendo que los mejores resultados se obtenían de la mezcla de 91,75 g/L de BTCA (ácido butanotetracarboxílico), 3,24 % NTO y 55,05 g/L de hipofosfito de sodio (SHP) curado con UV. M. Rehan *et al.*<sup>[42]</sup> han trabajado con NPs de AgI/AgCl/ $TiO_2$  inmovilizadas en tejido de PET, obteniendo tejidos con propiedades auto-catalíticas de auto-limpieza, que se han medido por capacidad de destrucción fotoquímica de azul de metileno y por test de sus propiedades antimicrobianas contra *Escherichia coli* (*E. coli*).

Otro nanomaterial a tener en cuenta es la nanocelulosa. Se ha demostrado su utilidad como nanofibras en la limpieza de superficies a presión para la eliminación del *traffic film*. P. Llobet *et al.*,<sup>[43]</sup> han demostrado su utilidad como nanofibras de tamaños inferiores a 1  $\mu m$  y con una concentración en punta de lanza inferior a 0,05 % en masa, aunque su propiedad más conocida es como nanofiltro.<sup>[44]</sup> R. Haddad *et al.*,<sup>[43]</sup> por ejemplo, utilizan un compuesto de

nanocelulosa como filtro para la desalinización de agua. También se usan como materiales reforzantes. H. Dong *et al.*<sup>[46]</sup> utilizan nanocristales de celulosa para fortalecer fibras de metracrilato. La longitud de los cristales que utilizan oscilan entre los 190-660 nm, mientras que el ancho es de aproximadamente 17 nm. Las concentraciones utilizadas son de entre el 5 al 41 % en peso.

Para conseguir propiedades anti-estáticas en limpiadores también se pueden utilizar nano-recubrimientos. Un ejemplo de nano-recubrimiento sería el conseguido mediante suspensiones coloidales de ácido fluorhídrico catalizado por organosoles de titanio o zirconio inferiores a 1  $\mu m$  y agregados de sol de sílice coloidal orgánica de cadena-estructurada.<sup>[47]</sup>

Los nanomateriales van progresivamente tomando una importancia en la lista de potenciales ingredientes de los grandes fabricantes de productos de limpieza. No obstante, el vacío legal y la falta de conocimiento sobre el impacto medioambiental de los nanomateriales junto con elevados precios son las principales barreras para una introducción masiva de estos materiales.

## TOXICIDAD DE NANOMATERIALES EN PRODUCTOS DE LIMPIEZA

Actualmente, el procedimiento de evaluación de los posibles riesgos de los nanomateriales está todavía en desarrollo. Los organismos internacionales están dando los primeros pasos para definir una metodología de evaluación más apropiada.

Caben destacar las siguientes normativas desarrolladas: *ISO/TR 13121 Technical Report 2011: Nanomaterial risk evaluation*<sup>[48]</sup> *EFSA 2011* y la *Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain*.<sup>[49]</sup>

Pero, a pesar de estas dos normativas, el método no está suficientemente estandarizado, y esto seguirá siendo así hasta que no haya suficiente información científica disponible para caracterizar los posibles efectos nocivos sobre los seres humanos y el medio ambiente. Por lo tanto el conocimiento de la metodología de las dos estimaciones de exposición (sobre humanos y el medio ambiente) e identificar los riesgos ha de ser aún más desarrollada, validada y estandarizada.<sup>[50]</sup>

Existen algunos estudios de toxicidad sobre los nanomateriales más utilizados. En el caso de las NPs de  $TiO_2$ , la EPA publica en agosto del 2010 un informe científico<sup>[51]</sup> que hace referencia a los efectos tóxicos sobre humanos, animales y sobre el medio ambiente (Tabla 1 y 2).

Por otra parte, *el Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* (SCENIHR) publicó el 19 de Enero del 2009 el "Risk Assessment of Products of Nanotechnologies",<sup>[52]</sup> donde hace referencia al  $TiO_2$ . En este informe se dice que la mayoría de los estudios realizados con  $TiO_2$  demostraron bajo potencial de riesgo en los mamíferos o especies acuáticas expuestas a partículas ultra-finas de  $TiO_2$  (las pruebas se hicieron con NPs desde 140nm hasta 2.000nm).

En cuanto a la plata (Ag), sus formas más estudiadas son las NPs de Ag (0) y el ion Ag(+). La EPA presentó

Ruta de exposición	Tipo de tejido celular	Dosis	Diámetro de partícula (nm)	Superficie específica (m <sup>2</sup> /g)	Fase cristalina	Tipo de experimento	Observación
Inhalación	celulas epiteliales de pulmones humanos	3,6-2000 ug/ml 1-48h	0,3-21	50-150	anatasa/ rutilo	in vivo	Muerte celular para rango de 0,1 mg/ml
	Humanos	0,1-1,31 mg/m <sup>3</sup> duración no provista	10-300	36-124	anatasa	predicción modelo	EC50 de 0,43 ug/ml para respuesta inflamatoria
Dérmico	Piel humana	0,1 g/cm <sup>2</sup> 2horas	21	50	antasa (80%)/ rutilo(20%)	ex vivo	No penetra en la piel en dosis de 0,1 g/cm <sup>2</sup> Penetración profunda de 2um
		50 mg/cm <sup>2</sup> 2horas		300		ex vivo	No penetra en la piel en dosis de 50 g/cm <sup>2</sup>
Oral	Ratones	0,175-5 g/kg 48h	96-184	38,5	rutilo	in vivo	NOEC para test de muerte en ratones endosis de 175 a 5000 mg/kg
		2g/kg dosis letal		>=500	amorfo	in vivo	NOEC PARA test de muerte en ratones dosis 2000 mg/kg

**Tabla 1.** Efectos tóxicos sobre humanos, animales y medio ambiente de las NPs de TiO<sub>2</sub>. Los campos en blanco hacen referencia a que la información no fue provista en las fuentes que se consultaron para hacer este estudio<sup>[51]</sup>

en 2010 el “*State of the Science Literature Review: Everything Nanosilver and More*”,<sup>[53]</sup> donde figura el estado de la técnica de toda la información toxicológica conocida hasta el momento. Actualmente no existe mucha información respecto a su toxicidad, y, en general, los datos existentes son obtenidos mediante pruebas “*in-vitro*” con NPs entre 1-100nm. Los estudios realizados “*in-vivo*” son de cortos periodos de tiempo (normalmente 28 días). La Argiria y Argirosis, enfermedades conocidas por sobreexposición a la plata de diferentes tamaños, raramente han sido documentadas por exposición a NPs de plata. Los órganos diana más importantes afectados por las NPs de plata son el hígado, los riñones y el sistema inmunitario.<sup>[55]</sup>

Medio	Especies testadas	Observaciones	Duración exposición
Acuático	Trucha arcoiris, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC50 de 100 mg/L	8 semanas
		Bajo riesgo, EC50>100 ug/ml	96h
	Invertebrados, <i>Daphnia magna</i>	LC50 de 5,5 ppm	1h
		Bajo riesgo, EC50>100 ug/ml	48h
	Alga verde, <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC para dosis de 10 mg/L	72h
Terrestre	Cochinilla, <i>Porcellio scaber</i>	NOEC para dosis de 3mg/gm	3 días

**Tabla 2.** Resumen de los efectos medioambientales causados por las NPs de TiO<sub>2</sub><sup>[51]</sup>

En el caso de la sílice, la reacción típica inducida por la inhalación de sílice cristalina es la silicosis, una enfermedad pulmonar fibrótica progresiva. Calvert *et al.*<sup>[54]</sup> mostraron la relación entre la sílica cristalina versus la silicosis, el cáncer de pulmón, la obstrucción pulmonar

crónica y la tuberculosis. En 1997, la Agencia internacional de investigación contra el cáncer (IARC) clasificó la sílice cristalina en el grupo 1 (suficiente evidencia cancerígena experimental en animales y humanos), mientras que dejó en el grupo 3 (evidencia carcinogénica no demostrada) la sílice amorfa. Esta clasificación se ha confirmado recientemente por Straif K *et al.*<sup>[55]</sup> Estudios realizados por Barnes *et al.*<sup>[56]</sup> han mostrado que la sílice amorfa nanométrica con baja reactividad no muestra genotoxicidad usando una célula simple de electroforesis por gel. Por otra parte, Yang *et al.*<sup>[57]</sup> han concluido que las NPs de SiO<sub>2</sub> inducen estadísticamente una significativa citotoxicidad a través del mecanismo de estrés oxidativo. Se ha demostrado que las partículas ultra-finas de SiO<sub>2</sub> (<0.1 micras) pueden causar mayores respuestas inflamatorias que las partículas finas (<2.5 micras) debido a la masa.<sup>[58,59,60]</sup> En otros estudios con SiO<sub>2</sub>, se ha demostrado que las NPs tienen una mayor capacidad de causar lesión pulmonar en comparación con las partículas finas.<sup>[61,62,63]</sup> Por tanto, las propiedades especiales de las NPs de SiO<sub>2</sub> (tamaño pequeño, gran superficie específica, capacidad de penetración celular) son biológicamente más activas que aquellas con tamaños de micras.

Respecto a las NPs de oro, según Connor *et al.*<sup>[64]</sup> se consideran no tóxicas. Sin embargo, existen algunas discrepancias en la bibliografía reciente que indican que el tamaño de las NPs está directamente relacionado con su citotoxicidad. Pan *et al.*<sup>[65]</sup> han determinado el efecto del tamaño de partícula de las NPs de oro sobre la citotoxicidad. Demostraron que la respuesta y el mecanismo de muerte celular dependen del tamaño, siendo todas las células investigadas más sensibles a las NPs de oro de 1,4 nm, variando los valores de IC<sub>50</sub> entre 30 y 56 μM dependiendo del tipo de célula. Por otra parte las NPs de oro de 15 nm resultaron no tóxicas hasta respectivamente concentraciones 60 y 100 veces superiores.

Los NDs han comenzado a ser una alternativa como soporte de fármacos en medicina, y su baja toxicidad ofrece prometedoros usos en otros ámbitos. Yu *et al.*<sup>[66]</sup> investigaron la biocompatibilidad de NDs de 100 nm en cultivos celulares encontrando muy baja citotoxicidad en las células del riñón. Por otra parte su toxicidad, como en otros casos está ligada al tamaño de la partícula. Amanda M *et al.*<sup>[67]</sup> demostraron que los nanodiamantes de entre 2-10 nm con y sin modificaciones en su superficie inducidas por ácido o base son biocompatibles con una gran variedad de células de diferentes orígenes. Yuan Yuan *et al.*<sup>[68]</sup> por su parte, expusieron ratones a NDs de 4 y 50 nm vía intratraqueal, no mostrando toxicidad pulmonar medible. Sin embargo Xiaoyong Zhang *et al.*<sup>[69]</sup> observaron que, tras la instilación intratraqueal de NDs en ratones, estos habían penetrado a través de la barrera sanguínea en el sistema de circulación y se habían redistribuían por bazo, hígado y médula. El 63 % se habían acumulado en el pulmón, y se mantuvo en este un nivel alto durante más de 48 h. Esta retención, a largo plazo, puede inducir una toxicidad en el pulmón. Como conclusión, aunque los NDs son biocompatibles con varios tipos de células, el pulmón puede sufrir una toxicidad sistémica después de la instilación intratraqueal.

En el caso de la nanocelulosa se han realizado diversos estudios, obteniéndose resultados muy favorables en cuanto a su toxicidad. J. Vartiainen *et al.*<sup>[70]</sup> no encontraron evidencia de efectos inflamatorios o citotóxicos en macrófagos de ratones y humanos después de 6 y de 24 h de exposición. En otro estudio, Pitkänen *et al.*<sup>[71]</sup> no encontraron indicios de citotoxicidad ni genotoxicidad en nanofilamentos de celulosa sobre hepatomas de ratón, queratinocitos humanos, ni en carcinomas de cérvix humanos. Aunque indican que está por definir un método estandarizado que pueda ayudar a confirmar estos estudios.

En general, comienzan a haber informes de toxicidad de los nanomateriales más utilizados, pero todavía no existe un procedimiento estandarizado para evaluar los riesgos que implica su utilización. Esto significa que puede haber riesgos que, al no estar contemplados, no se estén estudiando y por tanto estén pasando desapercibidos.

## CONCLUSIONES

Existe un abanico de posibilidades de utilización de nanomateriales en el campo de la detergencia, tanto por su potencial químico como físico. Por una parte pueden ayudar directamente al proceso de limpieza desde la misma interacción química con la suciedad (como posible emulsionante de grasa), interacción física (acción abrasiva), hasta hacer variar las propiedades de la superficie tratada para protegerla, hacer que permanezca limpia más tiempo o conseguir otras propiedades como filtros solares, variaciones en la tensión superficial o efectos higienizantes

Como contrapartida, algunos de los nanomateriales estudiados muestran efectos tóxicos contra la salud y el medio ambiente, y en otros se desconocen los efectos que pudieran tener. Este desconocimiento es debido básicamente

a no tener un método estandarizado que pueda dar una visión generalizada de todas sus propiedades y al amplio abanico de nanomateriales existentes. Este tipo de inconvenientes han de ser tenidos en cuenta a la hora de introducir estos ingredientes a productos de gran consumo, como es el caso de los limpiadores de superficies, ya que son ingredientes que pueden quedar extendidos en la zona aplicada, siendo vulnerables de ser inhalados, a estar en contacto con la piel e incluso a ser ingeridos de forma accidental en nuestros hogares.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado en el marco de doctorado en Química de la Universidad Autónoma de Barcelona. M. Fernández agradece la ayuda del profesor J. A. Ayllón en la elaboración de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-12-1050\\_es.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-1050_es.htm) visitada el 08/05/2014.
- [2] [http://ec.europa.eu/nanotechnology/index\\_en.html](http://ec.europa.eu/nanotechnology/index_en.html) visitada el 16/05/2014.
- [3] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1399628099173&uri=CELEX:32011H0696> visitada el 09/05/2014.
- [4] <http://www.euractiv.com/innovation-enterprise/nanotech-claims-dropped-fear-con-news-221915> visitada el 11/05/2014.
- [5] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1399831614967&uri=CELEX:32009R1223> visitada el 11/05/2014.
- [6] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1399831802019&uri=CELEX:32012R0528> visitada el 11/05/2014.
- [7] <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?qid=1399833023947&uri=CELEX:02011R1169-20140219> visitada el 11/05/2014.
- [8] <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr;sid=d0402ac73c6282ddef0bdb1b49c74797;rgn=div6;view=text;node=21%3A70.1.2.11.1;idno=21;cc=ecfr> visitada el 11/05/2014.
- [9] <http://www.bdlaw.com/assets/attachments/323.pdf> visitada el 16/05/2014.
- [10] Jennings W. G, C. O. Chichester, E. M. Mrak. *Adv. Food Res.* **1965**, *14*, 325-458.
- [11] US 5676932 A. *Silica abrasive compositions.*
- [12] EP0214540A3 *Liquid abrasive cleaner compositions.*
- [13] US6458753B1. *Abrasive cleaning compositions.*
- [14] US005958856A. *Liquid crystal compositions containing a polyethylene abrasive.*
- [15] Laundry Detergents, (Eds: Smulders, E. *et al.*), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2003**, pp. 7-38.
- [16] [http://www.ed.gov.nl.ca/edu/k12/curriculum/guides/science/grade8/STSEScience8\\_fluids.pdf](http://www.ed.gov.nl.ca/edu/k12/curriculum/guides/science/grade8/STSEScience8_fluids.pdf) visitada el 11/05/2014.
- [17] <http://www.scienceinthebox.com/carboxymethyl-cellulose>.
- [18] US6579837B1. *Terephthalic polyester composition and its use as soil release agent.*

- [19] EP0279134. *Antiredeposition latex for washing textiles*.
- [20] Cognis Deutschland GmbH, *Focus Surfactants*, **2005**, 12, 3-4.
- [21] Gould, P. *Mater. Today*, **2003**, 6(11), 44-48.
- [22] Liao, S. Y. *et al. Lett. Appl. Microbiol.*, **1997**, 25(4), 279-283.
- [23] La Russa, Mauro F. *et al. Prog. Org. Coat.*, **2012**, 74(1), 186-191.
- [24] WO 03/076512 A1. *Dust repellent compositions*.
- [25] www.gnpd.com visitada el 02/05/2014.
- [26] <http://www.nanotechproject.org/cpi/> visitada el 15/05/2014.
- [27] <http://www.nanotechproject.org/cpi/about/analysis/> visitada el 16/05/2014.
- [28] <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320029001.pdf> visitada el 12/05/2014.
- [29] www.beuc.org. visitada el 12/05/2014.
- [30] <http://www.bund.net> visitada el 15/05/2014.
- [31] M. Dreja *et al. Tenside Surf. Det.*, **2004**, 41(4), 180-186.
- [32] McCoy, M. *Chem. Eng. News*, **2006**, 84(5), 13-19.
- [33] <http://nanocomposix.eu/collections/silver> visitada el 12/05/2014.
- [34] Aminzadeh, Z. *et al. Int. J. Infect. Dis.*, **2011**, 15 (Sup.1), 0, S32.
- [35] Farkas, J. *et al. Environ. Int.* **2011**, 37(6), 1057-1062.
- [36] [http://www.nanotechproject.org/process/assets/files/7039/silver\\_database\\_fauss\\_sept2\\_final.pdf](http://www.nanotechproject.org/process/assets/files/7039/silver_database_fauss_sept2_final.pdf) visitada el 01/06/2014.
- [37] <http://www.nanotechproject.org/cpi/products/stay-clean-products/> visitada el 12/05/2014.
- [38] <http://www.luxornano.com/?p=48> visitada el 30/05/2014.
- [39] Cui X, Liu X, Tatton AS, Brown SP, Ye H, Marsh A. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2012, 4(6), 3225-3232.
- [40] Pakdel, E. *et al. Appl. Surf. Sci.*, **2013**, 275(0), 397-402.
- [41] Nazari, A. *et al. Carbohydr. Polym.* **2011**, 83(3), 1119-1127.
- [42] Rehan, M. *et al. Surf. Coat. Technol.*, **2013**, 219(0), 50-58.
- [43] WO 2013088345 A1. *Composición para la limpieza de superficies duras a alta presión*.
- [44] <http://www.waterbriefing.org/home/technology-focus/item/7986-nano-filters-for-water-purification-could-give-boost-to-forestry-industry> visitada 30/05/2014.
- [45] R. Haddad *et al. Desalination*, **2004**, 167, 403-409.
- [46] H. Dong. *Carbohydr. Polym.* **2012**, 87, 2488-2495.
- [47] US 8449662 B2. *Dust repellent surface coating*.
- [48] [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail.htm?csnumber=52976](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=52976) visitada el 12/05/2014.
- [49] <http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/doc/aar11.pdf> visitada el 12/05/2014.
- [50] [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_023.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_023.pdf) visitada el 12/05/2014.
- [51] <http://www.epa.gov/nanoscience/files/NanoPaper2.pdf> visitada el 12/05/2014.
- [52] [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_023.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_023.pdf) visitada el 16/05/2014.
- [53] <http://www.epa.gov/nanoscience/files/NanoPaper1.pdf> visitada el 16/05/2014.
- [54] Calvert, G. M. *et al. Occup. Environ. Med.*, **2003**, 60, 122-129.
- [55] Kurt, S. *et al. Lancet Oncol.*, **2009**, 10, 453-454.
- [56] Barnes, C. A. *et al. Nano Lett.*, **2008**, 8, 3069-3074.
- [57] Yang, H. *et al. J. Appl. Toxicol.*, **2008**, 29, 69-78.
- [58] Li, X. Y. *et al. Inhal. Toxicol.*, **1999**, 11, 709-731.
- [59] Nemmar, A. *et al. Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2003**, 186(1), 38-45.
- [60] Zhang, Q. *et al. J. Occup. Health.*, **2003**, 45, 23-30.
- [61] Kaewamatawong, T. *et al. Toxicol. Pathol.*, **2005**, 33, 743-749.
- [62] Wang, J. J. *et al. Environ. Mol. Mutagen.*, **2007**, 48, 151-157.
- [63] Chen, M. and A. von Mikecz. *Exp. Cell. Res.*, **2005**, 305, 51-62.
- [64] Connor, E. E. *et al. Small*, **2005**, 1(3), 325-327.
- [65] Pan, Y. *et al. Small*, **2007**, 3(11), 1941-1949.
- [66] Zhang, X. *et al. Toxicol. Lett.*, **2010**, 198(2), 237-243.
- [67] Amanda M. Schrand *et al. J. Phys. Chem. B*, **2007**, 111(1), 2-7.
- [68] Yuan, Y. *et al. Diamond Relat. Mater.*, **2010**, 19(4), 291-299.
- [69] Zhang, X. *et al. Toxicol. Lett.*, **2010**, 198(2), 237-243.
- [70] Vartiainen, J. *et al. Cellulose*, **2011**, 18(3), 775-786.
- [71] <http://www.tappi.org/content/events/10nano/papers/5.4.pdf> visitada el 16/05/2014.

# La aproximación crítica a las pseudociencias como ejercicio didáctico: homeopatía y diluciones sucesivas

Gonzalo Abellán, Lorena E. Rosaleny, Jesús Carnicer, José J. Baldoví y Alejandro Gaita-Ariño

**Resumen:** Se proponen tres actividades docentes con distintos grados de sofisticación, apropiadas para su implementación en aulas y laboratorios desde la ESO hasta los primeros cursos de universidad. En todas ellas se trabajan las diluciones sucesivas y al mismo tiempo se repasan los conceptos de cantidad de sustancia, mol y concentración. Transversalmente, se incide en el fraude pseudocientífico de la homeopatía, que en años recientes suscita un interés preocupante. Se concluye que los conocimientos fundamentales de química son suficientes para evitar este tipo de engaños.

**Palabras clave:** mol, concentración, dilución en serie, homeopatía, aprendizaje basado en problemas.

**Abstract:** Three teaching activities are proposed. They range in complexity, and thus are adequate for implementation in classrooms and laboratories ranging from secondary education to university level. The *leitmotiv* for all three activities are series dilutions and the concepts of substance quantity, mol and concentration. Transversally, this is used to point out the pseudoscientific fraud of homeopathy, which in recent years is alarmingly popular. An important benefit of a basic understanding of chemical concepts is the ability to detect this kind of hocus-pocus.

**Keywords:** mol, concentration, serial dilution, homeopathy, problem-based learning.

## INTRODUCCIÓN

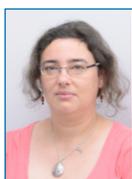
La homeopatía fue concebida a finales del siglo XVIII por el médico alemán Samuel Hahnemann (1755-1843) como una forma de mejorar el espíritu vital del cuerpo. Gozó de popularidad durante varias décadas, algo comprensible si pensamos que competía con prácticas como las sangrías y las purgas, antes de quedar gradualmente desfasada por los avances de la ciencia médica del siglo XX. No obstante, como otras de las llamadas *medicinas alternativas*, la homeopatía es una creencia que ha tenido un inmenso auge en

los últimos veinte años y en la actualidad no es nada extraño encontrarla en la mayoría de farmacias, apareciendo incluso como servicio médico en algunos seguros médicos privados, contando con un gran número de adeptos. En este ámbito abundan los cursos, charlas y publicaciones dedicadas a la formación y la divulgación de esta doctrina pseudocientífica, incrementando la confusión y el engaño cuando la homeopatía es practicada por algunos profesionales de la salud. Debido a esta particular relevancia social, en este artículo se analizan críticamente los principios de esta pseudociencia desde el punto de vista químico. A partir de esto se hace una aproximación didáctica con experimentos sencillos de realizar por alumnos de la Educación Secundaria Obligatoria (ESO), bachillerato e incluso de primeros cursos universitarios. El objetivo es plantear problemas que estén relacionados con las diluciones sucesivas características de la homeopatía, y abordarlos desde una perspectiva metodológica de enseñanza-aprendizaje de las ciencias por investigación. Es decir, se trata de plantear los problemas y construir soluciones a través de las cuales quede al descubierto la falacia del procedimiento homeopático. Concretamente se tratarán los problemas didácticos: ¿cuántas moléculas hay en un grano de azúcar?, ¿queda permanganato cuando el color violeta desaparece tras varias diluciones en serie?, ¿hasta dónde? Y finalmente, ¿cuántas diluciones en serie tenemos que realizar para alcanzar una única nanopartícula de oro? Para resolver estos problemas necesitaremos los conocimientos químicos de cantidad de sustancia, mol y número de Avogadro, así como la realización de experimentos cualitativos y cuantitativos, que según el nivel, precisarán de mayor o menor instrumental de laboratorio, llegando hasta la espectrofotometría.

Como se verá a continuación, pese a carecer de base científica, la homeopatía puede aprovecharse como una excelente excusa para trabajar en clase el procedimiento de las diluciones sucesivas en el laboratorio de ESO o de bachillerato, y repasar asimismo los conceptos de mol y de



G. Abellán<sup>1,2</sup>



L. E. Rosaleny<sup>1</sup>



J. Carnicer<sup>2,3</sup>



J. J. Baldoví<sup>1</sup>



A. Gaita-Ariño<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Ciencia Molecular, Universitat de València. C/ Catedrático José Beltrán, 2, 46980, Paterna (Valencia), España.

<sup>2</sup> Museo Didáctico e Interactivo de Ciencias de la Vega Baja del Segura de la Comunitat Valenciana. Escuela Politécnica Superior de Orihuela, Campus de Desamparados de la Universidad Miguel Hernández. Carretera de Beniel Km 3,2, 03312, Orihuela (Alicante), España.

<sup>3</sup> IES Thader (Orihuela). C/ Oriolanos Ausentes, 18, 03300 Orihuela (Alicante), España. C-e: [alejandro.gaita@uv.es](mailto:alejandro.gaita@uv.es)

Recibido: 26/08/2014. Aceptado: 11/09/2014.

cantidad de sustancia, masa molar, masa atómica y masa fórmula, así como ejercitar el cálculo de concentraciones. Además, planteamos un experimento análogo con nanopartículas de oro, que puede ser de interés en primeros cursos universitarios. En este punto, es interesante recordar que los alumnos suelen encontrar problemática la definición de mol como unidad de la magnitud cantidad de sustancia y, por lo general, asocian el concepto de mol con una masa o volumen de moléculas químicas en el ámbito macroscópico.<sup>[1]</sup>

La realización de estos experimentos nos lleva a demostrar que la homeopatía fundamentada en el método de diluciones implica meramente tomar pequeñas cantidades de agua o azúcar –dependiendo de si se trata de diluciones o comprimidos– lo cual en general es inocuo. Y aunque su influencia como placebo pueda ser importante, no puede existir una relación dosis-efecto cuando el supuesto “principio activo” está ausente en dichos preparados homeopáticos.

### LA HOMEOPATÍA, CONTEXTO Y PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

Los adeptos a la homeopatía creen que la sustancia que causa una dolencia tiene un efecto curativo para esa misma dolencia tras un procedimiento de diluciones en serie, que habitualmente se extiende mucho más allá del punto donde ya sólo queda disolvente. Aunque a partir de cierto número de diluciones el principio activo ha desaparecido completamente de la muestra, en ese ámbito también se cree que cuantas más veces se repita el proceso de dilución, mayor es el efecto beneficioso sobre la dolencia que se pretende curar. Esto es debido, en parte, a una confusión entre el concepto de potencia matemática y la potencia (eficacia) que puede tener un determinado remedio. La evidencia demuestra que a menor concentración ingerida, menor efecto en el organismo. Un caso típico es el *Oscillococcinum*, que comienza como extracto de hígado y corazón de pato, y se lleva a una dilución 200C, esto es, 200 diluciones 1:100 en serie resultando en una parte de preparado en  $10^{400}$  partes de agua. Considerando que en el universo observable se estima que existen  $10^{80}$  átomos, resulta claro que el preparado final no contendrá ninguna molécula del extracto original.

Hay que tener en cuenta que Hahnemann (Figura 1) falleció antes que los trabajos de Semmelweis y Pasteur vieran la luz –es decir, antes del desarrollo de la teoría microbiana de las enfermedades infecciosas– y mucho antes de la primera determinación del número de Avogadro. Esto hace comprensible su confusión en asuntos que hoy en día se dan por evidentes. Desde el punto de vista de la ciencia de los siglos XX y XXI, las bases del pensamiento homeopático no pueden considerarse científicas, sino más bien mágicas. De hecho, James George Frazer dividió las manifestaciones de la llamada “magia simpática” entre las que se corresponden con la ley de la similitud y las que se corresponden con la ley del contacto.<sup>[2]</sup> La ley de la similitud equivaldría a utilizar un muñeco fetiche semejante a la persona a la que se quiere hechizar, y respecto a la ley del contacto, al muñeco fetiche se le colocaría un mechón de pelo o una fibra de la ropa del sujeto. La homeopatía

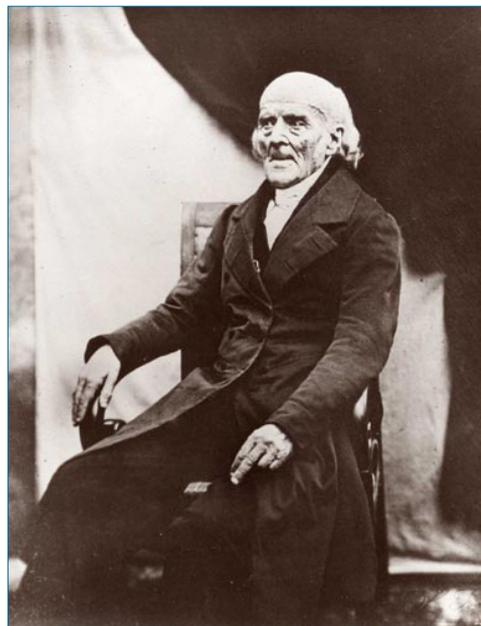


Figura 1. Un daguerrotipo de Christian Friedrich Samuel Hahnemann realizado en 1841

combina ambas, de manera que utiliza el primer tipo de pensamiento mágico para llegar a su lema “lo semejante cura a lo semejante”. Y por otro lado un corolario de la ley del contacto lleva a creer que ciertas “vibraciones” pasan de la sustancia original al agua, y le permiten al agua “recordarla”.

Es conveniente poner estos despropósitos en su contexto legal. La directiva europea de 1992 (92/73/CEE), trasladada a la legislación española en 1994 en una disposición transitoria segunda del Real Decreto 2208/1994, permite la comercialización de preparados homeopáticos siguiendo un procedimiento simplificado de registro que no requiere demostrar su eficacia. La norma española, dicho sea de paso, es mucho menos permisiva que la francesa o alemana, donde la homeopatía goza de una preocupante aceptación social. La normativa, a pesar de que permitía autorizarlos como si fueran medicamentos, contenía una serie de limitaciones que afortunadamente minimizaron su aplicación. En concreto, cuando estos preparados se adhieren a la categoría de medicamentos “sin indicaciones terapéuticas aprobadas”, se prohíbe que se mencione indicación terapéutica alguna en los envases o prospectos si no ha sido probada. Así, los preparados homeopáticos han estado inmersos en un limbo legal mientras las leyes al respecto iban cambiando con los años.<sup>[3]</sup> Ello no ha afectado a las firmas homeopáticas, que siguen comercializando sus productos sin registrar. Es notable que sólo a partir del 20 de marzo de 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó los primeros doce registros de “medicamentos” homeopáticos en el mercado español: *Lycopodium* de Laboratorios DHU en doce diferentes diluciones, entre  $10^{10}$  y  $10^{2000}$ . Por supuesto, el apartado de indicaciones del prospecto se resuelve con un sucinto “sin indicaciones terapéuticas aprobadas”. En cuanto a la necesidad de monitorizar la seguridad de estos preparados homeopáticos, estos están eximidos de establecer un sistema de farmacovigilancia (R.D. 577/2013), debido a que

según el R.D. 1345/2007 “[un preparado homeopático] no deberá contener más de una parte por 10.000 de la tintura madre original, ni más de la centésima parte de la dosis más baja que eventualmente se emplee en medicina alopática [...]” (el término usado por Hahnemann para referirse a la medicina no-homeopática).

A finales de 2013 se publicó un borrador de una orden ministerial para regular los medicamentos homeopáticos de uso humano.<sup>[4]</sup> Esta orden tendrá como objetivo regularizar los medicamentos homeopáticos, “consentidos” desde 1994 mediante el R.D. 2208/1994 y que no pagaron ninguna tasa en ese momento. Cuando esta orden se tramite se oficializarán con una regulación *ad hoc* unos 19.000 preparados tras el pago de las tasas correspondientes “por encima de controversias y rechazo por parte del colectivo científico [...]”. Desgraciadamente, ya existe legislación referente a los medicamentos homeopáticos veterinarios (Reglamento de Ejecución U.E. 354/2014), que recomienda el uso de medicamentos homeopáticos y fitoterapéuticos entre otros, antes que los antibióticos y tratamientos de síntesis química “alopáticos”.

Para hacer una comparativa de los supuestos “medicamentos” homeopáticos con otras sustancias que ejercen su función en concentraciones extremadamente bajas, podemos elegir las toxinas, venenos producidos por organismos vivos. En concreto, la toxina botulínica bloquea la transmisión neuromuscular mediante la disminución de la liberación de acetilcolina y es la neurotoxina más potente que se conoce.<sup>[5]</sup> La dosis letal mediana (DL50) intravenosa de esta toxina para una persona de 70 kg se alcanza al inyectar solamente  $280 \cdot 10^9$  moléculas, es decir, menos de un picomol.<sup>[6]</sup> Aun así, la inyección de una DL50 de toxina botulínica en forma de preparado 5C (el preparado homeopático menos diluido) implicaría inyectar 700 mL de agua en sangre, con lo que, el efecto biológico de la neurotoxina más potente sería comparable al del agua que se usa como excipiente.

Puede ser necesario aclarar que la supuesta “memoria del agua” que se usa para justificar la persistencia de actividad en ausencia de principio activo no tiene ningún tipo de base científica, ya que las investigaciones actuales indican que la red de puentes de hidrógeno en el agua se reorganiza en tiempos del orden de 50 femtosegundos.<sup>[7]</sup> Asimismo, el mecanismo de Grotthuss de conductividad del agua implica que las moléculas de agua ni siquiera mantienen su integridad unimolecular, sino que intercambian átomos de hidrógeno entre ellas continuamente.<sup>[8,9]</sup> Ante la otra línea de defensa habitual, “*la homeopatía funciona hasta en animales*”, hay que recordar que el efecto placebo también se conoce y estudia en animales, incluso a nivel molecular. Por ejemplo, recientemente se encontró que las ratas presentan efecto placebo analgésico cuando se les inyectaba suero fisiológico en lugar de morfina en una serie de experimentos de dolor térmico facial. En el mismo trabajo, se demostró que ese efecto placebo puede ser bloqueado por la inyección de naloxona, un antagonista de los receptores opioides.<sup>[10]</sup>

Sin embargo, todas estas razones no son un obstáculo para que la homeopatía se haya convertido en un éxito de marketing en España y, más aún, en países de nuestro en-

torno. De esta forma, es posible encontrar en las farmacias preparados en base a compuestos naturales en concentraciones terapéuticas (no diluidas) y a los que se les atribuye el calificativo de “homeopático” para introducirlo en un nicho de mercado potencialmente mayor.

## DEFINICIONES Y CONCEPTOS

Para poder trabajar en clase problemas relacionados con los llamados principios homeopáticos necesitamos tener claros los conceptos de cantidad de sustancia y su unidad el mol, que se han demostrado muy difíciles de enseñar debido a la falta de distinción en muchos casos entre esta magnitud, la masa molecular y el volumen molar.<sup>[11]</sup> Esta confusión se debe a que, en la mayoría de las secuencias de enseñanza propuestas para estos conceptos, se introduce en primer lugar el concepto de mol, necesario para entender las reacciones químicas, sin introducir en profundidad la cantidad de sustancia, magnitud de la cual es unidad, probablemente siguiendo una secuencia histórica de la construcción de estos conocimientos.<sup>[11]</sup>

En esta propuesta se van a abordar tres problemas distintos que pueden trabajarse a diferentes niveles de complejidad teórica y experimental según el nivel de los alumnos: ESO, Bachillerato y primeros años de carrera universitaria. El enfoque didáctico empleado se enmarca en la estrategia de enseñanza-aprendizaje por investigación, más conocido por su acrónimo inglés IBSE (Inquiry Based Science Education). Se trata de que los alumnos se enfrenten a los problemas guiados por el profesor, propongan hipótesis como posibles soluciones, diseñen experimentos para comprobar sus hipótesis y analicen los resultados de los experimentos y sus aplicaciones. En otras palabras, se trata de que los alumnos construyan su propio conocimiento científico y opiniones no sólo sobre los aspectos científicos y tecnológicos tratados, sino también sobre los aspectos sociales de los mismos, que en este caso están relacionados con una de las pseudociencias más conocidas, la homeopatía.

Para llevar a cabo este proceso los alumnos realizarán actividades de corta duración propuestas por el profesor, organizados en pequeños grupos. Al trabajo de los pequeños grupos seguirá una puesta en común en la que se llegará a conclusiones que permitan continuar con la tarea. El profesor ayudará y motivará en el trabajo a los pequeños grupos y dirigirá la puesta en común complementando el conocimiento construido por los grupos y proponiendo caminos para encontrar soluciones a los problemas. En todos los casos fomentará las discusiones y las aportaciones de los alumnos.

### PRIMER PROBLEMA: ¿CUÁNTAS MOLÉCULAS HAY EN UN GRANO DE AZÚCAR?

Se plantea a la clase el siguiente problema abierto: estima cuántas moléculas de azúcar hay en un grano. Naturalmente, el primer paso es debatir sobre el cuerpo de conocimientos necesarios para resolver el problema, para terminar es-



**Figura 2.** Fotografía ilustrando el proceso de divisiones sucesivas entre un gramo y unos pocos granos de azúcar

tableciendo que necesitamos conocer la masa de un grano de sacarosa y después las moléculas que hay en una determinada masa de sacarosa. Habitualmente los alumnos siempre recuerdan que en un mol de cualquier sustancia hay un número de Avogadro de moléculas. Necesitamos, por lo tanto, conocer la masa de un mol de sacarosa, que se obtiene a partir de la fórmula molecular de la misma,  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . Con esta información sobre su composición, ya podemos calcular la masa molar de la sacarosa: 342.30 g/mol.

A partir de ahí, y aplicando el concepto de mol, podemos saber que 342,3 g contienen el número de Avogadro en moléculas:  $6,023 \cdot 10^{23}$ . Pero ¿cuántos granos hay en 342,3 g? El problema es que las balanzas de los laboratorios no tienen la precisión mínima necesaria para obtener unos resultados satisfactorios, que es del orden de la décima de miligramo.

La solución que se propone aquí nos permite introducir la idea de las diluciones en serie en estado sólido, apreciando visualmente la disminución de materia mediante “divisiones en serie” en potencias de 2 (Figura 2). Se trata de la misma reducción logarítmica de la cantidad de sustancia que tiene lugar con las diluciones en serie.

A partir de una cantidad inicial que se pueda pesar con precisión (dependiendo de la balanza, típicamente 1 g o 0.1 g), se efectúan divisiones sucesivas en dos montones aproximadamente iguales, y tras un cierto número de divisiones se cuenta el número de granos de azúcar obtenidos. La masa de un grano de azúcar promedio procedente de una masa total  $M$  vendrá dada por la fórmula:

$$m = (M/2^d)/n$$

donde  $d$  es el número de divisiones sucesivas y  $n$  el número de granos que queda en el montón.

Cada alumno o pareja tendrá un resultado ligeramente distinto, y puede ser interesante para el profesor el representar los valores de toda la clase para obtener una campana de Gauss donde evaluar el promedio y la dispersión. Con el valor obtenido se puede estimar con relativa precisión cuántos granos de azúcar contienen 342,3 g, y aplicando el concepto de mol, cuántas moléculas hay en cada grano.

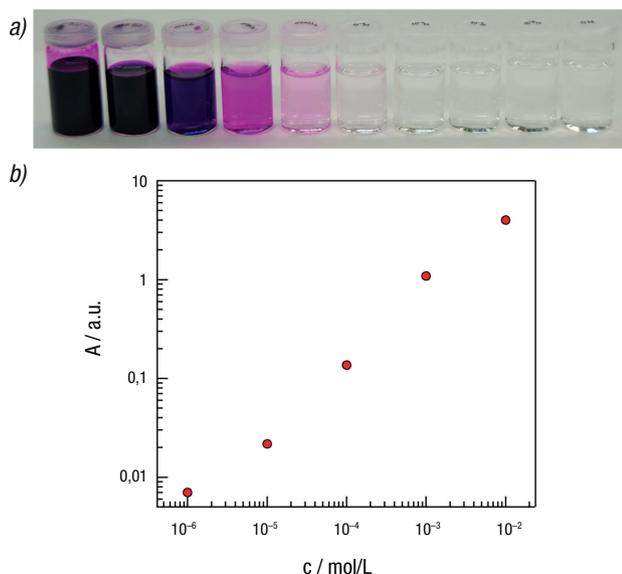
Esta propuesta experimental se ha llevado a cabo con un grupo de diez estudiantes de secundaria durante el transcurso de las jornadas divulgativas de *Expo-ciencia 2013*, que tuvieron lugar en el Parque Científico de la Universitat de València el día 25 de mayo de 2013. De los experimentos realizados se obtuvo una gran dispersión de valores, pero siempre alrededor del orden de magnitud correcto, esto es *ca.* 0.10 mg para el peso de un sólo grano de azúcar, lo que corresponde aproximadamente a una millonésima de mol, esto es, del orden de  $10^{17}$  moléculas.

Cabe destacar que los alumnos asimilaban de forma clara las magnitudes involucradas, así como el método de cálculo, antes de iniciar el experimento. Los problemas típicos fueron: distracción durante la actividad que ocasionaba el olvidarse de anotar una división, o confusión en el proceso de cálculo una vez llevado a cabo el experimento. Esto se solucionaba pidiéndoles que se parasen a pensar antes de ponerse a procesar números mecánicamente. La práctica finaliza con el cálculo del número de divisiones adicionales que habría que hacer –imaginándonos que trituramos el grano de azúcar– hasta llegar a una molécula aislada. Naturalmente, el número de divisiones depende de la masa estimada para un grano de azúcar, pero en general es algo menor de 60. Es llamativo ver lo bajo que es el número de divisiones necesarias para obtener una única molécula de azúcar. Un punto crítico de los fundamentos de la química es percibir precisamente esa frontera infranqueable de la divisibilidad. Más allá del límite de una sola molécula nunca es posible tener una cantidad menor de ese compuesto: si se rompe la molécula, ya no es la misma sustancia. Como se ha señalado antes, Hahnemann no conocía este límite porque en su época no se había determinado el número de Avogadro. A alumnos mayores se les puede matizar que en el caso particular del azúcar de mesa o sacarosa, la molécula es un dímero, de forma que si se “parte” químicamente se obtienen dos moléculas de otros dos azúcares: glucosa y fructosa.

#### SEGUNDO PROBLEMA: ¿QUEDA PERMANGANATO CUANDO EL COLOR VIOLETA DESAPARECE? ¿HASTA DÓNDE?

A continuación se reproduce el mismo efecto de reducción de cantidad de sustancia al contexto más familiar de la química, que son las disoluciones acuosas. En el epígrafe anterior hemos observado como a base de divisiones sucesivas en base 2, los alumnos pueden reducir la cantidad de materia en más de 100.000 veces, es decir, de unos 80 g a menos de 1 mg. Con material volumétrico es posible hacer esto de forma mucho más eficiente. En este segundo caso, además de los conceptos anteriormente mencionados, extendemos el enfoque a otro tipo de sustancias. Concretamente trabajaremos con el permanganato de potasio ( $KMnO_4$ ), una sal ampliamente conocida cuya característica más destacada desde un punto de vista educativo es su llamativo y persistente color violáceo que más tarde se convierte en marrón oscuro debido a la reducción del  $Mn^{7+}$  al  $Mn^{4+}$  formando  $MnO_2$  (sello “indiscutible” cuando se manchan las batas de laboratorio empleadas por estudiantes en prácticas de todo el mundo). Nuestro objetivo es ilustrar con el apoyo de las diluciones sucesivas el concepto de límite de detección de un aparato. De este modo, volveremos a alcanzar valores de dilución disparatados, empleando un espectrofotómetro educativo como equipo de laboratorio.

El procedimiento que se propone sería adecuado para grupos de alumnos de los últimos cursos de secundaria o incluso de primer curso universitario. Como material hemos empleado un espectrofotómetro UV-visible típico de un laboratorio docente de prácticas de química general de la Universitat de València.<sup>[12]</sup> Para realizar la práctica



**Figura 3.** a) Fotografía ilustrando el proceso de diluciones sucesivas 1:10 de permanganato potásico en agua destilada, partiendo de una concentración inicial de 0.1 M. b) Gráfica representando los valores del máximo de absorbancia a una longitud de onda de 525 nm en el rango en el que el ojo humano percibe una variación de intensidad de color. Nótese que por debajo de 10<sup>-6</sup> M el equipo no es capaz de detectar señal alguna

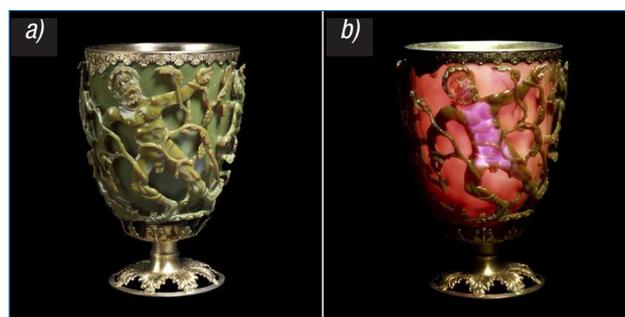
partimos de una concentración 0.01 M, que introducida en la cubeta de medida satura por completo el aparato a una longitud de onda de 525 nm. A partir de esta concentración inicial comenzamos a realizar diluciones sucesivas de 1 mL de muestra en 9 mL de agua destilada, de modo que al realizar la primera logramos entrar dentro del rango lineal de medida de absorbancias (típicamente 0.3–1.0). Obtendremos así un valor inicial de absorbancia, que irá disminuyendo a medida que registremos el resto de diluciones, así hasta llegar a un valor similar al medido inicialmente para el blanco consistente en agua. Como se puede observar en la Figura 3, las diluciones en serie de factor diez, tienen un efecto destacable tanto a simple vista como midiendo en un espectrofotómetro UV-visible, poniendo de manifiesto que si cada dilución rebaja la concentración en un orden de magnitud, se llega rápidamente al límite de detección de un equipo que se usa en laboratorio de investigación. Este experimento lo hemos llevado a cabo con espectrofotómetros docentes, obteniendo los resultados finales en un período inferior a 10 minutos. La práctica continúa con el cálculo del número de diluciones en serie necesarias para obtener 1 L de disolución que contenga aproximadamente un único anión permanganato. Una vez establecido este valor, puede ser muy útil la comparación gráfica de este dato con varios productos homeopáticos típicos, poniendo de manifiesto las magnitudes que se manejan en la homeopatía (o, en efecto, la magnitud del despropósito). Para esto, basta con extender mentalmente la Figura 3 b) hacia abajo y hacia la izquierda. De esta forma, si en la pantalla (o en el papel) la distancia entre marcas es de 1–1.5 cm, la disolución con una molécula por litro se encontraría aproximadamente a un palmo por debajo y a la izquierda de la gráfica, mientras que el punto correspondiente al ejemplo del *Oscilococcinum* que se mencionaba en la introducción, en esa misma gráfica, estaría nada menos

que dos pisos más abajo. Volviendo a la realidad, es interesante que haya menos *distancia* entre una disolución de un negro impenetrable a un color casi indetectable, que entre esta y la concentración de una molécula por litro. También ha de resultar obvio que cualquier “dilución” más allá de ese punto es irrelevante, pues no se están alterando las propiedades de la muestra: simplemente se está mezclando agua en agua.

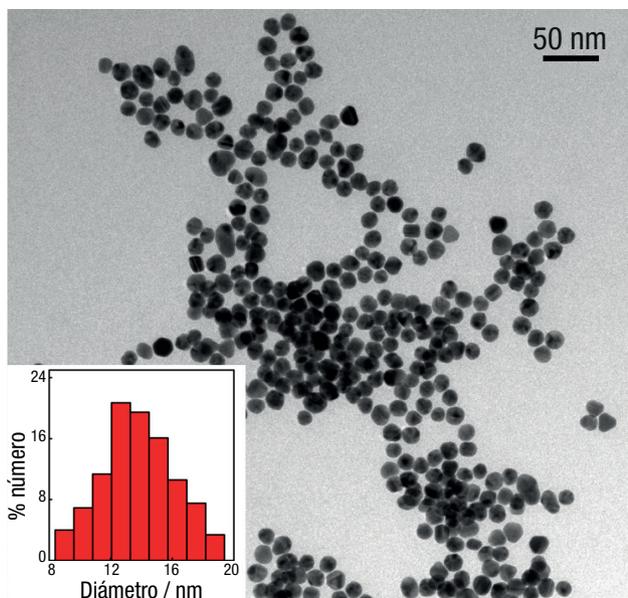
### TERCER PROBLEMA: ¿CUÁNTAS DILUCIONES TENEMOS QUE REALIZAR PARA ALCANZAR UNA ÚNICA NANOPARTÍCULA DE ORO?

Teniendo en cuenta el auge experimentado por el campo de la Nanociencia y la Nanotecnología, el poder trabajar con alumnos la síntesis y caracterización de nanopartículas de interés en diversos campos se ha revelado como una herramienta muy útil desde el aspecto motivacional. Para ello se incorpora un procedimiento de síntesis sencillo de nanopartículas (NPs) de oro. De hecho, las nanopartículas de oro se pueden relacionar con experiencias en contextos no formales. En concreto, con los colores de algunas vidrieras de catedrales medievales, en las que se dan lugar fenómenos de transmisión y reflexión promovidos por los plasmones superficiales, originando preciosos colores que sólo pueden ser observados desde el interior de las iglesias. En la Figura 4, se puede observar el mismo fenómeno en la famosa Copa de Licurgo (aprox. 300 a.C.) en la que los colores observados por transmisión y reflexión son completamente diferentes y se atribuyen a la presencia de NPs de oro (rojo) y plata (verde), respectivamente. En este contexto, se trata de exponer el problema de las diluciones sucesivas trabajando con una entidad concreta como es un “trozo” muy pequeño de oro del orden de una millonésima de un centímetro, de manera que los estudiantes puedan asimilar las magnitudes nanométricas, y por traslación las diluciones homeopáticas.

El método empleado para sintetizar las nanopartículas es el descrito por el grupo del Dr. Puentes, recientemente publicado y de amplio uso en investigación.<sup>[14,15]</sup> La morfología y tamaño de las NPs sintetizadas se puede caracterizar mediante microscopía electrónica de alta resolución (HRTEM). Como puede observarse en la Figura 5, las NPs presentan una forma cuasi-esférica, y un diámetro promedio de 14 nm. En cuanto a la caracterización experimental,



**Figura 4.** a) Fotografía de la Copa de Licurgo realizada con luz reflejada. En este caso se observa claramente un color verdoso en el vidrio de la copa. b) Cuando la luz es transmitida a través de la copa, se produce un color rojizo fruto de la incorporación de nanopartículas de oro y plata de entre 50 y 100 nm en el vidrio. © Trustees of the British Museum



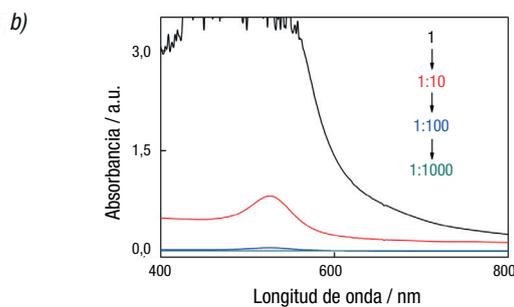
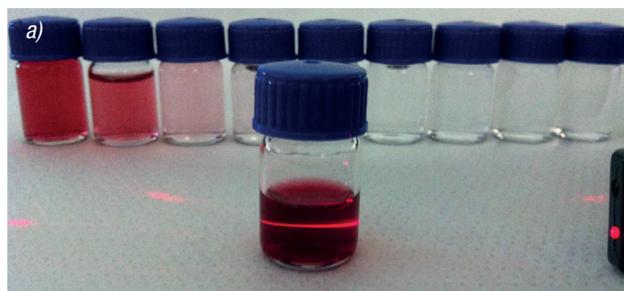
**Figura 5.** Imagen de HRTEM mostrando la morfología de las nanopartículas de oro sintetizadas. En la gráfica insertada se puede observar un histograma de tamaños realizado a más de 400 nanopartículas, mostrando un valor promedio de ca. 14 nm de diámetro

los experimentos de HRTEM se han realizado en un microscopio *Technai G2 F20* trabajando a 200 kV. Las muestras se prepararon depositando una gota de la suspensión en rejillas de microscopía de cobre recubiertas con *Formvar/carbon*. Las medidas estadísticas de tamaño de partícula se realizaron midiendo al menos 400 NPs, calculando su desviación estándar y el tamaño medio con ayuda de los programas *Image-Jy OriginLab-8*. Los espectros de UV-Vis se han realizado en un espectrofotómetro *Agilent 8453* en el rango de 200 a 900 nm a temperatura ambiente.

Una primera pista del éxito del procedimiento sintético se puede obtener mediante la observación del efecto Faraday-Tyndall<sup>[16]</sup> utilizando un puntero láser convencional (Figura 6). El efecto Faraday-Tyndall se produce cuando la luz láser se dispersa al chocar con partículas de un tamaño similar a su longitud de onda, observándose el recorrido del haz a lo largo de la suspensión. La realización de diluciones sucesivas de esta suspensión inicial se puede seguir mediante el registro de sus espectros de absorción UV-Vis. Estos espectros se caracterizan por la presencia de una banda de absorción correspondiente al plasmón superficial de las NPs de oro. En la Figura 6 b) se ilustra la marcada disminución de la absorción de la muestra con las respectivas diluciones, como cabría esperar de la aplicación de la ley de Beer-Lambert.

De acuerdo al trabajo de Puentes *et al.* la concentración aproximada en la muestra de partida sería de  $\sim 10^{12}$  NPs/mL. Por lo tanto, para alcanzar una concentración de 1 NP/L se deberían de realizar 15 diluciones 1:10 sucesivas. A modo ilustrativo, cabe resaltar que Hahnemann propuso en 1829 como especialmente efectivas las diluciones de  $10^{60}$  –lo que correspondería a realizar 45 diluciones 1:10 adicionales a las 15 ya efectuadas.

Para alumnos de primer ciclo universitario, aquí puede ser interesante señalar que, a diferencia de los preparados homeopáticos, las NPs sí producen efectos demostrados in-



**Figura 6.** a) Fotografía ilustrando el proceso de diluciones sucesivas de las nanopartículas de oro en agua destilada, destacando el efecto Faraday-Tyndall producido por el haz de un láser convencional. b) Espectros UV-Vis de la suspensión coloidal de nanopartículas inicial, y sus respectivas diluciones hasta llegar al límite de detección del espectrofotómetro empleado. Se puede observar claramente una banda centrada en torno a 525 nm correspondiente al plasmón superficial

cluso a nivel industrial,<sup>[17]</sup> y sí son objeto de investigación científica del más alto nivel.<sup>[18]</sup> En efecto, las NPs metálicas ya se están empleando en una variedad de utilidades industriales como filtros UV en cremas solares, baterías de litio, y en el campo terapéutico como tratamiento anti-tumoral.

## TALLER EN UN MUSEO INTERACTIVO

Por último, cabe destacar la utilidad de estas sencillas propuestas experimentales en contextos educativos no formales. Para ello hemos diseñado un taller de investigación en el marco del MUDIC-VBS-CV (Museo Didáctico e Interactivo de la Vega Baja del Segura de la Comunitat Valenciana), ubicado en la Escuela Politécnica Superior de Orihuela de la Universidad Miguel Hernández.<sup>[19,20]</sup> Este taller denominado “Taller Cannizaro: buscando moléculas” ha sido diseñado bajo el enfoque de aprendizaje IBSE, planteando los dos primeros problemas descritos en este artículo y realizando las experiencias en pequeños grupos de alumnos guiados por monitores formados a tal efecto. Dada la trascendencia social de la homeopatía, resulta sencillo captar la atención de los estudiantes, confrontando las creencias previas con los problemas lógicos derivados del análisis químico de la praxis homeopática. Este taller de investigación también se ha revelado como una herramienta útil para reforzar los conocimientos básicos de química tratados a lo largo de este trabajo.

## CONCLUSIONES

Unos conocimientos básicos de química, unidos a la actitud crítica que se deriva de una educación científica, son

herramientas necesarias y suficientes para resistir a engaños como el de la homeopatía. Pensamos que es responsabilidad de los científicos y docentes no solamente el educar y ofrecer estas herramientas de defensa, sino el combatir activamente a las pseudociencias. Como hemos mostrado en este trabajo, es posible hacerlo mientras se enseñan conceptos básicos en cualquier currículum de química tales como el mol y la concentración de una disolución. Para ello nos hemos apoyado en experimentos sencillos empleando azúcar, diluciones de permanganato potásico, y suspensiones coloidales de nanopartículas de oro.

Por otra parte, creemos importante reconocer el mérito de iniciativas como la campaña internacional que inició en 2010-2011 la Merseyside Skeptics Society del Reino Unido “10<sup>23</sup> Campaign; Homeopathy: there’s nothing in it”.<sup>[21]</sup> En el ámbito nacional hay que destacar la iniciativa del Círculo Escéptico en España “La Lista de la Vergüenza”,<sup>[22]</sup> que denuncia cursos, adhesiones o respaldos por parte de Universidades, Colegios Oficiales y organismos públicos a diversos disparates y pseudociencias (no solamente la homeopatía) y la serie de televisión “Escépticos” de la televisión pública del País Vasco (ETB).<sup>[23]</sup> Del mismo modo que estas iniciativas, este artículo pretende ser una llamada de atención hacia organizaciones e instituciones que deberían ser más responsables. *Caveat emptor*.<sup>[24]</sup>

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos encarecidamente su inestimable ayuda durante la elaboración de este trabajo a I. Esteve, E. Nuin, S. Cardona-Serra, J. V. Usagre y B. Gómez. El MUDIC-VBS-CV quiere agradecer al Excmo. Ayuntamiento de Orihuela, la Escuela Politécnica Superior de Orihuela de la Universidad Miguel Hernández de Elche y a la Asociación de Profesores de Ciencias Hypatia de Alejandría por su continuo apoyo. Asimismo, agradecemos los acertados comentarios de los revisores anónimos que han contribuido a la mejora en la redacción del artículo. Los autores quieren agradecer al MINECO por los contratos RyC para A. G. A., y FPU para J. J. B., G. A. agradece a la UE por una Beca Marie-Curie (IEF-627386).

## BIBLIOGRAFÍA Y NOTAS

- [1] C. Furió, R. Azcona, J. Guisasaola, *Enseñanza de las Ciencias*, **2006**, *24*, 43-58.
- [2] J. G. Frazer, *The Golden Bough: A Study in Magic and Religion*, **1900**, MacMillan & Co., London.
- [3] La directiva europea 2001/83/CE, modificada varias veces por la directiva 2004/27/CE, una nueva Ley de medicamentos en España 29/2006 y un nuevo Reglamento de autorización y registro por el Real Decreto 1345/2007.
- [4] <http://links.uv.es/25h9tZf>, visitada el 12/09/2014.
- [5] C. Montecucco, J. Molgó, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2005**, *5*, 274-279.
- [6] S. S. Arnon, R. Schechter, T. V. Inglesby, D. A. Henderson, J. G. Bartlett, M. S. Ascher, E. Eitzen, A. D. Fine, J. Hauer, M. Layton, S. Lillibridge, M. T. Osterholm, T. O’Toole, G. Parker, T. M. Perl, P. K. Russel, D. L. Swerdlow, K. Tonat, *J. Am. Med. Assoc.* **2001**, *285*, 1059-1070.
- [7] M. L. Cowan, B. D. Bruner, N. Huse, J. R. Dwyer, B. Chug, E. T. Nibbering, T. Elsaesse, R. J. Miller, *Nature* **2005**, *434*, 199-202.
- [8] C. J. T. de Grotthuss, *Ann. Chim.* **1806**, *58*, 54-73.
- [9] N. Agmon, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *244*, 456-462.
- [10] T. A. Nolan, D.D. Price, R.M. Caudle, N.P. Murphy, J.K. Neubert, *Pain*, **2012**, *153*(10), 2009-2016.
- [11] L. I. García, *An. Quím.* **2013**, *109*(3), 209-212.
- [12] Págin web oficial del Laboratorio de Química General de la Universitat de València <http://www.uv.es/fqlabo/>
- [13] I. Freestone, N. Meeks, M. Sax, C. Higgitt, *Gold Bull.*, **2007**, *40*(4), 270-277.
- [14] N. G. Bastús, J. Comenge, V. Puentes, *Langmuir*, **2011**, *27*, 11098-11105.
- [15] Una disolución 2.2 mM de citrato trisódico ( $\text{Na}_3\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3$ ) en 150 mL de agua destilada Milli-Q (en su defecto agua destilada) se calienta con una manta eléctrica en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml durante 15 min con agitación vigorosa. El dispositivo experimental incluye un condensador de reflujo para evitar la evaporación del disolvente y tapones de goma para sellar las bocas libres del matraz. Cuando la mezcla comienza a hervir, se añade con una jeringa 1 mL de ácido tetracloroáurico ( $\text{HAuCl}_4$ , 25 mM) a través de una de las bocas del matraz. El color de la disolución cambia de amarillo a un azul grisáceo y posteriormente a rosa en unos 10 min. Las partículas resultantes (ca. 10 nm, ca.  $3 \cdot 10^{12}$  NPs/mL) están recubiertas de iones citrato cargados negativamente, por lo que permanecen bien suspendidas en  $\text{H}_2\text{O}$ . En un segundo paso se puede aumentar el tamaño de las nanopartículas de forma controlada, evitando la formación de nuevas semillas de crecimiento. Inmediatamente después de sintetizar las NPs de Au y en el mismo matraz, la reacción se enfría hasta que la temperatura de la disolución alcance 90 °C. Entonces, se inyectan de forma secuencial y con un espacio de tiempo de 2 min, 1 mL de  $\text{Na}_3\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3$  (60 mM) y 1 mL de  $\text{HAuCl}_4$  (25 mM). Después de 30 min se obtienen las NPs finales, cuyo tamaño se puede modular repitiendo ésta última adición hasta 14 veces, obteniendo un rango de tamaños que oscila entre ca. 13 nm hasta 180 nm.
- [16] M. Quinten, *Optical properties of nanoparticles systems: Mie and beyond*, **2011**, Wiley-VCH, Weinheim.
- [17] D. L. Fedlheim, C. A. Foss, *Metal nanoparticles: synthesis, characterization, and applications*. **2001**, CRC Press, Boca Raton (Florida).
- [18] L. Dykman, N. Khlebtsov, *Chem Soc. Rev.* **2012**, *41*(6), 2256-2282.
- [19] Págin web oficial del MUDIC-VBS-CV <http://www.mudic.es>
- [20] M. Nieves, G. Abellán, J. Carnicer, *An. Quím.* **2009**, *105*(4), 300-304.
- [21] Págin web oficial de la iniciativa 10<sup>23</sup> <http://www.1023.org.uk>.
- [22] Págin web oficial de la Lista de la Vergüenza <http://www.listadelaverguenza.es>.
- [23] <http://links.uv.es/jnd2Xw4>, visitada el 12/09/2014.
- [24] “*Caveat emptor*” es una frase en latín que significa “cuidado por parte del comprador”.

# Química de los medicamentos de hierro: propuestas educativas contextualizadas

María Luisa Prolongo, Josep Corominas y Gabriel Pinto

**Resumen:** Con objeto de facilitar el aprendizaje de la química por indagación y basado en problemas, para distintos niveles educativos, se ofrecen algunas propuestas contextualizadas en torno a los medicamentos y suplementos de hierro. Tras una breve introducción a la función del hierro en el organismo humano, se plantean problemas de estequiometría, una práctica experimental para el análisis cuantitativo del hierro, y otras prácticas para la preparación de distintos complejos, todo a partir de medicamentos que contienen este metal.

**Palabras clave:** análisis de hierro, aprendizaje basado en problemas, aprendizaje por indagación, estequiometría, medicamentos de hierro, química de complejos.

**Abstract:** To facilitate the learning of chemistry by means of problem-based and inquiry methods, at various educational levels, several proposals contextualized around iron medicines and supplements are presented. After a brief introduction to the role of iron in the human body, stoichiometry problems, an experimental practice for quantitative analysis of iron, and other practices for the preparation of various complexes are raised; all from different drugs containing this metal.

**Keywords:** iron analysis, problem-based learning, inquiry learning, stoichiometry, iron medicines, coordination chemistry.

## INTRODUCCIÓN

Una de las estrategias educativas más recurrentes para la enseñanza de las ciencias experimentales en general, y de la química en particular, es el empleo de ejemplos contextualizados, basados en aspectos de la vida cotidiana. Esto es un factor de motivación importante para los alumnos, dado que perciben así la necesidad de aprender conceptos y contenidos para interpretar y comprender aspectos relacionados con su experiencia personal.<sup>[1]</sup>

A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado varias experiencias en este sentido: entornos Ciencia-Tecnología – Sociedad – Medio Ambiente (CTSA), enfoques de Ciencia – Tecnología – Ingeniería – Matemáticas (normalmente conocidos por las siglas en inglés, STEM), Ciencia en contexto, enseñanza de las Ciencias basada en la indagación (*Inquiry Based Science Education*, IBSE), etc.

La bibliografía al respecto es extensa; incluso existen redes en Internet que favorecen la coordinación de propuestas realizadas desde distintos países. Por no ser exhaustivos, destacamos únicamente el conocido como “Informe

Rocard” por el que desde hace unos años se promueve la renovación de la enseñanza de las ciencias en Europa,<sup>[2]</sup> y los portales *Web Salters Chemistry*,<sup>[3]</sup> *Science in School*<sup>[4]</sup> y *Scientix*.<sup>[5]</sup>

Aunque existe amplio consenso sobre la efectividad de estas metodologías en la motivación de los alumnos, es habitual que en reuniones de docentes se constata la necesidad de propuestas concretas y variadas sobre ellas, para llevarlas a la práctica.

En este sentido, los autores de este trabajo hemos publicado diversas actividades para el aprendizaje de la química y de la física de una forma contextualizada.<sup>[6-10]</sup>

En este artículo, presentamos varias propuestas que son adaptables a los distintos niveles educativos en las que se sugieren diferentes actividades (problemas numéricos, razonamiento sobre cuestiones, búsqueda de datos, experimentos de laboratorio, etc.) en torno a los medicamentos de hierro. Estas propuestas se pueden abordar siguiendo distintas estrategias y metodologías (trabajo en equipo, aprendizaje basado en casos/problemas, etc.). Se han agrupado en tres apartados: cuestiones y problemas sobre composición y estequiometría de medicamentos, análisis del contenido de hierro en un comprimido, y preparación de complejos coloreados de hierro.

Aparte de abordar aspectos educativos sobre una gran variedad de conceptos (hidratación de sales, formulación, nomenclatura, estequiometría, análisis químico cuantitativo, preparación y propiedades de complejos, etc.) y facilitar la adquisición de competencias transversales (como la búsqueda de datos e información para resolver problemas y el desarrollo de la experimentación), se favorece la educación en “química del consumidor”, al promover el análisis detallado de prospectos, etiquetado y distintas fuentes de información.



M. L. Prolongo<sup>1</sup>



J. Corominas<sup>2</sup>



G. Pinto<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Física y Química, I.E.S. Manuel Romero. Villanueva de la Concepción, 29230 Málaga.

<sup>2</sup> Departament de Ciències, Escola Pia. Sitges, 08870 Barcelona.

<sup>3</sup> E.T.S. de Ingenieros Industriales, Universidad Politécnica de Madrid. 28006 Madrid.

C-e: [marisaprolongo@hotmail.com](mailto:marisaprolongo@hotmail.com)

Recibido: 03/07/2014. Aceptado: 18/09/2014.

## LA FUNCIÓN DEL HIERRO EN EL ORGANISMO: MEDICAMENTOS DE HIERRO

Es frecuente que en el organismo humano haya carencias de hierro especialmente en los grupos de los adolescentes y de las embarazadas. En los primeros por la rapidez

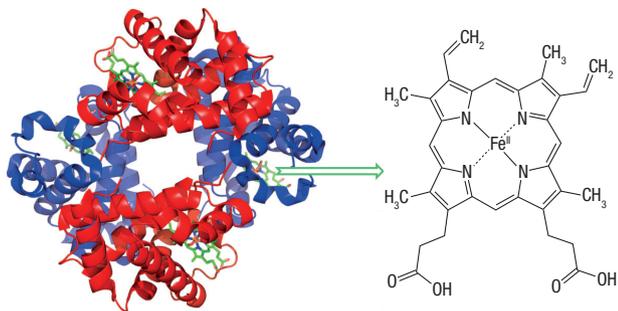


Figura 1. Estructura de la hemoglobina humana, con los grupos hemo señalados en verde.

de su crecimiento, y en las segundas, por las necesidades de su estado de gestación. La carencia de hierro o anemia (concentración baja de hemoglobina en la sangre), normalmente se puede remediar mediante un tratamiento con medicamentos que contienen hierro y un cambio en la dieta alimentaria, aunque se tiene que tener en cuenta que los iones hierro, calcio u otros iones inorgánicos se absorben con dificultad.

El hierro tiene un papel vital en el organismo, puesto que forma parte de la hemoglobina, sustancia presente en el interior de los glóbulos rojos de la sangre y que es responsable del transporte del oxígeno a todos los tejidos (así como del dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones).<sup>[11]</sup>

En la Figura 1 se muestra un esquema de la molécula de hemoglobina. Es una proteína de estructura cuaternaria con cuatro subunidades polipeptídicas (globinas) que se unen al grupo hemo. Dicho grupo contiene catión hierro(II) y un anillo de porfirina (macrocielo de cuatro anillos de pirrol unidos por enlaces meteno, =CH-).<sup>[12,13]</sup>

La hemoglobina realiza su función porque las moléculas de oxígeno se unen al ión hierro(II) y así se transportan a todas las células, a través de la sangre.

El oxígeno no es la única sustancia que se comporta de este modo: el monóxido de carbono se puede unir también de una manera parecida. Así, el CO actúa como un “veneno” al entrar a nuestro organismo e impedir a la hemoglobina el transporte del oxígeno. Por este motivo es tan peligroso tener el motor del coche encendido dentro de un garaje y respirar los gases que emanan del tubo de escape, ricos en CO. Lamentablemente, se producen también accidentes mortales, especialmente en invierno, por mala combustión de estufas. Así mismo, una de las razones por las cuales los fumadores son más propensos a sufrir enfermedades del corazón es que el CO que inhalan reduce la cantidad de oxígeno que su sangre puede transportar. Por esta razón su corazón tiene que aumentar las pulsaciones para mantener un suministro adecuado de oxígeno a todo el cuerpo.

## CUESTIONES Y PROBLEMAS SOBRE COMPOSICIÓN Y ESTEQUIOMETRÍA DE MEDICAMENTOS DE HIERRO

Algunos ejemplos de preguntas y problemas referentes a las características de los medicamentos de hierro son:

**Ejemplo 1.** Busca en prospectos de medicamentos y de suplementos de hierro o en direcciones Web adecuadas<sup>[14]</sup> los compuestos químicos que aportan el hierro en cada caso, escribe sus fórmulas y compara el valor de hierro elemental que aporta cada comprimido según cálculos estequiométricos con el indicado por el fabricante.

En junio de 2014 se encontraron 101 medicamentos que contienen hierro en la dirección Web indicada. Algunos ejemplos típicos de estos medicamentos (véase Figura 2) son los que se recogen en la Tabla 1. En el análisis de datos para este ejemplo es habitual que los primeros cálculos de los alumnos no tengan coherencia. Se debe al hecho de que en algunos casos, el fabricante no especifica que la sal que aporta el hierro está hidratada o la hidratación se muestra con prefijos a los que los alumnos no están habituados. Así, en el envase y en el prospecto del primer medicamento incluido en la Tabla 1 se señala que “cada comprimido contiene 525 mg de sulfato ferroso, equivalente a 105 mg de hierro elemental”. En realidad (y se puede contrastar con un sencillo cálculo estequiométrico) el nombre farmacológico se refiere a sulfato de hierro(II) heptahidratado ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ), como se indicará en el siguiente ejemplo, con lo que el equivalente en hierro será:

$$\frac{0,525 \text{ g sal}}{278,01 \text{ g/mol sal}} \times \frac{1 \text{ mol Fe}^{2+}}{1 \text{ mol sal}} \times \frac{55,85 \text{ g Fe}^{2+}}{1 \text{ mol Fe}^{2+}} \times \frac{10^3 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 105,5 \text{ mg Fe}^{2+}$$

Si se considera necesario redondear a la unidad el valor obtenido, resulta 106 mg. Es buena ocasión para repasar con los alumnos, según su nivel, el redondeo de cálculos en las operaciones matemáticas y el uso adecuado de las cifras significativas.

En los otros dos casos de medicamentos recogidos en la Tabla 1, una vez empleadas las fórmulas adecuadas para

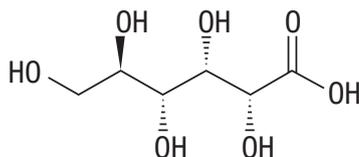


Figura 2. Fotografías de envases y prospectos de medicamentos típicos de hierro (datos recogidos en la Tabla 1)

Nombre del medicamento	Compuesto que aporta hierro	Fórmula	Masa (mg) de compuesto por comprimido	Masa (mg) de hierro (como Fe <sup>2+</sup> )	
				Dato del fabricante	Cálculo estequiométrico
Fero-Gradumet	Sulfato de hierro(II) heptahidratado	FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	525	105	105,5
Tardyferon	Sulfato de hierro(II) sesquihidratado	FeSO <sub>4</sub> ·1,5H <sub>2</sub> O	256,30	80	80,0
Losferron	Gluconato de hierro(II) dihidratado	Fe(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	695	80	80,5

**Tabla 1.** Composición de algunos medicamentos y masas de hierro elemental correspondientes, según los datos del fabricante y según los cálculos estequiométricos (a partir de la masa del compuesto que aporta el hierro)

los compuestos y los pesos moleculares correspondientes (178,92 g/mol para el sulfato de hierro(II) sesquihidratado y 482,17 g/mol para el gluconato de hierro(II) dihidratado), al aplicar ecuaciones análogas a la anterior, se llega a los valores de hierro elemental recogidos en la citada tabla. Para formular el anión gluconato, los alumnos deben indagar previamente sobre la estructura del ácido glucónico (véase Figura 3). Es un ejemplo de cómo los conocimientos de química les permiten comprender aspectos sobre sustancias que probablemente no han visto en clase o en el libro de texto, dado el elevado número de sustancias químicas existentes.



**Figura 3.** Estructura molecular del ácido glucónico. Fuente: Wikipedia

**Ejemplo 2.** En el prospecto de un medicamento se indica que cada comprimido contiene 525 mg de sulfato ferroso, equivalente a 105 mg de Fe elemental. Asumiendo que se refiere a dicha sal pero hidratada, calcula el grado de hidratación y establece la fórmula correspondiente para el compuesto.

Para obtener el grado de hidratación, n, se puede operar según la ecuación:

$$\frac{0,525 \text{ g sal}}{[151,90 + n \cdot (18,02)] \text{ g/mol sal}} \times \frac{1 \text{ mol Fe}^{2+}}{1 \text{ mol sal}} \times \frac{55,85 \text{ g Fe}^{2+}}{1 \text{ mol Fe}^{2+}} \times \frac{10^3 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 105 \text{ mg Fe}^{2+}$$

De donde se obtiene n=7,07, valor que indica que es la sal heptahidratada que responde a la fórmula ya señalada en la Tabla 1.

Según el nivel de estudios de los alumnos se puede incidir en el análisis del concepto de hidratación de las sales y en aspectos de nomenclatura. Así, las sales recogidas en la Tabla 1 se podrían nombrar respectivamente como sulfato de hierro(II)-agua (1/7), sulfato de hierro(II)-agua (2/3)

y gluconato de hierro(II)-agua (1/2) según las recomendaciones de nomenclatura de 2005 de la IUPAC. El prefijo sesqui no es exclusivo de la química, se usa para señalar una unidad y media de algo y puede ser conocido por los alumnos, por ejemplo, con ocasión de la celebración del sesquicentenario (150 años) de alguna institución o acontecimiento. Se puede discutir con los alumnos sobre el significado de números no enteros (como 1,5, que no deben interpretarse como la existencia de “una molécula y media de agua”) para indicar el grado de hidratación. El sulfato ferroso, según las recomendaciones citadas de la IUPAC, se puede nombrar como sulfato de hierro(II), tetraoxidosulfato de hierro y tetraoxidosulfato(2-) de hierro(2+). Según estas recomendaciones se desaconseja la utilización tanto del nombre antiguo de sulfato ferroso (el usado en los prospectos de medicamentos discutidos en este trabajo) como de la denominación tetraoxosulfato(VI) de hierro(II), propia de la nomenclatura Stock.

**Ejemplo 3.** En el prospecto actual de un medicamento de hierro se indica que el contenido de este metal en cada gragea es 80 mg, que se corresponden con 256,30 mg de sulfato ferroso sesquihidratado, mientras que en una versión anterior (véase Figura 2) del prospecto se relacionaba la misma cantidad de hierro con 270 mg de la sal citada, ¿cuál es el valor correcto?

Con la versión anterior, la equivalencia de hierro por gragea es:

$$\frac{0,270 \text{ g sal}}{178,92 \text{ g/mol sal}} \times \frac{1 \text{ mol Fe}^{2+}}{1 \text{ mol sal}} \times \frac{55,85 \text{ g Fe}^{2+}}{1 \text{ mol Fe}^{2+}} \times \frac{10^3 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 84,3 \text{ mg Fe}^{2+}$$

Con el otro valor (del prospecto actual, recogido en la Tabla 1) se obtienen 80,0 mg de Fe<sup>2+</sup>, por lo que es el correcto. Parece que esto sugiere una corrección realizada por el fabricante hace un tiempo, sobre la información aportada.

**Ejemplo 4.** Busca en fuentes de información adecuadas cuáles son las sustancias empleadas en un medicamento de hierro y describe sus características principales.

En este caso se trata de un enunciado que abarca una amplitud de respuestas tan grande que los alumnos deben ser orientados por el profesor. Aparte de darse cuenta de la complejidad implicada en la fabricación de un medicamento, los alumnos se enfrentan así a aspectos relacionados con la nomenclatura y la formulación de sustancias.

Algunos excipientes que se encuentran en los medicamentos recogidos en la Tabla 1 son el aceite de ricino, colorante amaranto (E123) y colorante rojo cochinilla A (conocido como Ponceau 4R o E124, según señala el propio fabricante). En el primer caso, se cita por el hecho de que es frecuente el empleo erróneo de su denominación como “aceite de castor” si se traduce incorrectamente del inglés “*castor oil*”. Es una sustancia habitual, por ejemplo, en productos de higiene corporal. En la Figura 4 se ilustra la molécula de ácido ricinoleico, que forma los triglicéridos mayoritarios del aceite de ricino. En los otros casos (véase Figura 5), se han especificado porque puede ser una buena ocasión para tratar con los alumnos sobre la composición química de los colorantes alimentarios y su notación.

Aparte de otros excipientes como sacarina, ácido ascórbico, talco, dióxido de titanio, almidón de maíz, etc., cuyo análisis completo excede los objetivos de este trabajo, se señala que en el medicamento Losferron (véase Tabla 1 y Figura 2) se informa sobre la presencia de ácido cítrico y bicarbonato de sodio, dos componentes que en contacto con agua forman  $\text{CO}_2$ , por tratarse de un medicamento efervescente. Se sugiere así como oportunidad adicional para introducir el estudio de la efervescencia, un fenómeno muy conocido por los alumnos pero normalmente poco tratado en las clases de química.

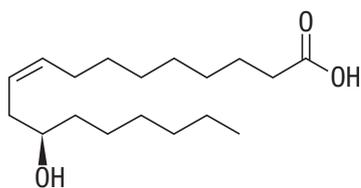


Figura 4. Estructura de la molécula de ácido ricinoleico, que forma los triglicéridos mayoritarios en el aceite de ricino

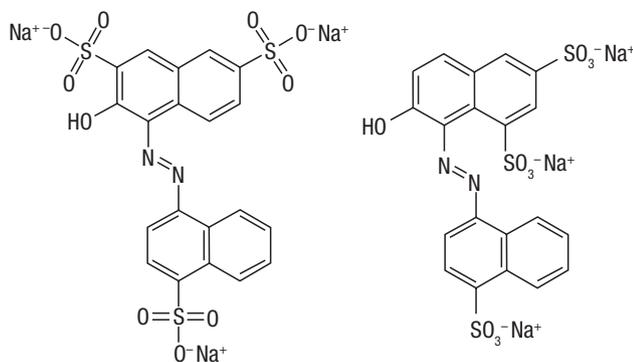


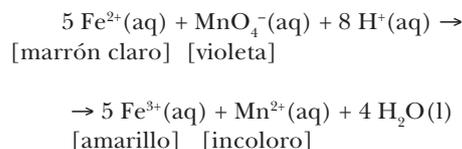
Figura 5. Estructura química de los colorantes E123 (izquierda) y E124

## ANÁLISIS DEL CONTENIDO DE HIERRO EN UN MEDICAMENTO

Los comprimidos con el nombre comercial de Tardyferon contienen, como se indicó en el anterior apartado, sulfato de hierro(II) sesquihidratado. Se propone una valoración para medir el contenido total de hierro, aprovechando que los iones  $\text{Fe}^{2+}$  reaccionan con los iones permanganato,  $\text{MnO}_4^-$ , en medio ácido.

Como es bien sabido, una valoración es un método cuantitativo de análisis que se puede usar cuando dos disoluciones reaccionan entre ellas. Una determinación cuantitativa tiene como finalidad responder a preguntas como “¿qué cantidad de... hay en...?”. En el presente caso de permanganometría<sup>[15]</sup> se cuenta con el aliciente de que los alumnos, al hacer la práctica, deberán comparar lo analizado con el valor aportado por el fabricante del medicamento.

Una disolución de la cual desconocemos la concentración del soluto (en nuestro caso el fármaco con cierta cantidad de  $\text{Fe}^{2+}$ ) se coloca en un matraz erlenmeyer. Otra disolución formada por permanganato de potasio (color violeta) de la que sí que conocemos la concentración del soluto, se coloca en la bureta. Al dejar caer el líquido de la bureta sobre el líquido del matraz erlenmeyer, de color marrón claro, se produce una reacción química:



El color violeta de la disolución de permanganato desaparece cuando reacciona con los iones  $\text{Fe}^{2+}$ . Esto nos proporciona un método visual para saber cuándo se ha acabado la valoración, puesto que una vez que hayan reaccionado todos los iones de  $\text{Fe}^{2+}$ , adicionar una gota más de la disolución de permanganato hará que la mezcla en el matraz erlenmeyer se vuelva de color violeta.

El material y los productos necesarios son:

- Vaso de precipitados de 250  $\text{cm}^3$ .
- Varilla de vidrio.
- Matraz erlenmeyer de 250  $\text{cm}^3$ .
- Pipeta de 10  $\text{cm}^3$  con succionador.
- Bureta de 25  $\text{cm}^3$ .
- Soporte y pinzas para bureta.
- Balanza de sensibilidad 0,01 g.
- Una caja de medicamentos Tardyferon.
- Disolución de  $\text{KMnO}_4$  0,02 M.
- Disolución de ácido sulfúrico 1,0 M.
- Gafas de seguridad.
- Mechero Bunsen o placa eléctrica para calentar.

El procedimiento a seguir es el siguiente:<sup>[16]</sup>

1. Se pesan tres comprimidos de Tardyferon en una balanza de sensibilidad 0,01 g. Se debe tomar nota de: la marca, el laboratorio que los fabrica y la masa de hierro que indica el fabricante.

- Los comprimidos que vamos a analizar van recubiertos de un colorante rojo, soluble en agua, como ya se ha indicado en el anterior apartado. El color puede interferir en la valoración, por tanto hay que eliminarlo lavando los comprimidos bajo un chorro fino de agua (véase Figura 6). A continuación, se secan con papel de filtro.

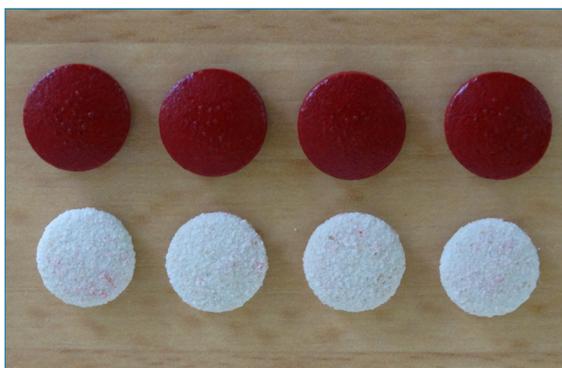


Figura 6. Aspecto de comprimidos de hierro analizados: antes (arriba) y después del lavado con agua

- Se disuelven los tres comprimidos en un vaso de precipitados con 100 mL de agua y 25 mL de ácido sulfúrico 1,0 M, calentando sin que llegue a hervir. Observaremos que va a quedar un pequeño residuo sin disolver que probablemente se trate de alguno de los excipientes como el almidón.
- Una vez enfriada la disolución, se traslada a un matraz aforado de 250 mL y se enrasa con agua destilada para tener 250 mL de disolución con  $\text{Fe}^{2+}$ . Se deja reposar unos momentos la disolución del matraz aforado y se pipetea luego la parte transparente para la valoración.
- Se toman con una pipeta 10 mL de la disolución y se pasan a un matraz erlenmeyer.
- Se llena la bureta con la disolución de permanganato de potasio 0,02 M y se enrasa.
- Se valoran los 10 mL de la disolución de iones  $\text{Fe}^{2+}$  de los comprimidos. Se repite la valoración las veces que sea necesario hasta tener dos lecturas consecutivas de la bureta iguales o que difieran como máximo en 0,1 mL.

En las Figuras 7 y 8 se muestran dos esquemas que se han propuesto a alumnos de bachillerato que han llevado a cabo la valoración propuesta. En la primera se indica el dispositivo experimental y en la segunda se intenta facilitar una medición correcta por parte de los alumnos.

En la Figura 9 se muestra el aspecto que presenta la disolución a valorar poco antes del punto de equivalencia y al final de la valoración.

Para analizar los datos obtenidos se deben calcular:

- La cantidad (moles) de  $\text{MnO}_4^-$  que ha reaccionado con los 10 cm<sup>3</sup> de la disolución de  $\text{Fe}^{2+}$ . Para ello hay que recordar que un litro de la disolución de iones permanganato contiene 0,02 moles.

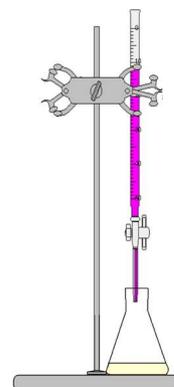


Figura 7. Ejemplo del dispositivo para la valoración

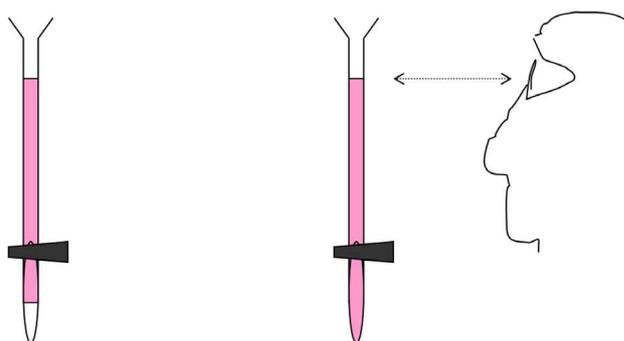


Figura 8. Ejemplo de pipeta mal llenada (izquierda) por contener una burbuja de aire y de otra bien enrasada



Figura 9. La disolución de  $\text{Fe}^{2+}$  poco antes de llegar al punto de equivalencia (arriba) y cuando se ha alcanzado

- La cantidad de  $\text{Fe}^{2+}$  que había en los 10 cm<sup>3</sup> del matraz erlenmeyer. Para ello hay que tener en cuenta las proporciones estequiométricas en la reacción
- La cantidad de  $\text{Fe}^{2+}$  presente en los comprimidos que se han disuelto.
- La masa de  $\text{Fe}^{2+}$  contenida en un comprimido.

Es conveniente disponer de una disolución de  $\text{KMnO}_4$  de concentración muy bien conocida. Para prepararla se disuelven 1,58 g de  $\text{KMnO}_4$  en agua y se diluye hasta 1,00 L. Por otra parte, aunque el fabricante de Tardyferon indica que cada comprimido contiene 80 mg de hierro, los cálculos por valoración acostumbran a dar valores algo mayores (cerca de un 10% más).

### PREPARACIÓN DE COMPLEJOS COLOREADOS DE HIERRO

Con esta propuesta se pretende llamar la atención a los alumnos sobre la facilidad que presentan los cationes de hierro para formar viscosas disoluciones coloreadas con diferentes tipos de complejos.

Para realizar las reacciones de formación de complejos que se proponen se debe partir de una disolución de  $\text{Fe}^{2+}$  y de  $\text{Fe}^{3+}$  que, a su vez, se formará con pastillas del medicamento conocido como Tardyferon.

Para ello, como en el apartado anterior, se limpian unas diez pastillas con agua para que se les vaya el color rojo de la cubierta con colorante. Se introducen en unos 25 mL de disolución de ácido sulfúrico 1,0 M y se enrasa con agua hasta 250 mL. Se calienta para facilitar su disolución y se deja enfriar. A continuación se añade  $\text{KMnO}_4$  0,05M hasta que la disolución presente color amarillo claro, para que luego se puedan apreciar de forma más nítida los colores formados con los complejos. Denominaremos “disolución amarilla” a esta disolución, que contiene los dos tipos de iones de hierro,  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$ . Es equivalente a la que se forma en el análisis cuantitativo descrito en el apartado anterior (véase Figura 9, izquierda). En la Figura 10 se muestran varios recipientes con esta disolución. La reacción que se produce al añadir el  $\text{KMnO}_4$  es la que se recogió en el apartado anterior.



Figura 10. Aspecto de cinco recipientes (copas de plástico) con la “disolución amarilla” que contiene  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$

Esta “disolución amarilla” se usará para realizar las siguientes experiencias de formación de complejos coloreados en las mismas copas de plástico. Dichas experiencias están basadas en las propuestas de diversos autores.<sup>[17-20]</sup>

**Experiencia 1:** Detección del catión de hierro(II) por formación de complejos con hexacianoferrato(III).



Figura 11. Copas con los complejos formados en las distintas propuestas experimentales. A la izquierda se ha incluido la “disolución amarilla” de partida para las demás

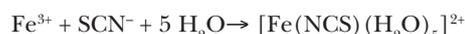
Se añaden sobre la “disolución amarilla” unas cuantas gotas de disolución de hexacianoferrato(III) de potasio. Se produce así una reacción mediante la que se detecta el ión  $\text{Fe}^{2+}$  en la disolución. La reacción de identificación del ión  $\text{Fe}^{2+}$  es por formación del azul de Turnbull (copa de color azul de la Figura 11):<sup>[20,21]</sup>



El compuesto formado también se conoce como azul de Prusia soluble y se corresponde con la estructura  $\text{KFe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$ .<sup>[22]</sup>

**Experiencia 2:** Detección del catión hierro (III) por formación de complejos con tiocianato amónico.

Se toma otra muestra de la “disolución amarilla” y se añaden unas gotas de la disolución de tiocianato de amonio, con lo que se detecta la presencia del catión  $\text{Fe}^{3+}$  al formarse el complejo pentaacotiocianato-N-hierro(III), de color rojo sangre (copa de color rojo de la Figura 11). La reacción es:<sup>[20]</sup>



**Experiencia 3:** Formación del complejo de salicilato.

Para preparar el ácido salicílico se ponen dos pastillas de aspirina en un vaso de precipitado y se añaden unos 75 mL de agua y unas gotas de ácido clorhídrico concentrado. Se hierve hasta que quede una disolución transparente y se deja enfriar hasta el día siguiente, cuando se observa la aparición de cristales en forma de agujas blancas. Estas agujas se retiran con espátula o por decantación.

La aspirina está formada por ácido acetilsalicílico que se hidroliza con agua en presencia de protones que actúan como catalizadores, produciendo ácido acético y ácido salicílico; este último es un sólido que cristaliza en forma acicular, mientras que el acético es líquido y queda en disolución.

Sobre las agujas de ácido salicílico obtenidas se añaden unos mL de agua y se calienta para que se disuelvan. Se obtiene así una disolución de ácido salicílico que se añade a una pequeña cantidad de “disolución amarilla” que está contenida en la copa, dando una coloración morada a lila, porque se forma el complejo de salicilato de hierro(III) (copa de color violeta, segunda por la derecha de la Figura 11).

**Experiencia 4:** Formación de un complejo de hierro(III) con fluoruro.

A la “disolución amarilla” se le añade gota a gota un colutorio (de color lila) que contiene flúor. Se observa que desaparece lentamente el color amarillo porque se forma el complejo  $[\text{FeF}_6]^{3-}$  que es incoloro. Según la cantidad añadida, el color de la disolución final (tercera copa por la izquierda de la Figura 11) resultará entre incoloro y rosa pálido por el color del colutorio.

**Experiencia 5:** Formación del complejo con ácido tánico.

Al mezclar la “disolución amarilla” con ácido tánico diluido en agua, se forma un compuesto insoluble de color negro verdoso (copa verde de la Figura 11) que queda en suspensión coloidal.

## CONCLUSIONES

Con un material de partida económico (por menos de 3 euros se consigue un envase con 30 grageas de medicamento de hierro en la farmacia) se han propuesto y validado en la práctica docente distintas y variadas experiencias, con las que los alumnos pueden indagar sobre aspectos de química abordados en los distintos niveles educativos.

A partir de medicamentos de hierro, familiares para la mayor parte de los alumnos, se trataron cuestiones que implican conceptos como hidratación de sales, formulación, nomenclatura, estequiometría, análisis químico cuantitativo, preparación y propiedades de complejos, entre otras. Además, como se señaló al principio, se facilita la adquisición de competencias transversales y genéricas como la búsqueda de datos (*data mining*), el desarrollo de la experimentación y el pensamiento crítico.

Aunque en distinto grado, se aprecia que muchos alumnos valoran estas experiencias de forma positiva, porque pueden comparar los valores determinados por cálculos de estequiometría o experimentalmente (mediante volumetría redox) con los datos aportados por el fabricante. Esto da lugar a la posibilidad de discutir los resultados obtenidos tanto en grupos reducidos como en el conjunto de la clase.

También suele atraer a los alumnos el hecho de que con un producto de partida poco vistoso inicialmente (un medicamento que aporta hierro) se pueden preparar disoluciones de colores muy variados.

Los ejemplos mostrados se proponen para favorecer la inspiración de otros colegas. Obviamente, caben infinidad de variaciones y de temas a tratar. A modo de ejemplo, con alumnos con vocación hacia estudios superiores relacionados con ciencias de la salud, se puede incidir sobre el papel biológico del hierro en el organismo. Es así una vía para que estos alumnos aprecien cómo la química es importante en esa área de conocimiento.

La experiencia altamente positiva de los autores con la implementación en sus clases de estas propuestas educativas y otras análogas que promueven la contextualización y la indagación, hace que las sugieran para que se empleen, en la medida que estimen conveniente y con la adaptación a cada nivel de estudios, otros docentes.

## AGRADECIMIENTOS

El trabajo de preparación de complejos de hierro se llevó a cabo en el I.E.S. Manuel Romero de Villanueva de la Concepción (Málaga) y el trabajo de análisis se realizó en la *Escola Pia* de Sitges. Se agradece la labor de los alumnos implicados, que sirvió para mejorar las propuestas educativas. Se agradece también el apoyo recibido de la Universidad Politécnica de Madrid, a través del proyecto de innovación educativa PT12\_13-01001.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] D. C. Orlich, R. J. Harder, R. C. Callahan, M. S. Trevisan, A. H. Brown, D. E. Miller, *Teaching Strategies – A Guide to Effective Instruction*, 10.ª ed., Wadsworth Cengage Learning, Belmont, California, **2012**.
- [2] M. Rocard, *Science Education Now: A Renewed Pedagogy for the Future of Europe* (2007). <http://bit.ly/1ixEQz5>, visitada el 11/9/2014.
- [3] The Salters Institute. <http://saltersinstitute.co.uk/>, visitada el 11/9/2014.
- [4] Science in School, *Highlighting the best in science teaching and research*. <http://www.scienceinschool.org/>, visitada el 11/9/2014.
- [5] Scientix, *The community for science education in Europe*. <http://www.scientix.eu/web/guest>, visitada el 11/9/2014.
- [6] J. Corominas, *Educació Quím.*, **2008**, *1*, 40-44.
- [7] M. L. Prolongo, G. Pinto, *Educació Quím.*, **2010**, *7*, 4-14.
- [8] M. L. Prolongo, *An. Quím.*, **2013**, *109*, 45-52.
- [9] G. Pinto, *Educació Quím.*, **2013**, *14*, 29-38.
- [10] G. Pinto, M. L. Prolongo, *Int. J. Eng. Pedagogy*, **2013**, *3*, 24-28.
- [11] C. K. Mathews, K. E. Van Holde, *Bioquímica*, 2ª ed., McGraw-Hill Interamericana, Madrid, **1998**, p. 232.
- [12] T. L. Brown, H. E. LeMay, B. E. Bursten, J. R. Burdge, *Química. La Ciencia Central*, 9.ª ed. Pearson Prentice-Hall, México, **2004**, p. 958.
- [13] P. Kelter, M. Mosher, A. Scott, *Chemistry. The Practical Science*, Houghton Mifflin Company, Boston, **2008**, p. 869.
- [14] Vademécum de medicamentos, sustancias, principios activos, dopaje, interacciones, equivalencias internacionales y laboratorios farmacéuticos de España. <http://vademecum.es>, visitada el 11/9/2014.
- [15] G. H. Jeffery, J. Basset, J. Mendham, R. C. Denney, *Vogel's Textbook of Quantitative Chemical Analysis*, 5.ª ed., Longman Scientific and Technical, New York, **1989**, p. 368.
- [16] CESIRE-CDEC. Grupo de treball de química en context al batxillerat (coord. F. Guitart). *Quina quantitat de ferro(II) hi ha en un comprimít?*: <http://bit.ly/1v9hBEi>, visitada el 11/9/2014.
- [17] B. Z. Shakhshiri, *Chemical Demonstration. A Handbook for Teachers of Chemistry*, Vol. 1, University of Wisconsin Press, **1983**, p. 338.
- [18] M. Martín Sánchez, J. G. Morcillo Ortega, M. T. Martín Sánchez, *An. Quím.*, **2005**, *101(3)*, 44-46.
- [19] J. Corominas, *Rev. Eureka Enseñ. Divulg. Ciencias*, **2011**, *8*, 454-459.
- [20] H. J. Bader, *Haciendo visible la química: lata de raviolis; experimentos*. Proyecto CITIES (*Chemistry and Industry for Teachers in European Schools*), **2009**. <http://bit.ly/1uJzw3H>, visitada el 11/9/2014.
- [21] C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Química Inorgánica*, 2.ª ed., Pearson Prentice Hall, Madrid, **2006**, p. 620.
- [22] L. D. Hansen, W. M. Litchman, G. H. Daub, *J. Chem. Educ.*, **1969**, *46*, 46.

# Antecedentes de la función y la estructura del ADN. Identificación de la naturaleza de las moléculas portadoras del mensaje genético

José C. Illana

**Resumen:** Los primeros estudios genéticos fueron realizados por Mendel, De Vries, Correns y Tschermak. Meischer descubrió la nucleína o ácido nucleico. Kossel relacionó la química de los ácidos nucleicos con sus efectos fisiológicos. Estas sustancias estaban constituidas por bases nitrogenadas. Levene propuso su estructuración tetranucleotídica. Avery, McLeod y McCarty identificaron al ADN como el portador de la información genética. Alfred Hershey y Martha Chase, utilizando isótopos radiactivos, confirmaron que el principio transformador era el ADN. Erwin Chargaff demostró químicamente que el ADN era el compuesto por el que las características hereditarias se conservan y se transmiten.

**Palabras clave:** Meischer, ácidos nucleicos, Avery, principio transformador, información genética.

**Abstract:** Early genetic studies were performed by Mendel, De Vries, Correns and Tschermak. Meischer discovered nuclein or nucleic acid. Kossel related the chemistry of nucleic acids with its physiological effects. These substances were composed of nitrogenous bases. Levene proposed its tetranucleotide structure. Avery, McLeod and McCarty identified DNA as the carrier of genetic information. Alfred Hershey and Martha Chase, using radioactive isotopes, confirmed that the transforming principle was DNA. Erwin Chargaff demonstrated chemically that the DNA was the compound for which the hereditary characteristics remain and are transmitted.

**Keywords:** Meischer, nucleic acids, Avery, transforming principle, genetic information.

## PRIMEROS ESTUDIOS GENÉTICOS

Los primeros estudios genéticos estuvieron relacionados con fenómenos biológicos de transmisión de caracteres dentro de cada especie y fueron impulsados por sus aplicaciones agrícolas y ganaderas. La mutación y evolución de las especies en la teoría de Darwin había trastocado todos los planteamientos anteriores. Carl von Linné había considerado la *hibridación* como la causa de la variación de los individuos y de la producción de nuevas especies. La Universidad de Munich estableció un concurso en 1834 sobre la *variabilidad de las especies*, que ganó Spring en 1838, y la Universidad de París otro sobre *híbridos vegetales* en 1861, que fue adjudicado a Naudín en 1863.<sup>[1]</sup>

Así se encontraba el panorama científico en temáticas relacionadas con la *herencia biológica* cuando en 1856 apareció Gregor Johann Mendel (Figura 1). Mendel nació en Heinzendorf (hoy Hynčice) en el norte de Moravia (República Checa), en 1822, el mismo año que Pasteur, y como él en una familia humilde.

Ingresó en el Monasterio de los Agustinos de Brünn (hoy Brno) y estudió en la Universidad de Viena. En 1853 inició sus investigaciones sobre la hibridación de plantas, usando semillas de guisantes como modelo. Mendel expuso sus trabajos en la Sociedad de Historia Natural de Brünn el 8 de Febrero y el 8 de marzo de 1861. En su extraordinaria investigación sobresalen dos hechos: el primero es

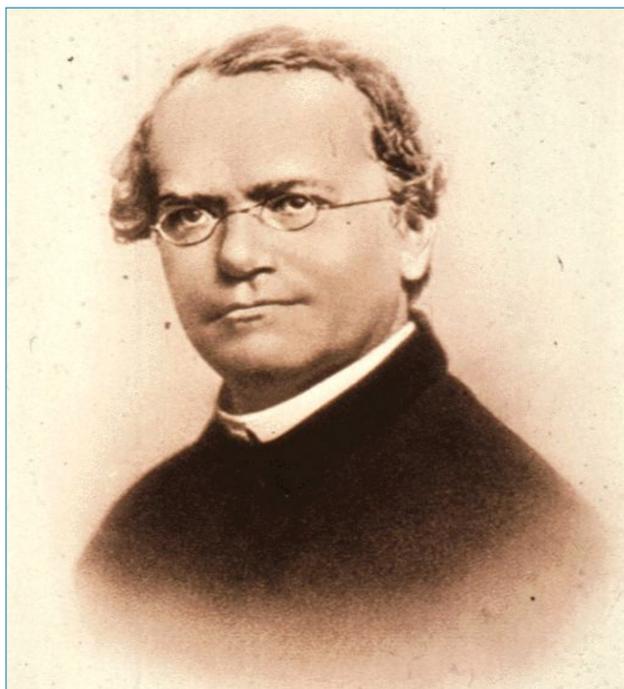


Figura 1. Mendel

que en la transmisión de caracteres, las hipótesis no pueden llegar a ninguna explicación si no se utiliza un gran número de plantas, para eliminar cualquier posibilidad de efectos debidos al azar; y el segundo, que los caracteres cualitativos se distribuyen de una forma cuantitativa, la cual, se puede explicar aplicando la teoría combinatoria a la distribución en la progenie resultante de los sucesivos cruces. Durante su vida, Mendel se acercó de forma exasperante al reconocimiento de sus investigaciones, pero, por una parte la sociedad científica de su tiempo no estaba preparada para asimilar sus conclusiones, y por otra, Mendel no difundió sus ideas con la vehemencia que



Catedrático de Física y Química. Inspector de Educación.  
Doctor en Bioquímica. Universidad Complutense.  
Dirección postal: C/ Ribadavia nº 6, 2º H, 28029  
C-e: [joscleirubeta@yahoo.es](mailto:joscleirubeta@yahoo.es)

José C. Illana

Recibido: 08/05/2013. Aceptado: 15/09/2013.

hacia Pasteur. Sin embargo él se dio cuenta de la trascendencia de su trabajo, puesto que, tres meses antes de morir, escribió:

[...] Estoy plenamente seguro de que no pasará mucho tiempo hasta que el mundo reconozca los resultados de mis investigaciones.<sup>[2]</sup>

Mendel sólo apareció citado en el libro *Los híbridos vegetales* en 1881. Esta cita es importante ya que, gracias a ella, cuando en 1900 Hugo de Vries (Figura 2), Carl Correns y Erich Tschermak, independientemente, descubren de nuevo la *segregación de los caracteres*, y comprueban que 35 años antes un monje agustino había observado lo mismo y había sabido interpretarlo.

El procedimiento experimental que utilizó Mendel se diferenciaba de los trabajos genéticos anteriores en la elección del número de muestras objeto del estudio, las hipótesis de trabajo, y la evaluación de los resultados, que concordaban con los principios metodológicos de una buena investigación mecánico-causal. En relación a su método de trabajo escribió:

[...] La importancia y la validez de cada uno de los experimentos está condicionada por la idoneidad de los medios auxiliares empleados en ellos, así como por la apropiada utilización de los mismos... Los híbridos han de estar protegidos, o han de ser fácilmente protegibles, durante el periodo de floración de la influencia de cualquier polen ajeno... Para conocer la relación existente entre las formas híbridas entre sí y con las especies originarias parece indispensable que los miembros de cada generación de la serie evolutiva sean sometidos en su totalidad a observación...<sup>[3]</sup>

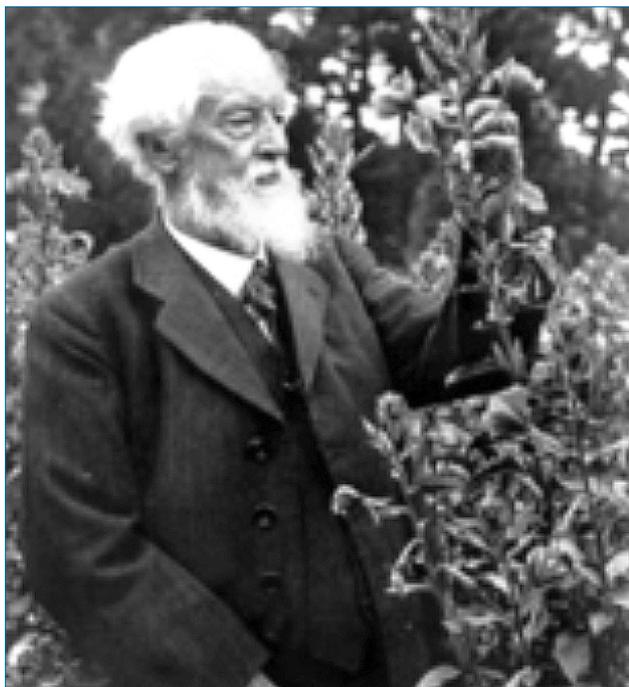


Figura 2. Hugo de Vries

En la bibliografía disponible en su época sobre *hibridación* no se había considerado un tratamiento numérico de las *formas híbridas*. Mendel introdujo los términos de *carácter dominante* y *carácter recesivo* según aparecieran o no en las combinaciones heredadas, sus *fenotipos*, o características externas. Utilizó métodos estadísticos en la comparación de los caracteres de los descendientes. Obtuvo en la primera generación resultados del carácter dominante en la proporción 3:1; diferenciando dos caracteres las proporciones eran 9:3:3:1. Mendel consideró con estos resultados que el número de *formas híbridas* podría predecirse por aplicación matemática de las leyes de la combinatoria:

[...] Si llamamos  $n$  al número de las diferencias características en las dos plantas originales,  $3^n$  será el término general de la serie de combinaciones,  $4^n$  será el número de individuos pertenecientes a la serie y  $2^n$  el número de combinaciones que se mantienen constantes. Todas las combinaciones constantes posibles por la combinación de los siete rasgos característicos de los guisantes aquí presentados se mantendrá también realmente en cruces reiterados. Su número es por tanto  $2^7=128$ .<sup>[4]</sup>

La publicación por Mendel de estas conclusiones en un órgano periodístico de poca difusión y la gran polémica evolucionista que afectó a la biología del siglo XIX hizo caer en el olvido temporal estas notorias contribuciones a la teoría de la herencia. Ni la Unión Naturalista de Brünn, ni el propio Carl von Nägeli, que tuvieron conocimiento directo de los resultados experimentales de Mendel, se hicieron eco de esta novedad científica, ni fueron capaces de confirmarlos en mayor proporción que lo que había realizado el monje agustino en el pequeño huerto donde trabajó.

## DESARROLLO DE LA GENÉTICA

Las hipótesis genéticas de Charles Darwin sobre la transformación de las especies llevaron en 1900 al botánico holandés Hugo de Vries (1848-1935) a realizar una serie de experimentos sistemáticos para probar la *independencia* y *combinatoriedad* como las características esenciales de la constitución hereditaria de todos los organismos. De Vries generalizó las ideas de Mendel sin tener conocimiento de sus trabajos experimentales y obtuvo resultados iguales en la transmisión del color de las flores de *híbridos* de alubias. Cuando conoció las publicaciones de Mendel escribió lo siguiente:

[...] De estos experimentos, y de otros muchos más, deduzco que la ley de la segregación de los híbridos hallada por Mendel para los guisantes tiene una gran aplicación en todo el reino vegetal y una principalísima importancia para el estudio de las unidades que componen los caracteres específicos...<sup>[5]</sup>

De Vries incidió en las consecuencias de estos resultados para el estudio de la *hibridación* y de las nociones de *especie*, *subespecie* y *variedad*, así como en las combinaciones de factores genéticos que se producían en la obtención de nuevos *híbridos*. Estableció las leyes de la segregación de las especies y descartó la problemática *filogenética* de un gran número de organismos que se designaban hasta ese momento como *variedades* de otras *especies*, lo que había desorientado a los biólogos durante un siglo, y aumentado las diferencias entre evolucionistas y no evolucionistas.

Carl Correns (1864-1933) y Erich Tschermak (1871-1962) también llegaron al mismo resultado experimental que Mendel, en el mismo año que De Vries. Sus experiencias se pueden considerar como un hito importante para el nacimiento de la genética. Correns consideró que:

[...] La obra de Mendel era lo mejor que se había escrito sobre híbridos.<sup>[6]</sup>

En su libro sobre cruces de guisantes, Correns aceptó los términos de Mendel de *dominante* y *recesivo* y explicó la segregación de caracteres por la fusión de los núcleos de las células sexuales y por la división celular. Tschermak fue el tercer científico que redescubrió las investigaciones de Mendel y junto con Correns consideraron las leyes de la herencia, conocidas actualmente con el nombre de leyes de Mendel.<sup>[7]</sup>

La polémica entre adaptación y herencia estuvo presente en todos los escritos de los seguidores y críticos de Darwin. La teoría celular y su aplicación a los planteamientos genéticos de la herencia hizo escribir a Ernest Haeckel (1834-1919), biólogo admirador de la teoría evolucionista lo siguiente:

[...] Si pudiésemos ver en el plasma el componente celular predominantemente nutritivo y en el núcleo el predominantemente reproductivo, teniendo además en cuenta, por una parte la relación entre nutrición y adaptación y, por otra, entre reproducción y herencia, podríamos considerar justamente que el núcleo de las células es el principal órgano de la herencia y el plasma el órgano principal de la adaptación.<sup>[8]</sup>

Haeckel intuyó en esa época que el núcleo celular era la parte de la célula con capacidad genética mientras el citoplasma regulaba las funciones de nutrición y de adaptación al medio.

La genética continuó su desarrollo en los primeros años del siglo xx con algún intento de aproximación a la química fisiológica.<sup>[9]</sup> Sin embargo sus inquietudes más inmediatas iban por otros caminos, relacionados con el mendelismo. La escuela alemana dirigida por Carl Correns y Fritz von Wettstein se centró en la fisiogenética de la mariposa de la harina, *Ephestia Kuhnii*, y en la genética del hongo del pan, *Neurospora sitophila*. Erwin Baur (1875-1933) consideraba lo siguiente en relación con estos planteamientos:

[...] Parece muy probable que esta serie de variedades cromáticas tenga algo que ver con las polimerizacio-



Figura 3. Thomas H. Morgan

nes de la química orgánica... Podemos representar cada tipo de cromómero como una especie de molécula gigante capaz de crecer y dividirse...<sup>[10]</sup>

Los cromosomas y su estudio morfológico, y los genes, reales o ficticios, como unidades físicas de los caracteres de la herencia fueron los objetivos de la genética. Thomas H. Morgan (1866-1945) (Figura 3) en su discurso de aceptación del Premio Nobel, en junio de 1933, consideraba respecto de los genes:

[...] Ahora que los tenemos localizados en los cromosomas podemos considerarlos unidades materiales; ¿acaso son cuerpos químicos de orden superior al de las moléculas? Francamente, estas son cuestiones por las que el genetista no se preocupa demasiado, excepto cuando especula sobre la naturaleza de los elementos postulados. No existe ningún consenso de opinión entre los genetistas sobre qué son los genes –ya sean reales o puramente ficticios– porque al nivel en el que se encuentran con experimentos de genética, no influye lo más mínimo que el gen sea una unidad hipotética o que sea una partícula material.<sup>[11]</sup>

## NUCLEÍNA Y ÁCIDOS NUCLEICOS

Mendel, con sus experimentos, demostró la distribución cuantitativa de los caracteres hereditarios y, llegó a la conclusión, de que existían ciertas unidades particulares o factores genéticos que controlaban los rasgos hereditarios de los individuos que eran transmitidos intactos a la descendencia. Dichos factores fueron denominados genes, y durante varios años, permanecieron como entidades abs-

tractas, cuya localización celular no fue determinada hasta comienzos del pasado siglo, cuando se concluyó que se encontraban en los cromosomas, los cuales a su vez se hallaban en el núcleo celular. El gen fue entonces redefinido como aquella parte del cromosoma que determina o afecta a un sólo carácter, pero su naturaleza química permaneció sin descubrir durante bastantes años.

En 1869, Friedrich Miescher (1844-1895) (Figura 4) había tratado las células del pus con pepsina, separando los núcleos celulares del resto del citoplasma. La sustancia que obtuvo la llamó *nucleína*. Miescher detectó posteriormente que la *nucleína* tenía carácter ácido y propuso que se llamase *ácido nucleico* a este compuesto químico nuclear libre de proteína. En 1892 en una carta dirigida a su tío con asombrosa presciencia le decía:

[...] El ADN podía transportar el mensaje hereditario del mismo modo que las palabras y los conceptos de todas las lenguas encuentran expresión en veinticuatro o treinta letras del alfabeto.<sup>[12]</sup>

Los investigadores de aquel tiempo no hicieron ningún caso de las palabras de Miescher ya que el ADN estaba constituido solo por cuatro nucleótidos diferentes, un número seis o siete veces menor que las letras de un alfabeto. ¿Cómo se podía transportar el mensaje para la fabricación de un organismo completo mediante una sustancia tan repetitiva y monótona?

Albrecht Kossel (1853-1927), (Figura 5) Premio Nobel en 1910, continuó los estudios de Miescher en su laboratorio de Heildeberg, y relacionó la química del núcleo de la célula con la fisiología concluyendo que los ácidos nucleicos no son sustancias de almacenamiento energético



Figura 4. Miescher

que están relacionados con la síntesis de nuevos tejidos. Al respecto escribió:

[...] La aparición del ácido nucleico se limita al núcleo de la célula, en definitiva a una parte del núcleo que desde hace mucho tiempo conocen los histólogos con el nombre de cromatina a causa de su tendencia a admitir tintes básicos en contraste con los restantes constituyentes morfológicos del núcleo. Este hecho posee gran importancia para la relación entre la química y la teoría de la célula, porque nos proporciona cierta caracterización química de un órgano elemental de la célula además de la caracterización morfológica.<sup>[13]</sup>

Kossel obtuvo por hidrólisis ácida y enzimática unas moléculas nitrogenadas con gran proporción de dobles enlaces entre el carbono y el nitrógeno. Eran sustancias básicas derivadas de la purina y la pirimidina que se encontraban en las células de la levadura y en el timo de los animales.

En estos años se consideraba la posibilidad de dos tipos de ácidos nucleicos, uno de procedencia vegetal, obtenido habitualmente de las células de levadura, y otro de procedencia animal llamado timonucleico.<sup>[14]</sup>



Figura 5. Kossel

La influencia de Kossel fue grande en toda Europa e incluso en USA. Entre los científicos que tuvieron relación con él pueden citarse al químico británico T. M. Milroy, el alemán Heine, y el americano A. P. Mathews.

Mathews estudió el esperma del invertebrado *Arbacia*. Según las previsiones de la época debía tener una constitución química más simple que la del salmón. Mathews comprobó que el ácido nucleico del *Arbacia* era igual que el procedente del esperma del pez, y su parte proteínica más compleja por la diversidad de sus aminoácidos. Res-

pecto de los ácidos nucleicos Mathews escribió en 1924 lo siguiente:

[...] La estructura que el citólogo denomina cromosoma y que la mayoría consideramos portadora de todos los rasgos hereditarios (algunos, que llegan aun más lejos, imaginan a cada rasgo o carácter representado por una unidad o un gen distinto), no es nada más que una sal del ácido nucleico con el tinte básico que se ha empleado para teñirla... ¿Qué es, pues, el ácido nucleico? ¿Hay muchos ácidos nucleicos o uno?... El ácido nucleico de células muy diferentes parece ser el mismo... El hecho de que muestre las mismas propiedades físicas, las mismas cifras analíticas, la misma capacidad de rotación, etc., indica que probablemente no hay varios ácidos nucleicos diferentes.<sup>[15]</sup>

Richard Altman (1852-1900) había obtenido los ácidos nucleicos libres de proteína a partir de tejidos animales y de células de levadura en 1899. Algunos años después, Albert Neumann había perfeccionado las técnicas de separación del ácido nucleico de la proteína.<sup>[16]</sup>

#### COMPOSICIÓN DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS. HIPÓTESIS DEL TETRANUCLEÓTIDO

Se conocía la existencia de fósforo en la composición del ácido nucleico y se especulaba sobre una posible fórmula empírica  $C_{41}H_{61}N_{16}P_4O_{31}$  suponiendo el carácter polimérico de esta sustancia. Los químicos americanos Thomas B. Osborne e Isaac Harris plantearon algunas consideraciones con respecto a las bases nitrogenadas que eran constituyentes de estas sustancias. En 1902 escribieron al respecto:

[...] Indudablemente las bases aparecen en proporciones equimoleculares. Las pequeñas diferencias (demasiada guanina) se deben a las dificultades para separar las bases por completo, ya que hay cierta cantidad de adenina mezclada en el precipitante de guanina... Una molécula de uracilo de la molécula de ácido nucleico representa el 8% de esta última. En los experimentos antes descritos se encontró un 11% de uracilo a partir de lo cual debemos concluir que la molécula de ácido nucleico contiene al menos dos moléculas de esta sustancia.<sup>[17]</sup>

La citosina y la timina también habían sido detectadas. Osborne y Harris planteaban la existencia de dos moléculas de bases púricas y dos moléculas de bases pirimidínicas por cada cuatro átomos de fósforo. Ello llevó a establecer la hipótesis del tetranucleótido, que fue apoyada por Phoebus Aaron Levene (1869-1940) (Figura 6).

Levene había considerado un modelo de estructuración del ácido nucleico con las bases nitrogenadas unidas a un azúcar pentagonal y a la existencia de un grupo fosfato en su composición. En 1909 postulaba para la inosina la unión de una purina al azúcar por un enlace glicosídico (Figura 7).<sup>[18]</sup>

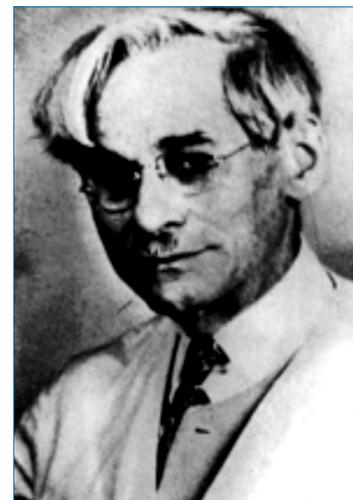


Figura 6. Levene

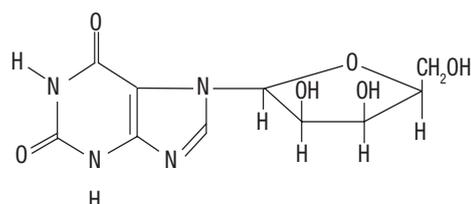


Figura 7.

En 1929 Levene identificó el azúcar del ácido timonucleico como desoxirribosa.<sup>[19]</sup> Anteriormente había postulado la unión entre las unidades azúcar-base nitrogenada a través de grupos fosfato que esterificaba a un grupo hidroxilo de los azúcares (Figura 8).

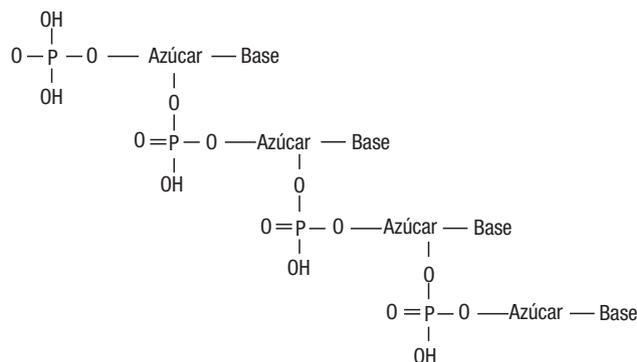


Figura 8.

En 1938, Levene volvió a considerar el carácter polimérico de los ácidos nucleicos. Por acción de una *nucleasa* sobre el material nuclear obtenía fragmentos de distintos tamaños y pesos moleculares. En relación a este proceso de despolimerización y al carácter de la *nucleasa* escribió:

[...] Así que, este hallazgo es importante no sólo porque revela un paso más del proceso del catabolismo biológico de los ácidos nucleicos, sino también porque proporciona un medio para verificar la pureza del áci-

do nucleico natural, por una parte, y para verificar la pureza de las nucleofosfatasa por medio del ácido nucleico natural, por otra.<sup>[20]</sup>

## PROTEÍNAS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

A pesar de los avances bioquímicos en el estudio de los ácidos nucleicos no estaba suficientemente clara su importancia en el desarrollo de la vida y de la herencia genética. La comunidad científica seguía considerando a las proteínas como las sustancias fundamentales en la transmisión de los caracteres hereditarios.

Los citólogos no habían podido determinar los efectos celulares del ácido nucleico por las dificultades de tinción del material cromosómico hasta el desarrollo de las técnicas de Robert Feulgen (1884-1955), que se aplicaron en 1923 en la Universidad de Tubinga. La reacción de Feulgen reconocía a los grupos aldehídos de los azúcares.<sup>[21]</sup>

William Thomas Astbury (1898-1961) (Figura 9) había aplicado sus técnicas radiocristalográficas a los ácidos nucleicos y había obtenido un modelo molecular con las bases nitrogenadas en planos horizontales perpendiculares al eje de la fibra (modelo de la torre de peniques).<sup>[22]</sup>

Astbury se había atrevido a pronosticar la función del ácido nucleico similar a la de un bastidor que serviría de plantilla para sintetizar una cadena complementaria a la original si ambas tuvieran direcciones opuestas.

Torbjörn Caspersson estudió el contenido de ácido nucleico en las etapas de división celular y duplicación cromosómica observando que tenía un papel importante en la síntesis de nuevas moléculas de proteína asociadas a los genes. Einar Hammarsten y Caspersson aplicaron técnicas

de microfotometría ultravioleta a los ácidos nucleicos y a los cromosomas de las glándulas salivares de la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, observando relaciones significativas entre la absorción de la luz ultravioleta en ambos casos. Caspersson y Jack Schultz concluyeron con relación a la *heterocromatina* del cromosoma lo siguiente:

[...] Estas regiones del cromosoma tienen una función que también realizan todos los demás genes -a saber, la síntesis del ácido nucleico-. La relación de estas regiones con la aparición local de ácido nucleico en los cromosomas, sugiere una estrecha conexión entre la síntesis del ácido nucleico y la reproducción de los genes.<sup>[23]</sup>

Todas las consideraciones anteriores llevaron al establecimiento de la *teoría nucleoproteínica del gen*, que planteaba que los genes estaban formados por ácidos nucleicos y proteínas, aunque se seguía pensando en la mayor importancia genética de estas últimas.

En el *Congreso Internacional de Genética* de 1939 y en el *Simposium de Cold Spring Harbor* de 1941 se trataron estas propuestas sobre los genes, su estructura, y su posible composición química. En ellos polemizaron científicos de especialidades diversas, como Darlington, Muller, Bernal, Waddington, Wrinch, Astbury, o el propio Linus Pauling. Pauling manifestaba, unos años después, en relación a la duplicación genética:

[...] Si la estructura que sirve de plantilla (la molécula del gen o del virus) consta de, digamos, dos partes estructuralmente complementarias, cada una de esas partes puede servir de molde en la producción de una réplica de la otra parte, y el complejo formado por las dos partes complementarias también puede servir de molde en la producción de duplicados del mismo.<sup>[24]</sup>

La química de los virus y la transformación bacteriana vino a dar nueva luz a la investigación sobre la naturaleza del *principio genético de la herencia*. John D. Bernal y Fankuchen estudiaron la estructura cristalina del virus del mosaico del tabaco (VMT), formado por proteína y ácido nucleico. Al respecto escribieron lo siguiente:

[...] La naturaleza cristalina de las partículas que hemos estudiado no puede ser considerada en sí misma de importancia biológica ni puede ofrecer respuesta alguna a la pregunta de si ellas son o no son los agentes infecciosos, ni tampoco a la pregunta más metafísica todavía de si deben ser consideradas organismos vivos.<sup>[25]</sup>



Figura 9. Astbury

## TRANSFORMACIONES BACTERIANAS. PRINCIPIO TRANSFORMADOR

La transformación de bacterias virulentas en atenuadas o viceversa, con el fin de ser utilizadas en vacunas de los procesos infecciosos, o en otras investigaciones médicas, fue tratada inicialmente por Friedrich Griffith en Inglaterra y posteriormente por Oswald T. Avery (1877-1955) y sus co-

laboradores, en USA. Griffith trabajaba con *Neumococos* de formas S (lisa) y R (rugosa), y con diversos tipos I, II, III y IV de estas formas (Figura 10).

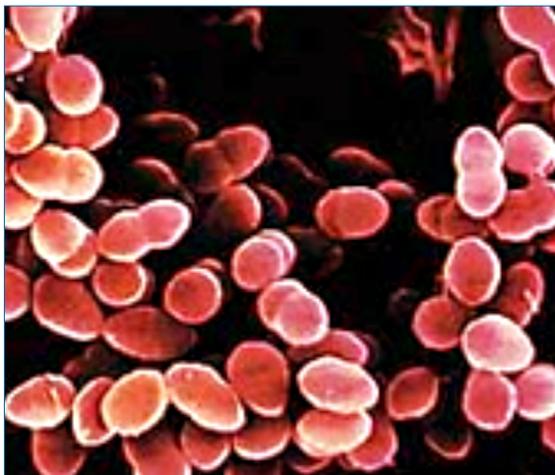


Figura 10. Neumococos

La forma S era letal y la forma R no lo era. Se producían transformaciones entre ellas, no siempre controladas. Griffith consideraba que el *principio transformador* era una sustancia termolábil existente en el caldo de cultivo bacteriano. Griffith escribió al respecto lo siguiente:

[...] Como la virulencia y la capacidad para formar sustancias solubles son atributos de la cepa S, nos conviene adscribir su posesión a un antígeno especial que podemos denominar antígeno S... Cuando los neumococos de los tipos I y II son reducidos a sus respectivas formas R cultivándolos en sueros inmunes homólogos pierden casi todo su antígeno S principal, aunque pueden conservar sus antígenos S menos importantes que según parece no resultan afectados por la sustancia inmune heteróloga. Pero evidentemente continúa prevaleciendo el antígeno S principal, porque en cuanto se produce la reversión de una forma R a la forma S recupera sus caracteres tipológicos originales.<sup>[26]</sup>

Avery (Figura 11), MacLeod y McCarty determinaron que el *principio transformador bacteriano* era el DNA.<sup>[27]</sup> Inicialmente se pensaba que era de naturaleza proteínica, en relación al carácter termolábil considerado por Griffith. Lionel Alloway había precipitado la sustancia transformadora con alcohol.<sup>[28]</sup> Avery, MacLeod y McCarty emplearon técnicas zimológicas para destruir la actividad transformadora. La tripsina, quimotripsina y ribonucleasa no ejercían ningún efecto sobre la sustancia transformadora.

McCarty describió al respecto, en 1946, lo que no podía ser esta sustancia, después de diversos ensayos en el laboratorio con la intención de eliminar los componentes cuya inactividad se hubiese comprobado que no ejercía ningún efecto sobre la sustancia transformadora:

[...] la proteína por el método del cloroformo, el polisacárido capsular por digestión con un enzima bacteriano específico que lo hidroliza, el polisacárido so-

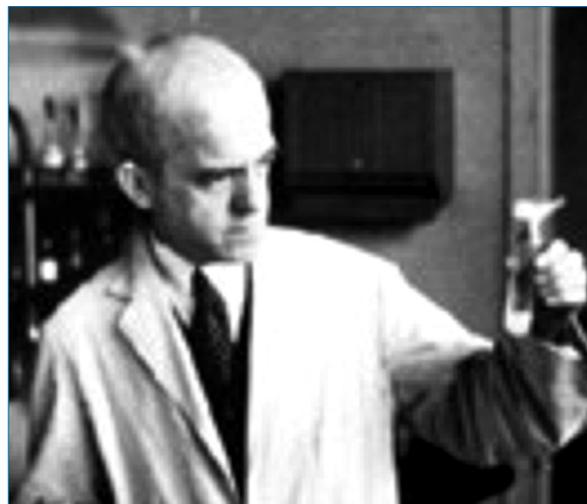


Figura 11. Avery

mático por precipitación fraccionaria de alcohol y el ácido ribonucleico bien por digestión enzimática con ribonucleasa o bien por fraccionamiento de alcohol.<sup>[29]</sup>

McCarty manifestó posteriormente, en un Simposium de la *American Chemical Society*, en relación con la naturaleza química del *principio transformador* y su similitud con los virus, lo siguiente:

[...] A partir del análisis precedente puede observarse que aunque la sustancia transformadora del neumococo es parecida a un virus en algunas de sus propiedades, hay ciertos datos que hacen incoherente su clasificación entre los virus a pesar de la diversidad de este grupo de agentes. Sin embargo, si aceptamos la validez de la idea de que la especificidad biológica de la sustancia transformadora es la propiedad de un ácido desoxirribonucleico, los resultados del presente estudio servirán para centrar la atención sobre el ácido nucleico que forma parte de las nucleoproteínas víricas.<sup>[30]</sup>

Algunos genetistas consideraron que se había producido en las bacterias *neumocócicas* una mutación dirigida que había alterado sus caracteres patogénicos. Entre ellos puede citarse a Dobzhansky y a Muller. Otros como Mirsky, que había estudiado concienzudamente la química del núcleo celular desde 1942, planteó objeciones al descubrimiento, considerando la no suficiente separación experimental de la proteína y el ácido nucleico, por lo que seguía manteniendo sus posiciones antiguas sobre la importancia genética de las proteínas.<sup>[31]</sup>

Sin embargo el descubrimiento se fue imponiendo poco a poco. André Boivin y sus colaboradores obtuvieron resultados idénticos en *Escherichia coli*. Boivin escribió al respecto:

[...] Pruebas de la extraordinaria multiplicidad de tipos antígenicos entre los bacilos del colon, cada uno de los cuales poseía su propio polisacárido, caracterizados por una constitución química especial y por una especificidad serológica concreta. Cada tipo se mantiene estable

a lo largo de cultivos sucesivos; como los tipos neumocócicos, estos tipos pueden sufrir degradación antigénica pasando de la forma S a la forma R perdiendo su polisacárido y también como los tipos neumocócicos, poseen el valor de auténticas especies elementales dentro de la inmensa especie de las *Escherichia coli*.<sup>[32]</sup>

En relación al futuro de la genética molecular, y en función de estos descubrimientos, Boivin, se atrevió a pronosticar lo siguiente:

[...] En las bacterias –y, con toda probabilidad, en los organismos superiores también– cada gen posee su propio constituyente específico, no una proteína sino un ácido desoxirribonucleico particular que, al menos en determinadas condiciones (mutaciones dirigidas de las bacterias), es capaz de funcionar por sí solo como portador de los caracteres hereditarios; por lo tanto, en el último análisis, cada gen puede ser achacado a una macromolécula de un ácido desoxirribonucleico especial... Este es un punto de vista que, en lo que respecta al estado actual de la bioquímica, parece ser francamente revolucionario.<sup>[33]</sup>

Sir Macfarlane Burnet, Premio Nóbel en Fisiología y Medicina en 1960, consideró que el descubrimiento de la naturaleza bioquímica del *principio transformador* marcó el paso de la investigación médica aplicada a la investigación pura, y con ella la incorporación de muchos científicos de formación en medicina y en otras materias al campo incipiente de la biología molecular. Al respecto escribió:

[...] Avery acaba de hacer un descubrimiento extremadamente interesante que, dicho sin muchos refinamientos, es nada menos que el aislamiento de un gen puro en forma de ácido desoxirribonucleico... Ni él ni yo lo sabíamos en aquel momento, pero el descubrimiento de que el ADN podía transferir información genética de un neumococo a otro casi señaló el fin de un campo de investigación académica, la bacteriología médica, y anunció el nacimiento del campo de la biología molecular que desde entonces ha dominado el pensamiento académico en el ámbito de la biología.<sup>[34]</sup>

André Boivin y Roger Vendrely encontraron que el contenido en ADN de las células diploides era el doble del contenido de las células haploides. Se confirmaba así la reducción a la mitad del número de genes de las células somáticas. Este hecho se conoce como la regla genética de Boivin-Vendrely. En 1948 las funciones de los ácidos nucleicos y su diferenciación dentro de la célula parecían estar más claras. Otros científicos franceses consideraron que el ADN era el depositario de los caracteres de la herencia, y el ARN participaba en la biosíntesis celular. A este respecto escribieron lo siguiente:

[...] La invariabilidad del ADN parece consecuencia natural de la función especial que hoy día se le atribuye, la de ser el depositario de los caracteres hereditarios

de la especie. En lo que respecta a la variabilidad del ARN, es fácil de explicar por el papel tan activo que hay quien se inclina atribuirle en el proceso de la síntesis celular.<sup>[35]</sup>

Sin embargo, estas conclusiones no fueron aceptadas por muchos investigadores; algunos sugirieron que los preparados de ADN podían contener una sustancia mutagénica que podría inducir el cambio de la forma S y otros eran partidarios de que la transformación de las células R en S era provocada por cantidades pequeñísimas de alguna proteína específica que quedaba en las muestras del ADN utilizado.

Las dudas fueron resueltas de una forma elegante e incuestionable por Alfred Hershey y Marta Chase en 1952 utilizando isótopos radiactivos. Existen unos virus denominados T2 que están formados por un núcleo central de ADN rodeado de una cubierta proteica. Cuando el virus, llamado bacteriófago, o simplemente fago, se pone en contacto con la bacteria *Escherichia coli*, la infecta provocando, en determinadas condiciones y después de un cierto tiempo, su lisis; el virus nunca penetra en la célula, es la cola la que contacta con la bacteria y el ácido nucleico de la cabeza del virus penetra en el interior de la célula. Hershey y Chase marcaron con el radioisótopo <sup>32</sup>P el ADN del fago, mientras que la cubierta proteica la marcaron con <sup>35</sup>S. Estos marcadores son altamente específicos puesto que el ADN no contiene azufre y la cubierta proteica está desprovista de fósforo. Una muestra de un cultivo de *Escherichia coli* se infectó con el fago marcado, el cual se unió a la bacteria después de un corto periodo de incubación. La suspensión se sometió durante unos pocos minutos a la acción de un homogenizador, para romper las conexiones entre los virus y las bacterias y, después se centrifugó a una velocidad conveniente para mantener los virus en el sobrenadante y sedimentar las bacterias en el fondo del tubo. Se investigó en estas fracciones la presencia de <sup>32</sup>P y <sup>35</sup>S para determinar la localización del ADN del fago y de la cubierta proteica, resultando que el ADN del fago se encontraba en la bacteria y la proteína del fago en el sobrenadante.<sup>[36]</sup>

Erwin Chargaff (Figura 12) investigó sobre los ácidos nucleicos desde los primeros años de la década de 1940. Aplicó la técnica de separación de aminoácidos de Martín y Syngé, por cromatografía en papel, a la separación de las purinas y las pirimidinas, y obtuvo unas proporciones entre ambos tipos de bases con valores próximos a la unidad. Consideró por ello que no procedía mantener la *hipótesis del tetranucleótido*, propuesta por Levene. En 1950 escribió lo siguiente:

[...] Estos resultados desautorizan la hipótesis del tetranucleótido. Sin embargo, merece la pena destacar –y todavía no podemos decir si esto es algo más que un mero accidente– que en todos los ácidos nucleicos desoxipentosa examinados hasta ahora las proporciones molares entre purinas totales y pirimidinas totales, así como entre la adenina y la timina y la guanina y la citosina, no se alejaban mucho de la unidad.<sup>[37]</sup>

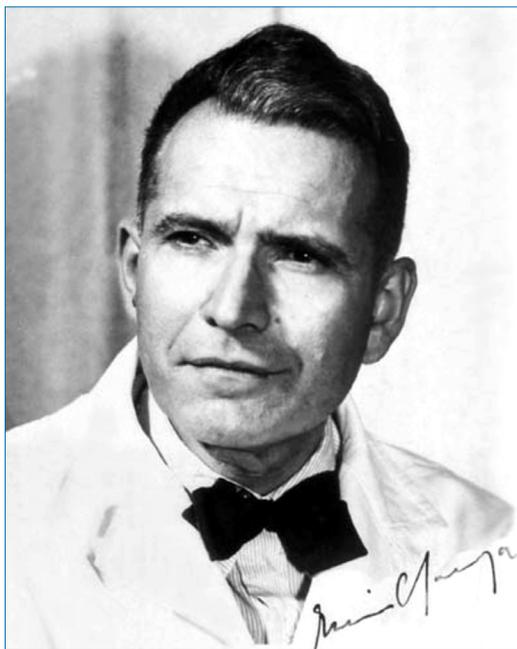


Figura 12. Chargaff

Stephen Zamenhof había intentado prever la forma de distribución de las bases nitrogenadas en el ADN, aunque no encontró una secuencia regular.<sup>[38]</sup> Stern, asociando ideas sobre el tamaño de los genes y las características de los enlaces de hidrógeno, planteó la posibilidad de interacciones entre purinas y pirimidinas, en las formas tautómeras más idóneas, mediante uniones de hidrógeno. Sin embargo la estructura de la doble hélice no estaba todavía madura, aunque ya se planteaba la búsqueda de la forma estructural del ADN de una manera incipiente.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] I. Jahn, *et al. Historia de la Biología*, Labor, Barcelona, **1989**, 418.
- [2] G. J. Mendel (1884), Tomado de *La unidad de la vida* de A. Garrido Pertierra (Ed. Tebar), Madrid, **2003**, 60.
- [3] G. J. Mendel, *Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verh. d. naturf. Vereins in Brünn. Abhandlungen IV*, **1866**, 3-47, 5.
- [4] G. J. Mendel. *Versuche über Pflanzen-Hybriden...* Op.cit. **1866**, 22.
- [5] H. de Vries, "Das Spaltungsgesetz der Bastarde", *Acta botr. Botan. Garten* **1900**, 18, 90.
- [6] C. Correns, "G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassen-bastarde", *Berichte Deuts. Botan. Gesellschaft* **1900**, 18, 158.
- [7] E. Tschermak, "Ueber Künstliche Kreuzuns bei Pisum Sativum" *Berichte Deuts. Botan. Gesellschaft* **1900**, 18, 232.
- [8] E. Haeckel, *Generelle Morphologie der Organismen*, vol 1. Berlín. **1866**, 289.
- [9] W. Bateson, "Experimental Studies in the Physiology of Heredity" *Rep. Evol. Comm. Roy. Soc. London*, **1905**, 2, 1.

- [10] E. Baur, "Untersuchungen über das Wesen, die Entstehung und die Vererbung von Rassenunterschieden bei *Antirrhinum majus*", *Bibliothca Genet.* **1924**, 4, 170.
- [11] T. H. Morgan (1933), "The Relation of Genetics to Physiology and Medicine", en *Nobel Lectures. Physiology and Medicine (1922-1941)*, **1965**, 315.
- [12] F. Miescher (1892), Tomado de "La unidad de la vida". Op. cit. **2003**, 61.
- [13] A. Kossel, "Beziehungen der Chemie zur Physiologie", en *Die Kultur der Gegenwart ihre Entwicklung und ihre Ziele: Chemie*, **1913**, 383.
- [14] W. Jones, *Nucleic Acid: Their Chemical Properties and Physiological Conduct*, Londres. **1920**.
- [15] A. P. Mathews, *Some General Aspects of the Chemistry of Cell's. General Cytology. A Textbook of Cellular Structure and Function for Students of Biology and Medicine* (Ed.: E. V. Covodry), Chicago **1924**, 75.
- [16] A. Neumann, "Verfahren zur Darstellung der Nucleinsäure a und b und der Nucleothuminsäure" *Arch. Anat. Physiol.* **1899**, 552.
- [17] T. B. Osborne, I. F. Harris, "Die Nucleinsäure des Weizenembryos" *Hoppe-Seyler's. Z. Physiol. Chem.* **1902**, 36, 104 y 109.
- [18] P. A. Levene, W. A. Jacobs, "Über die Inosinsäure", *Ver. dt. Chem. Ges.* **1909**, 42, 335.
- [19] P. A. Levene, E. S. London, "The Structure of Thymonucleic Acid", *J. Biol. Chem.* **1929**, 83, 793.
- [20] G. Schmidt, P. A. Levene, "The Effect of Nucleophosphatase on Native and Depolymerized Thymonucleic Acid" *Science* **1938**, 88, 173.
- [21] R. Feulgen, *Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe nebst Einführung in die chemie der Purinkörper*, Berlín, **1923**.
- [22] W. T. Astbury, F. O. Bell, *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* **1930**, 6, 109.
- [23] T. Caspersson, J. Schultz, *Nature* **1938**, 142, 295.
- [24] L. Pauling, *Molecular Architecture and the Processes of Life*. 21 St. Sir. Jesse Boot Foundation Lecture, **1948**, 10.
- [25] J. D. Bernal, I. Fankuchen, *J. Gen. Physiol.* **1941**, 25, 161.
- [26] F. Griffith, *J. Hygiene* **1928**, 27, 149.
- [27] M. McCarty, *The Transforming Principle. Discovering that Genes are made of DNA*, The Commonwealth Fond Book Program New York, **1984**. Traducción española: *El principio transformador*, Reverte, Barcelona, **1988**.
- [28] J. L. Alloway, *J. Exp. Med.* **1932**, 55, 1932, 91.
- [29] M. McCarty, *Bact. Rev.* **1946**, 10, 71.
- [30] M. McCarty. *Biochemical and Biophysical Studies on Viruses.* **1946**. Conferencia citada en *El camino hacia la doble hélice*, de R. Olby. **1972**, 295.
- [31] R. Olby, *El camino hacia la doble hélice*. Alianza Editorial, Madrid, **1972**, 295.
- [32] A. Boivin, *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* **1947**, 12, 7.
- [33] A. Boivin, *Directed Mutation in Colon Bacilli*. Op. cit. **1947**, 12.
- [34] F. Macfarlane Burnet, *Changing Patterns: An Atypical Biography*, Melbourne y Londres. **1968**, 81.
- [35] P. Mandel, L. Mandel, M. Jacob, *C. R. Hebd. Séanc. Acad. Sci. Paris* **1948**, 226, 2020.
- [36] A. D. Hershey, M. Chase, *J. Gen. Physiol.* **1952**, 36, 39.
- [37] E. Chargaff, *Experientia* **1950**, 6, 206.
- [38] S. Zamenhof, *et al. J. Biol. Chem.* **1949**, 177, 429.

# Biología molecular y estructura del ADN

José C. Illana

**Resumen:** Basados en la equivalencia de bases observadas por Chargaff y en los datos obtenidos mediante difracción de rayos X sobre fibras de ADN por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins; en 1953 James Watson y Francis Crick postularon un modelo preciso para la estructura tridimensional del ADN en el que explicaban cómo la información genética podía replicarse con exactitud. En 1958, Meselson y Stahl confirman experimentalmente el modelo de Watson y Crick, de la replicación semiconservadora del ADN, marcando radiativamente el ácido nucleico de *Escherichia coli* y comprobando la distribución isotópica en diversas replications.

**Palabras clave:** ADN, Francis Crick, James Watson, estructura de doble hélice.

**Abstract:** Based on the equivalence of bases observed by Chargaff and data obtained by X-ray diffraction of DNA fibers by Rosalind Franklin and Maurice Wilkins; in 1953 James Watson and Francis Crick postulated an accurate model for the three dimensional structure of DNA explaining how genetic information could replicate exactly. In 1958, Meselson and Stahl confirm experimentally the Watson-Crick model of semiconservative DNA replication, radioactively marked nucleic acid *Escherichia coli* and checking the isotopic distribution in various replications.

**Keywords:** DNA, Francis Crick, James Watson, double helical structure.

## INICIO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La biología molecular tuvo sus primeras expresiones antes de 1950. Astbury empleó el término “molecular biologists” en 1939.<sup>[1]</sup> Desde 1935 a 1953 puede considerarse el *periodo romántico* de esta disciplina científica.<sup>[2]</sup> Diversos investigadores, procedentes de otras materias, generalmente físicos y químicos, se reunieron alrededor de Max Delbrück, (Figura 1) inspirados por Niels Bohr y Erwin Schrödinger.<sup>[3]</sup> Asistieron al “Phage Course” organizado en Cold Spring Harbor, en la costa este de EE.UU., y constituyeron el “Phage group”. Buscaron el desarrollo de las leyes de la genética química a través del estudio de la constitución de los virus. Delbrück escribió una descripción de la situación en 1939:

[...] El primer estímulo que me hizo interesarme por cuestiones biológicas surgió de unos debates con Bohr en 1931 sobre la importancia de la mecánica cuántica en biología. Después de buscar por caminos tortuosos un proyecto de investigación que prometiera proyectar alguna luz sobre el problema fundamental en cuestión, me decidí al final por este tema (la autorreproducción de los fagos) donde encontramos el caso más sencillo de duplicación de moléculas altamente complejas, en condiciones que permiten realizar experimentos cuan-

titativos controlados. Desde que empecé este trabajo cada vez estoy más convencido de su importancia y sus grandes posibilidades experimentales.<sup>[4]</sup>

La replicación del material genético del virus era el objeto de estudio de los primeros investigadores de la biología molecular. Delbrück fue ayudante de Lise Meitner en Berlín, y aunque trabajaba en radiaciones ionizantes mantuvo relaciones científicas con genetistas como Timofféef-Ressovsky e investigadores cerebrales como K. G. Zimmer. Fruto de estas incursiones interdisciplinarias fue el trabajo “*On the nature of Gene Mutation and Gene Structure*”, que tuvo una importancia notable en el inicio de la biología molecular.<sup>[5]</sup> Delbrück se trasla-



José C. Illana

Catedrático de Física y Química. Inspector de Educación.  
Doctor en Bioquímica. Universidad Complutense.  
Dirección postal: C/ Ribadavia nº 6, 2º H, 28029  
C-e: [joscleirubeta@yahoo.es](mailto:joscleirubeta@yahoo.es)

Recibido: 08/05/2013. Aceptado: 15/09/2013.



Figura 1. Delbrück

dó a USA en 1937 al Instituto Tecnológico de California (CALTECH) y trabajó con Salvador Luria en *infecciones mixtas por fagos replicantes en bacterias*.<sup>[6]</sup>

James D. Watson inició sus primeros contactos con la genética y la biología molecular con Salvador Luria en la replicación de los fagos y en su reactivación con luz ultravioleta. Watson consideraba en 1950 lo siguiente:

[...] Es probable que causen daño parcial (al fago) agentes inactivadores diferentes de la luz ultravioleta. Más interesante aún es la posibilidad de que esos agentes originen diferentes tipos de daño, que bloqueen la reproducción de los virus en diferentes etapas. Por lo tanto podríamos conseguir reconstruir los pasos sucesivos de la interacción del virus con la célula anfitriona estudiando en qué etapas de la síntesis resulta bloqueada la multiplicación del fago inactivo. Para verificar estas posibilidades hemos empezado a estudiar bacteriófagos inactivados mediante rayos X.<sup>[7]</sup>

### EN BUSCA DE LA ESTRUCTURA DEL ADN

Watson (Figura 2) trabajó en Copenhague en el *metabolismo del ácido nucleico* con Herman Kalckar, científico danés que había asistido al “Phage Course”. Su interés por la estructura química del ADN se inició en Nápoles cuando Maurice Wilkins le mostró una fotografía de difracción de la forma cristalina de este compuesto. Watson se trasladó posteriormente a Cambridge y se relacionó con Francis Crick y con el grupo de radiocristalógrafos ingleses del *Cavendish Laboratory*.



Figura 2. Watson



Figura 3. Wilkins

Francis Crick tenía una buena formación en física y cristalografía y había sido atraído a los estudios biológicos por la lectura del libro “What is Life” de Schrödinger. Cuando conoció a Watson coincidió con él en el interés por la estructura química de los genes. Crick consideraba que la búsqueda de la estructura del ADN era importante porque el ácido nucleico formaba parte del complejo nucleoproteínico considerado como el material hereditario. Watson buscaba razones biológicas más poderosas. Tenía el deseo de demostrar que el ADN era la sustancia hereditaria. En ese momento, Luria y otros destacados genetistas volvían a alejarse de esta idea fundamental.

Maurice Wilkins (Figura 3) trabajaba con John Randall y R. G. Gosling, en el King’s College de Londres, en el estudio estructural de los cromosomas mediante técnicas de radiocristalografía. Sus últimas imágenes del ADN cristalino habían mejorado grandemente las primeras fotografías de Astbury y Bell. Wilkins escribió en 1968 al respecto lo siguiente:

[...] Por lo tanto era indudable que el ADN de hecho era cristalino. Hay que admitir que los patrones de Astbury no establecían esto de forma precisa, aunque ofrecían bastantes indicios. Hay varios ejemplos de puntos cristalinos superpuestos en un patrón difuso de material de origen biológico, debido a la impureza cristalina que a veces no necesita estar presente más que un porcentaje reducido.<sup>[8]</sup>

Wilkins explicó el estado de su investigación sobre el ADN en la convención de la Estación Zoológica de Nápoles en 1951. Wilkins consideraba lo siguiente:

[...] Las propiedades de los cristales reflejan las propiedades de las moléculas que los componen. Por eso, cuando se pretende encontrar materia viva en estado cristalino, aumenta la posibilidad de interpretar desde el punto de vista molecular la estructura y los procesos

biológicos. Concretamente, el estudio de nucleoproteínas cristalinas en células vivas puede ser de gran ayuda para abordar más de cerca el problema de la estructura del gen.<sup>[9]</sup>

En Nápoles, Wilkins había hablado de *empaquetamiento helicoidal de moléculas* en las fibras hidratadas de ADN. Watson pudo admirar las imágenes del ácido nucleico. En su libro *La Doble Hélice* escribió:

[...] Aunque los secos ademanes ingleses de Wilkins oscurecían cualquier entusiasmo, estas imágenes mostraban muchos más detalles que imágenes anteriores y, de hecho, podían ser consideradas procedentes de una sustancia cristalina. Antes de la exposición de Maurice me preocupaba la posibilidad de que el gen fuera fantásticamente irregular. Sin embargo, ahora sé que los genes pueden cristalizar, por eso deben tener una estructura regular que seguramente podrá resolverse de un modo directo.<sup>[10]</sup>

Wilkins consideraba un *modelo helicoidal* de ADN de una sola hélice. A su laboratorio había llegado una nueva cristalografía, Rosalind Franklin (Figura 4). Siguió obteniendo más fotografías de difracción. Wilkins pidió a Stokes un desarrollo teórico de la difracción mediante el tratamiento matemático de las *transformadas de Fourier* con una aplicación gráfica de las *funciones de Bessel*. Se producía un desplazamiento de los máximos de difracción formando un ángulo con el meridiano, que podía presuponerse igual a la pendiente de la hélice. Wilkins le planteó a Franklin lo siguiente, en relación a estas consideraciones:

[...] Stokes ha aportado unas cuantas cosas buenas sobre las hélices y yo me he ocupado de dilatar y contraer más fibras. La sección transversal aumenta en un factor entre 3,7 y 4 al dilatarse al 100 por 100 de humedad. La longitud aumenta entre el 40 y el 30 por 100... La estructura podría ser una hélice única con un paso de 40°, uno por celdilla unitaria, estando marcadas las líneas de capa atómica por dicho paso de la hélice y los nucleótidos uniformemente espaciados a lo largo de la misma.<sup>[11]</sup>

Wilkins visitó a Chargaff en USA y obtuvo ADN de *Escherichia coli*, de germen de trigo y de células de cerdo. Franklin había obtenido nuevas fotografías de una "estructura B" de ADN con una humedad del 90%. Los primeros cristales los habían denominado "estructura A". Sin embargo no lograron avanzar de forma significativa por las diferencias entre Wilkins y Franklin en la interpretación de los datos obtenidos.

Wilkins fue invitado a Cambridge por Crick (Figura 5) cuando volvió de USA. Consideraba en ese momento la posibilidad de una hélice triple para el ADN. Ese mismo planteamiento había sido propuesto por Pauling en California. Franklin había expuesto en un *Coloquio sobre la estructura del ácido nucleico* algunas conclusiones de sus últimos trabajos en noviembre de 1951. Entre ellas citamos la siguiente:



Figura 4. Franklin

[...] O bien la estructura es una gran hélice o bien una hélice más pequeña formada por varias cadenas. Los fosfatos se encuentran en la parte de fuera, de manera que los enlaces interhelicoidales fosfato-fosfato se ven rotos por el agua. En esta posición externa los fosfatos serían asequibles a las proteínas.<sup>[12]</sup>

Los factores interpersonales fueron determinantes en la elucidación final de la estructura del ADN. La enemistad entre Wilkins y Franklin les impidió llegar a un planteamiento conjunto, que estuvieron muy cerca de conseguir. La amistad entre Crick y Wilkins también ayudó en las etapas intermedias del proceso. Pauling había postulado la hélice  $\alpha$  en la estructura de las proteínas a partir de un conocimiento detallado de las características espaciales de los aminoácidos. Watson y Crick avanzaron en su desarrollo de una manera más errática.

El primer planteamiento de una triple hélice consideraba un esqueleto de azúcar-fosfato en el interior de la estructura. Las bases nitrogenadas debían quedar en la parte externa de la hélice. Las bases presentaban diversas modalidades tautoméricas interconvertibles entre sí por cambios de posición de un protón. Descartaron por ello inicialmente la posibilidad de uniones por enlaces de hidrógeno entre ellas. Crick explicó posteriormente su argumentación de esta manera:

[...] Sabíamos que la conexión de hidrógeno era importante en la hélice  $\alpha$ . Me equivoqué del todo cuando supuse que cada base existía en más de una modalidad tautomérica. Aún cuando el tautómero menos correcto de cada base existiera únicamente entre el 5 y el 10 por 100 de los casos, esto dificultaría, pensaba yo, el empleo de los enlaces hidrógeno de las bases para construir una estructura regular. Por ello concluí, bastante

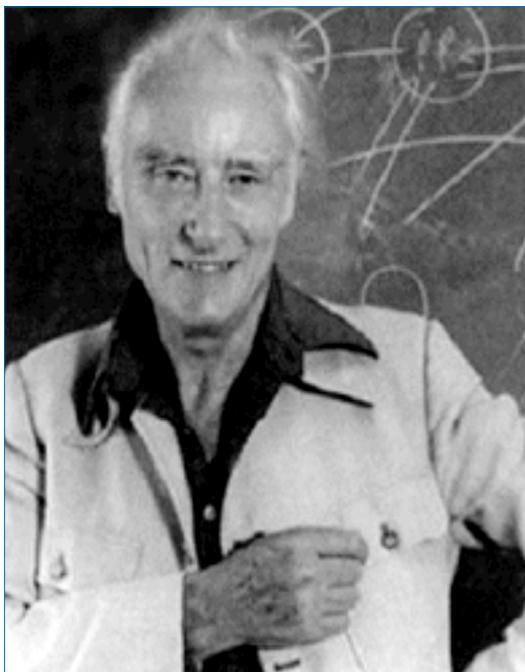


Figura 5. Crick

erróneamente, que los enlaces de hidrógeno desempeñaban un escaso papel, o ninguno, en la formación de la estructura.<sup>[13]</sup>

El planteamiento posterior fue considerar que los grupos fosfato estaban en el exterior de la estructura interactuando por sus cargas negativas con las moléculas polares de agua y con los iones  $\text{Na}^+$  de la forma salina del ácido nucleico. Crick supuso después que la causa de unión entre las hélices tendría que ser necesariamente la interacción entre las bases nitrogenadas, ya que no era posible entre los azúcares o los grupos fosfato. Consultó con John Griffith, (matemático de Cambridge), si era posible la interacción física de las bases. El resultado fue la comprobación de que la adenina atraía a la timina y la guanina a la citosina. Ello explicaba las *reglas de Chargaff* y la *autorreproducción complementaria*. Podría considerarse la posibilidad de unión por enlaces de hidrógeno de las bases nitrogenadas.

Pauling había publicado una *aproximación a la estructura del ácido nucleico* con un modelo de tres cadenas helicoidales. Watson, después de consultar a Wilkins, se decidió a probar con un modelo de doble hélice. Otra consideración importante obtenida de los datos cristalográficos sobre la simetría de los cristales era la necesidad de suponer que las dos cadenas del ácido nucleico eran antiparalelas, es decir que se unían con sentido opuesto. En relación al emparejamiento de las bases Watson escribió:

[...] El hecho de que la adenina siempre emparejara con la timina y la guanina con la citosina significaba que las secuencias de bases de las dos cadenas entrelazadas eran complementarias entre sí. Dada la secuencia de bases de una cadena, la de su compañera quedaba automáticamente determinada. Desde el punto de vista conceptual, era muy fácil visualizar cómo una sola cade-

na podía actuar como plantilla para la síntesis de otra cadena con la secuencia complementaria.<sup>[14]</sup>

### EL MODELO DE “DOBLE HÉLICE”

La estructura definitiva del modelo de *doble hélice* la explicaba Watson en una carta a Delbrück el día 12 de marzo de 1953, que decía:

[...] Las características más importantes de este modelo son las siguientes: 1) la estructura básica es helicoidal –consta de dos hélices que se entrecruzan–, el corazón de la hélice está ocupado por las bases purínicas y pirimidínicas –los grupos fosfato están en el exterior– y 2) las hélices no son idénticas, sino complementarias de manera que si una hélice contiene una base purínica la otra contiene una pirimidínica –esta característica es producto de nuestro intento de que los residuos sean equivalentes y, al mismo tiempo, de situar las bases purínicas y pirimidínicas en el centro. El apareamiento de las purinas con las pirimidinas es muy exacto y obedece a su deseo de formar enlaces de hidrógeno– la adenina formará pareja con la timina mientras que la guanina siempre lo hará con la citidina.<sup>[15]</sup>

El modelo definitivo se publicó en la revista *Nature* el 25 de abril de 1953, junto a otros artículos de Wilkins, Stokes y Wilson, y de Franklin y Gosling, por especial acuerdo de todos ellos (Figura 6). Posteriormente, Watson y Crick escribieron un artículo de carácter más especulativo sobre las implicaciones genéticas de su estructura del ADN. Entre las líneas de su texto original conviene destacar lo siguiente:

[...] A pesar de estas incertidumbres pensamos que la estructura del ácido desoxirribonucleico que proponemos puede contribuir a resolver uno de los problemas biológicos fundamentales –la base molecular de la plantilla necesaria para la autorreproducción genética–. La hipótesis que sugerimos es que esta plantilla

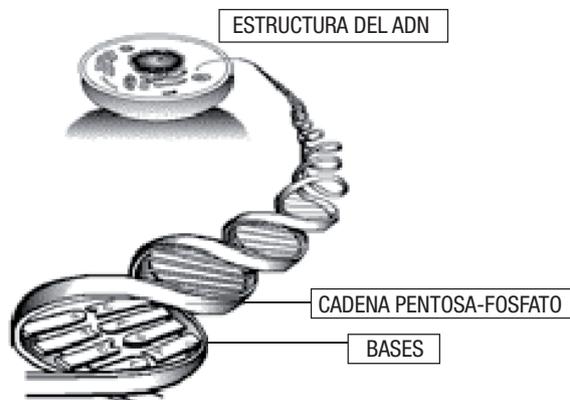


Figura 6. Estructura del ADN según Watson y Crick

es el patrón de bases formado por una cadena del ácido desoxirribonucleico y que el gen contiene un par complementario de estas plantillas.<sup>[16]</sup>

Watson y Crick postularon un modelo preciso para la estructura tridimensional del ADN, en el que explicaban cómo la información genética podía replicarse con exactitud. El modelo proponía que dos cadenas o hebras de polinucleótidos se hallaban enrolladas en forma de hélice alrededor de un mismo eje, constituyendo así una doble hélice. El enrollamiento de ambas cadenas es tal que no pueden separarse sin desenrollarse.

Las bases se encuentran en el interior de la doble hélice, con sus planos paralelos entre sí, y perpendiculares al eje de la doble hélice. Las bases de una de las hebras están apareadas en los mismos planos con las bases de la otra hebra. El apareamiento de las bases es de tal forma que sólo encajan en la estructura determinados pares de bases que pueden ligarse entre sí, por enlaces de hidrógeno. Los pares permitidos son adenina-timina y guanina-citosina, precisamente los pares de bases que muestran equivalencia en el ADN.

El modelo de Watson y Crick (Figura 7) cumplió todas las condiciones para alcanzar la categoría de lo que T. S. Kuhn definió, en su libro *The structure of scientific revolutions*, como paradigma científico:

[...] Aquel logro, suficiente sin precedentes, capaz de atraer a un número de adictos alejándolos de otros modos de actividad científica competitiva y, al mismo tiempo, suficientemente abierto para dejar toda clase de problemas que resolver al grupo redefinido de practicantes.<sup>[17]</sup>



Figura 7. Watson y Crick con el modelo de doble hélice

El descubrimiento de la estructura del ADN constituye, sin duda, el acontecimiento más importante de la investigación biológica durante los últimos siglos. En primer lugar resalta la heterodoxia creativa y los geniales atajos experimentales que llevaron al resultado; con datos cristalográficos incompletos imaginaron un modelo estructural tan bello que tenía que ser real. Este elemento de realidad adivinada, de gran predicción, que no se había producido antes en la misma medida en toda la historia de la investigación biológica, fue una aportación tan extraordinaria que cambió los estudios sobre los procesos de los organismos vivos. Como dice François Jacob en *The Statue Within*:

[...] Esta estructura de doble hélice era de tal simplicidad, de tal belleza, y las ventajas biológicas manaban de ella con tal claridad y rigor que era difícil pensar que no fuese verdadera. Las dos cadenas, el alineamiento de las bases, la complementariedad de las dos secuencias, todo esto tenía la fuerza de lo necesario. Todo ello no podía ser falso... Fue el heraldo de un período excitante en biología.<sup>[18]</sup>

Después del establecimiento del modelo de *doble hélice* por James Watson y Francis Crick, y con todas las aportaciones anteriores, y algunas posteriores, los ácidos nucleicos se consideran los constituyentes químicos de los genes y los que regulan la reproducción celular y la biosíntesis de proteínas. Los ácidos nucleicos son los portadores de la información genética celular. Hay dos tipos de ácidos nucleicos: el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). Su diferencia química consiste en la existencia de desoxirribosa o ribosa, respectivamente. Ambos son azúcares de cinco carbonos, aunque el primero tiene un oxígeno menos en el carbono 2 de la estructura cíclica de estos compuestos. (Figura 8).

El ADN es el constituyente de los genes y por ello el portador de la información genética. Con la replicación del ADN en el proceso celular los caracteres genéticos pasan a las células descendientes que reproducen cadenas de ADN con una estructura complementaria de las originales, lo que permite la obtención de dobles cadenas de ADN en las células hijas, idénticas a las parentales de la célula original. Algunos virus utilizan ARN como material genético, aunque no es lo habitual. En estos casos el ARN forma una única cadena.

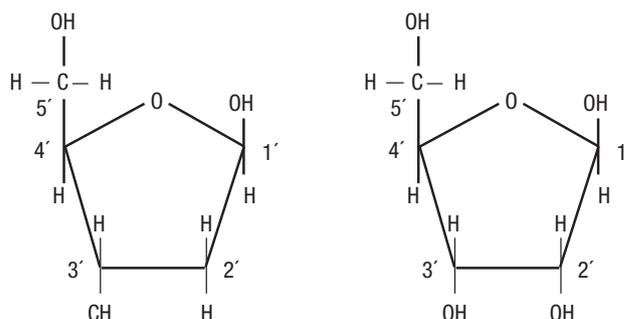


Figura 8. Estructura de la 2-desoxirribosa y la ribosa

El ARN tiene como misión fundamental ser intermediario en la biosíntesis de proteínas en dos procesos consecutivos. El primero es la transcripción del código genético (secuencia de bases nitrogenadas) del ADN celular a la secuencia de bases complementaria en el ARN formado a partir de la unión de nucleótidos sobre el molde de ADN. El segundo proceso es la traducción del código genético (secuencia de tres bases) del ADN, o su complementario en el ARN formado, a la secuencia de aminoácidos respectivos, en la biosíntesis de proteínas, como se indica a continuación.

AATTAGGGTGTCTGGCGGCTGTGGGATT... ADN  
TTAATCCCACAGCCCGCCGACACCCTAA...

↓ TRANSCRIPCIÓN

AATTAGGGTGTCTGGCGGCTGTGGGATT... ARN

↓ TRADUCCIÓN

aa<sub>1</sub>-aa<sub>2</sub>-aa<sub>3</sub>-aa<sub>4</sub>-aa<sub>5</sub>-aa<sub>6</sub>-aa<sub>7</sub>-aa<sub>8</sub>-aa<sub>9</sub>... PROTEINA

Las bases nitrogenadas se unen al carbono-1 (anomérico) del azúcar en ambos ácidos nucleicos. El ADN lleva adenina (A), guanina (G), timina (T) y citidina (C). El ARN lleva adenina (A), guanina (G), uracilo (U) y citidina (C). Las dos primeras bases tienen un doble anillo aromático y las dos últimas un solo anillo aromático (Figura 9). Las uniones de la cadena se hacen por enlaces fosfodiéster entre los azúcares (carbonos 3-5).

El modelo helicoidal de dos cadenas, según Watson y Crick corresponde a una de las variedades estructurales del ADN, la forma B-ADN. La forma de esta estructura, determinada más precisamente por difracción de rayos X, tiene pequeñas diferencias con la estructura teórica del modelo de Watson-Crick (curvamiento del eje de la hélice, ángulos de rotación distintos y desviación coplanar de algunas bases nitrogenadas).

Se conocen otras dos variedades estructurales de ADN: A-ADN y Z-ADN. La forma A-ADN es estable con menor contenido acuoso y está por ello más comprimida respecto al eje de la hélice. Las bases de la forma A-ADN están inclinadas respecto al eje de la hélice. Las formas

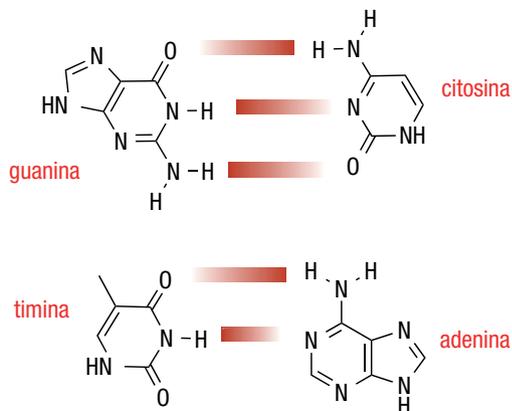


Figura 9. Estructura de Adenina, Guanina, Timina, y Citosina

A-ADN y B-ADN tienen un sentido de giro dextrógiro. La forma Z-ADN tiene el sentido de giro inverso a las formas anteriores (levógiro). Tiene además un diámetro de la fibra menor que las formas A y B. La mayor parte del ADN de los cromosomas se encuentra en la forma B-ADN, según el modelo de Watson-Crick.

## PRUEBAS EXPERIMENTALES DEL MODELO DE "DOBLE HÉLICE"

Las pruebas experimentales del modelo de Watson-Crick requerían el acuerdo total de los datos obtenidos por difracción de rayos X con la estructura espacial propuesta. Wilkins utilizó los datos de difracción del ADN y el tratamiento matemático de Fourier en el análisis de esta estructura. Los primeros estudios experimentales realizados con monocristales de metilimina y metiladenina por Hoogstein no presuponian los apareamientos de bases A-T y G-C y con cristales de mononucleótidos no se mostraban emparejamientos de bases complementarias, sino afinidad entre bases iguales.<sup>[19]</sup>

Donohue, uno de los colaboradores de Pauling, experto en cristalografía, proponía que otros posibles apareamientos de bases no podían quedar excluidos de los datos cristalográficos.<sup>[20]</sup> La discrepancia entre ambas posiciones apareció en las columnas habituales de esta temática en las revistas *Science* y *Nature* durante algunos años.

Alexander Rich y sus colaboradores cristalizaron la sal sódica del fosfato dinucleósido de adenosina y uracilo y comprobaron que formaba una hélice antiparalela dextrógiro, con los esqueletos de ribosa-fosfato unidos mediante las bases adenina y uracilo por enlaces de hidrógeno, tal como habían propuesto Watson y Crick.<sup>[21]</sup> Rosenberg denominó este hecho como:

[...] La primera estructura cristalina en la que pueden visualizarse los detalles atómicos de las hélices dobles de los ácidos nucleicos. Además esta es la primera estructura monocristalina que muestra el apareamiento de bases postulado por Watson y Crick entre la adenina y el uracilo.<sup>[22]</sup>

Desde otros planteamientos Matthew Meselson y Franklin Sthal (Figura 10) determinaron experimentalmente que la replicación del ADN era semiconservativa, tal como proponían Watson y Crick en relación a la autorreproducción genética del ADN. Meselson y Sthal marcaron el ADN inicial con <sup>15</sup>N para hacerlo más denso que el ADN ordinario, y observaron la distribución de <sup>14</sup>N y <sup>15</sup>N en las moléculas de ADN de la bacteria *Escherichia coli* después de varios ciclos de replicación. La distribución de las dos bandas de ambos ADN, por sedimentación en *equilibrio en gradiente de densidad*, en una disolución concentrada de cloruro de cesio permitió a Meselson y Sthal llegar a la conclusión siguiente:

[...] El nitrógeno de una molécula de ADN se divide en cantidades iguales entre dos subunidades físicamente



Figura 10. Meselson y Sthal

te continuas; que, en el proceso de duplicación, cada molécula hija recibe una de estas cantidades; y que las subunidades se mantienen a lo largo de muchas duplicaciones.<sup>[23]</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. D. Bernal, *Biographical Mem. Fellows Roy. Soc.* **1963**, 9, pp. 1.
- [2] F. M. Portugal, J. S. Cohen, *Nature*. **1975**, 250, 791.
- [3] E. Schrödinger, *What is life? The Physical Aspect of the Living Cell*, Cambridge University Press. **1944**.
- [4] M. Delbrück, E. Ellis, *J. Gen. Physiol.* **1939**, 22, 365.
- [5] J. Cairns, *et al. Phage and the Origins of Molecular Biology*, Cold Spring Harbor Laboratory, **1966**.
- [6] M. Delbrück, *Adv. Enzymol.* **1942**, 2, 1.
- [7] J. Watson, *The Biological Properties of x-ray Inactivated Bacteriophage*, Bloomington, Indiana. (Tesis Doctoral), **1950**.
- [8] M. Wilkins, W. E. Seeds, *Nature*. **1949**, 164, 228.
- [9] M. Wilkins, *Publ. Stz. Zool. Napoli.* 23, 105. Simposio sobre la estructura submicroscopica del protoplasma. 22 a 25 de mayo de 1951.
- [10] J. Watson. *The Double Helix*. Atheneum, pp 33, **1968**.
- [11] M. Wilkins, *Carta a Rosalind Franklin*. Tomado de "El camino hacia la doble helice", de R. Olby. **1951**. Op. cit. pp 485.
- [12] R. Franklin, *Notas Coloquio noviembre sobre la estructura del ácido nucleico*. Tomado de "El camino hacia la doble helice". **1951**. Op. cit. pp 496.
- [13] F. Crick, J. Watson, *Proc. R. Soc.* **1954**, 223 A, 83.
- [14] J. Watson, *The Double Helix*, **1968**. Op cit. pp 195-196.
- [15] J. Watson, F. Crick. *Nature* **1953**, 171, 737.
- [16] J. Watson, F. Crick, *Nature* **1953**, 171, 964.
- [17] T. S. Kuhn, *The Structure of Scientific Revolutions*. Tomado de "La unidad de la vida". Op. cit. **1970**, pp 67-68.
- [18] F. Jacob, *The Statue Within*. Tomado de "La unidad de la vida". Op. cit. **1987**, pp 68.
- [19] K. Hoogstein, *Acta Crystallog.* **1959**, 12, 822.
- [20] J. Donohue, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1956**, 42, 291.
- [21] A. Rich, N. Davidson, *Structural Chemistry and Molecular Biology*. W. H. Freeman and Co., San Francisco, **1968**.
- [22] J. M. Rosenberg *et al. Nature* **1973**, 243, 151.
- [23] M. Meselson, F. Sthal. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **1958**, 44, 679.

## Medalla Ignacio Rivas 2014 del Grupo Especializado de Química Orgánica de la RSEQ

Juan Ramón Granja Guillán



**E**l profesor Juan R. Granja nació en Villagarcía de Arosa en el año 1961. Estudió Química en la Universidad de Santiago de Compostela por la que se licenció en el año 1984. Realizó su tesis doctoral en la misma universidad y bajo la dirección de los profesores Antonio Mouriño y Luis Castedo trabajando en la síntesis de los principales metabolitos de la vitamina D<sub>2</sub>.

Posteriormente se trasladó a la Universidad de Stanford para realizar sus estudios posdoctorales en el grupo del profesor B. M. Trost. Su trabajo se dirigió al desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de macrolidos basadas en química

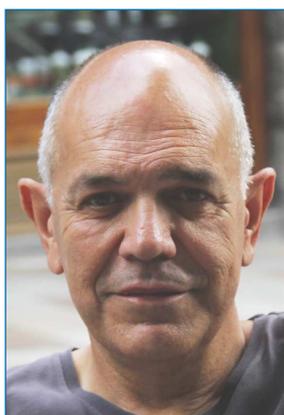
de paladio. Tras 18 meses en dicha institución regresó a la Universidad de Santiago como ayudante de universidad. A partir del año 1992 realiza diversas estancias como profesor visitante en el grupo del profesor M. Reza Ghadiri en The Scripps Research Institute. Durante este tiempo contribuyó al desarrollo de los primeros nanotubos peptídicos y al descubrimiento de péptidos auto replicantes. En el año 1995 obtuvo la plaza de profesor titular de universidad y posteriormente en el año 2006 la de catedrático de universidad, tras la habilitación nacional en el año 2005. Su interés científico se centra en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos eficientes para la preparación de estructuras de gran complejidad. El principal interés del grupo está actualmente dirigido al diseño y síntesis de nanotubos peptídicos funcionales. Un segundo tema de interés es la síntesis de compuestos policíclicos empleando reacciones de metátesis en cascada, en especial sus esfuerzos están dirigidos a la preparación de derivados de taxano.

## Arthur C. Cope Scholar Award 2015

Antonio M. Echavarren

**A**ntonio M. Echavarren, nacido en Bilbao en 1955, estudió en Barcelona y Madrid y completó su tesis doctoral en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) en 1982, bajo la dirección del profesor Francisco Fariña. Tras una estancia posdoctoral en el Boston College con el profesor T. Ross Kelly, se incorporó a la UAM como profesor titular (1984-86). Después de un periodo de dos años como NATO fellow en la Colorado State University con el profesor John K. Stille, se trasladó al Instituto de Química Orgánica General del CSIC en Madrid donde estuvo hasta el año 1992, año en el que se reincorporó a la UAM como catedrático de Química Orgánica. Es también profesor de investigación del CSIC desde 2004. En marzo de 2004 se trasladó a Tarragona como Group Leader en el Institut Català d'Investigació Química (ICIQ).

Su trabajo de investigación incluye la invención de nuevas reacciones catalizadas por metales de transición, en especial el oro y el paladio, así como la síntesis de productos naturales



y poliarenos relacionados con el grafeno y los fullerenos. Ha dirigido 36 tesis doctorales en Madrid y Tarragona.

El año 2004 recibió el premio Janssen-Cytag de Investigación en Química Orgánica y en 2010 la Medalla de la Real Sociedad Española de Química y el Premio FEIQUE de Investigación 2010 de la Real Sociedad Española de Química. Ha sido Félix Serratosa Lecturer (Barcelona, 2005), Liebig Lecturer (Organic Division de la German Chemical Society, 2006), Lilly-IQOG Lecturer (Madrid, 2006), Abbot Lecturer (University of Illinois at Urbana-Campaign, 2009), Schulich Visiting Professor Lecturer (Technion, Haifa, 2011), Sir Robert Robinson Distinguished Lecturer (University of Liverpool, 2011), Bristol-Myers Squibb Lecturer 2012 (The Scripps Research Institute), presidente de la 49<sup>th</sup> EUCHEM Conference on Stereochemistry 2014 (Bürgenstock) y en 2015 será Novartis Lecturer en el Massachusetts Institute of Technology.

Es miembro del Editorial Advisory Board de *ChemSusChem* (2007-), *Organic Biomolecular Chemistry* (2008-), *Advanced Synthesis and Catalysis* (2011-) y *Organic Letters* (2014-), miembro del Editorial Board de *ChemCatChem* (2009-) y *Chem. Eur. J.* (2014-), Editor Asociado del *Chemical Communications* (2011-), y Fellow de la Royal Society of Chemistry (2012-). Desde 2014, es un Highly Cited Researcher (Thomson Reuters). A la ERC Advanced Grant que obtuvo en 2012, se suma ahora la 2015 Arthur C. Cope Scholar Award.

## Premio Catalán-Sabatier 2014 de la Sociedad Francesa de Química

Nazario Martín



**N**azario Martín (Madrid, 1956) es Catedrático de Química Orgánica en la UCM y Director Adjunto del nuevo Instituto IMDEA-Nanociencia de la Comunidad de Madrid. El profesor Martín ha sido profesor visitante en las universidades de California en Los Angeles (UCLA) y en las universidades de Angers y

Estrasburgo (Francia). Es, además, Doctor Honoris Causa por la Universidad de La Habana (Cuba) desde 2012.

La investigación del profesor Martín abarca diferentes tópicos con especial énfasis en la química de nanoestructuras de carbono tales como fullerenos, nanotubos de carbono y grafeno, cables moleculares, y moléculas electroactivas en el contexto de procesos de transferencia electrónica, aplicaciones fotovoltaicas y nanociencia. Ha dirigido 30 tesis doctorales publicado más de 460 artículos en revistas científicas, es coeditor de seis libros y de ocho números especiales en revistas de reconocido prestigio internacional. Ha sido editor general de la revista *Anales de Química* (2000-2005), miembro del comité editorial y asesor internacional de las revistas *Journal of Materials Chemistry* (2000-2006), *Chemical Communications* (2006-2011) y editor regional para Europa de la revista *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*.

Actualmente es miembro del comité editorial de las revistas: *The Journal of Organic Chemistry* y *Accounts of Chemical Research* (ACS), del comité científico internacional de *ChemSusChem*, *ChemPlusChem* y *Chemistry, An Asian Journal* (Wiley-VCH) y miembro del comité asesor de las revistas *Chemical Society Reviews* y *Chemical Communications* (RSC).

El profesor Martín es Fellow of the Royal Society of Chemistry (UK) desde 2006 y es miembro de la Real Academia de Doctores de España. Ha escrito numerosos artículos de opinión en diarios nacionales y en revistas nacionales e internacionales (*El País*, *Angewandte*, *Chemistry World*). Además, ha pronunciado más de 300 conferencias como conferenciante plenario e invitado, destacando las conferencias impartidas en Bürgenstock Conference (2014); conferencia "Paul Sabatier" (Toulouse, 2012); Gordon Conference (2011; 2006); Kyoto Conference (2006).

Nazario Martín ha sido presidente de la Real Sociedad Española de Química de enero 2006 a enero de 2012. Ha recibido el Premio Dupont de la Ciencia correspondiente al año 2007 y ha sido galardonado con la Medalla de oro premio a la investigación de la RSEQ, y con el prestigioso Premio Jaime I de Investigación Básica en 2012. Recientemente, ha recibido el Alexander von Humboldt Award de la Fundación Humboldt y el Richard Smalley Award que otorga la Electrochemical Society (USA). Ha pronunciado la conferencia "EuCheMS Lecture Award" en el ESOC-XVIII, celebrado en Marsella (Francia) en 2013. En 2012 recibió la Advanced Grant del European Research Council (ERC). Recientemente se le ha concedido el Premio Catalán-Sabatier otorgado por la Sociedad Francesa de Química.

## I Premio Nacional del Grupo Especializado de Química Biológica de la RSEQ

Ramón Hurtado Guerrero

**E**l Doctor Ramón Hurtado Guerrero se licenció en Farmacia por la Universidad de Granada. Realizó su tesis doctoral en el Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra del CSIC donde tuvo su primer contacto con el estudio de los procesos catalíticos llevados a cabo por enzimas. Una vez terminada su tesis doctoral, se trasladó a la Universidad de Leeds donde trabajó en aspectos mecanísticos de enzimas dependientes de metal. Posteriormente, en el University College London trabajó, financiado por la compañía llamada Unipath, en la creación de un kit comercial para el diagnóstico de un marcador asociado a la hipertensión. Realizó su última estancia posdoctoral en la Universidad de Dundee.

Es aquí donde aprendió a cristalizar y resolver estructuras de proteínas involucradas en el procesamiento de carbohidratos. Actualmente es investigador del ARAID en el Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos de la Universidad de Zaragoza, en donde desarrolla su investigación con proteínas y en concreto con enzimas que transfieren azúcares a proteínas.



## X Premios CIDETEC a La Excelencia en Electroquímica del Grupo Especializado de Electroquímica de la RSEQ



De izquierda a derecha: el doctor Vicente Montiel Leguey, presidente del Grupo Especializado de Electroquímica de la RSEQ, la doctora Soledad Larrocha, directora de Organización y Personas del IK4-CIDETEC; el doctor Francisco José Vidal Iglesias; la doctora Nuria García-Aráez García del Valle y el doctor Enric Brillas Coso, presidente del jurado evaluador de los premios

El doctor Francisco José Vidal Iglesias y la doctora Nuria García-Aráez García del Valle, galardonados con los X Premios CIDETEC, reciben de la doctora Soledad Larrocha, directora de Organización y Personas del centro tecnológico vasco IK4-CIDETEC, el premio y los diplomas acreditativos, en el seno de la “XXXV Reunión del Grupo especializado de Electroquímica de la RSEQ y I Simposio E3 del Mediterráneo: Electroquímica para la Energía y el Medioambiente” celebrado en Burgos entre el 14 y el 16 de julio.

El doctor Francisco José Vidal Iglesias, miembro del Instituto Universitario de Electroquímica de la Universidad de Alicante, recibió el Premio CIDETEC 2013 en la modalidad de *Investigación Científica en Electroquímica*, dotado con 3.000

euros, trofeo y diploma, por el artículo “Towards More Active And Stable Electrocatalysts for Formic Acid Electrooxidation: Antimony-Decorated Octahedral Platinum Nanoparticles” publicado en *Angewandte Chemistry International Edition*, 52 (2013) 964-967. La doctora Nuria García-Aráez García del Valle, actualmente en la Universidad de Southampton (Reino Unido), recibió el Premio CIDETEC 2013 en la modalidad de *Jóvenes Investigadores en Electroquímica* por la calidad y excelencia de su artículo, dotado con 1.500 euros, trofeo y diploma acreditativo. Acabado el acto la doctora García-Aráez impartió una conferencia

Remitido por: Junta Directiva del Grupo Especializado de Electroquímica de la RSEQ

## Carlos F. Barbas III (1964-2014)

El 24 de junio de 2014 el mundo perdió un científico legendario, nuestro Instituto perdió un preciado colega y todos nosotros un amigo querido. Carlos F. Barbas III, murió después de una larga y heroica batalla contra una forma rara de carcinoma medular de tiroides. Carlos nació el 5 de noviembre de 1964 en Tampa (Florida) y se licenció en el Eckerd College. Obtuvo su doctorado con Chi-Huey Won (entonces en Texas A&M) en 1989 y realizó su *postdoc* con Richard Lerner en Scripps. Carlos fue un auténtico visionario capaz de dominar tanto la química fundamental como la biología contribuyendo con avances revolucionarios en ambas disciplinas.

De forma breve, sus estudios en la interfase de la química, la bioquímica y la biología condujeron a contribuciones pioneras en catálisis, regulación de genes e inmunoterapia basadas en aproximaciones biomiméticas. Estos estudios condujeron a nuevas formas de terapias y vacunas y cambiaron la forma de hacer proteínas terapéuticas y fármacos. Publicó más de 300 artículos, recibió numerosos premios y fue cofundador de varias empresas de éxito (Prolifaron, CovX, Zyngenia). Después de diagnosticársele esta forma agresiva de cáncer en octubre de 2013, Carlos pasó a la acción y junto a su mujer Annica se propusieron luchar contra la enfermedad con todos los recursos posibles. Nunca perdió su espíritu de lucha, su deseo de vivir o su sentido del humor. Incluso en los momentos más oscuros y tristes cuando el dolor era insufrible no se rindió y estuvo dispuesto a bromear. Su espíritu guerrero era inconmensurable y debe servir de inspiración para todos nosotros. Su cruzada frente a esta enfermedad no sólo se hizo en casa y en el hospital sino con su “familia” en Scripps. Los laboratorios de Scripps, de otras instituciones, así como antiguos miembros de su grupo se pusieron en movimiento para usar tratamientos punteros para conquistar el cáncer, algo que Carlos agradeció profundamente. La memoria de Carlos y su legado vivirán en Scripps para siempre.

A Carlos le encantaba contar chistes, gastar bromas a sus amigos, sus fiestas son legendarias, conducir coches



rápidos, el gimnasio y, por encima de todo, pasar tiempo con su familia. Fue completamente leal a sus amigos, alguien a quien contar tus problemas y alguien en quien se podía confiar. Tenía mucho por lo que vivir y vivió su vida con plenitud cuando pudo. Le hubiera gustado que vosotros hicierais lo mismo.

Phil S. Baran  
Department of Chemistry  
The Scripps Research Institute

Add **Aldrich**<sup>™</sup>



## 25mL Sure/Seal<sup>™</sup> from Aldrich

### Maximize your convenience and minimize waste

Aldrich Chemistry now offers many of our premium synthetic reagents in 25 mL Sure/Seal packaging to better accommodate synthesis performed on a research scale. These valuable reagents are provided in a single shot vial designed to prevent degradation that would occur from repeated usage of the material in larger containers.

For a complete listing of available single-shot reagents, visit

[Aldrich.com/25mlsureseal](http://Aldrich.com/25mlsureseal)

To suggest other products we should offer in 25mL Sure/Seal packaging contact: [TMSMKE@sial.com](mailto:TMSMKE@sial.com)

# Your complete solution for your Organometallic synthesis

Aldrich Chemistry is offering all you need for your synthesis, ranging from the latest technologies and innovations in convenient packaging, to classical reagents and accessories.

For a limited period only we are offering attractive pricing on a large selection of classical organometallics reagents and related glass-ware.

#### Product categories included in this offer :

- 10–40% off Boronic Acids, Grignard reagents, Organotin, Organolithium, Organoaluminum and Organosilicon compounds
- 65% off Anhydrous solvents
- 20% off Airsensitive Glassware, Glove bags and Glove boxes

To learn more, visit

[sigma-aldrich.com/organometallics](http://sigma-aldrich.com/organometallics)

The promotion is valid in Europe until June 30, 2014. Remember to quote **HXF** when ordering any of the promoted products.

©2014 Sigma-Aldrich Co. LLC. All rights reserved. SIGMA-ALDRICH and ALDRICH are trademarks of Sigma-Aldrich Co. LLC, registered in the US and other countries. Add Aldrich is a trademark of Sigma-Aldrich Co. LLC. Aldrich brand products are sold by affiliated Sigma-Aldrich distributors. Purchaser must determine the suitability of the product(s) for their particular use. Additional terms and conditions may apply. Please see product information on the Sigma-Aldrich website at [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com) and/or on the reverse side of the invoice or packing slip.