

Péptidos penetrantes celulares: descripción, mecanismos y aplicaciones, Alicia Rioboo, Iván Gallego y Javier Montenegro

Una perspectiva histórica y epistemológica de los estudios de ciencia y género y su uso en el aula de ciencias, Rebeca Martínez-Haya

El misterio de la orden de 10 de mayo de 1941, José Elguero

Entidades colaboradoras



Socios Corporativos

- Sigma Aldrich (Merck)
- Bruker
- Cepsa
- Janssen Cilag
- Feique
- Lilly España

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

Silvia Lacorte Bruguera
Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua, CSIC

Óscar Millet
CIC bioGUNE

Gabriel Pinto
Universidad Politécnica de Madrid

M.^a Carmen Redondo
Colegio Estudio

María C. de la Torre
Instituto de Química Orgánica General, CSIC

Gregori Ujaque
Universitat Autònoma de Barcelona

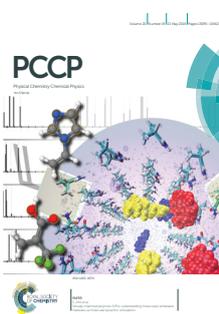
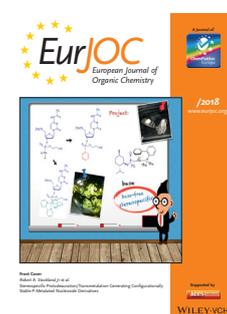
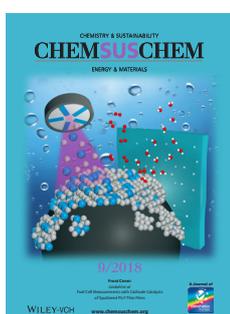
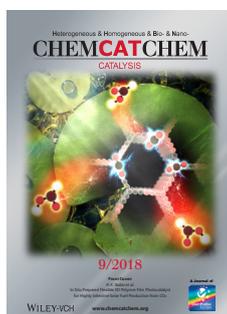
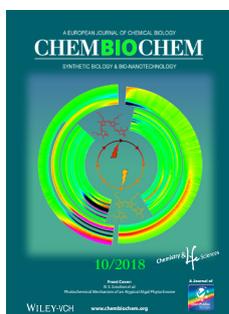
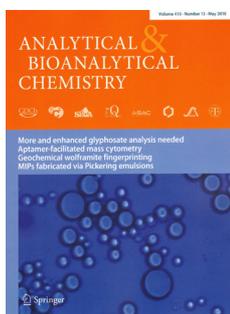
Secretaría Editorial

Patricia Yáñez-Sedeño
Real Sociedad Española de Química
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



Composición y producción:

Moisés Fernández
Edinova Taller Editorial

Editorial	4
<i>Miguel Á. Sierra</i>	
Ensayo	
El misterio de la orden de 10 de mayo de 1941	5
<i>José Elguero</i>	
Investigación Química	
Péptidos penetrantes celulares: descripción, mecanismos y aplicaciones	9
<i>Alicia Riobo, Iván Gallego y Javier Montenegro</i>	
Acidez geométrica y la última publicación de Josep Castells en <i>Anales de Química</i>	22
<i>Ibon Alkorta y José Elguero</i>	
Historia de la Química	
Una perspectiva histórica y epistemológica de los estudios de ciencia y género y su uso en el aula de ciencias	26
<i>Rebeca Martínez-Haya</i>	
Noticias de la RSEQ	32
Actos en Conmemoración del 150 Aniversario de la Tabla periódica	40
Obituario	43
<i>Pedro Molina Buendía</i>	
Reseñas de libros	
<i>Structural Models of Inorganic Crystals: From the Elements to the Compounds</i>	45
<i>Pablo Espinet</i>	
Radicales (muy) libres	
Los colores de los átomos	46
<i>Javier de Mendoza</i>	

Anales de Química está disponible en versión impresa. Para más información, por favor contactar con pyanezs@ucm.es

Hay una escena de la película *Un puente lejano*, en la que el general de las Waffen-SS, Wilhelm Bittrich (interpretado por Maximilian Schell), a la sazón comandante del segundo cuerpo panzer SS en Holanda, mira al cielo y ve oleada tras oleada de aviones aliados pasando sobre él en el inicio de la operación “Market-Garden”. Con furia dice “si tan solo por una vez tuviese ese poder en mis manos...”. Bien, yo ni soy militar ni mucho menos general, ni por supuesto SS, pero cuando leo en *C&En* que Donald Trump ha incrementado de media un 5,25% el presupuesto de todas las agencias científicas de Estados Unidos¹, digo lo mismo que Bittrich “si tan solo pudiese incrementar el presupuesto español de I+D un 5%...”

Volvemos a estar en el momento de las promesas, en los tiempos de la leche y de la miel. Este momento se repite cada cuatro años (más o menos, según sople el aire y las necesidades electorales del gobierno de turno) y es el tiempo en el que menos el cielo nos prometen casi todo. El problema es que casi nunca, en esos discursos llenos de alegría para enfebrecer a las masas (masas que dicho sea de paso miran al que promete con cara de escepticismo cuando no de cachondeo), se promete nada tangible en relación con la ciencia. ¿Alguno de vosotros ha escuchado a nuestros políticos prometer una subida lineal del 5% en el presupuesto de I+D nacional? Yo no.

Seguro que las propuestas de incrementar la inversión en ciencia estarán en los programas políticos de la mayor parte de los partidos que se presenten a las próximas elecciones. Incluso en algunos las propuestas serán hasta razonables. Pero ¿de verdad ha escuchado alguien en medio de un mitin hablar con alegría de la ciencia? O por lo menos, lanzar el orador las soflamas que se usan para alegrar la vida a los pensionistas, trabajadores del metal, estudiantes etc. Sería de verdad algo nuevo y revolucionario en la política de este país. Eso sí que sería ir contra “la casta”.

No es muy difícil saber por qué pasa esto en España. Porque la ciencia no le importa a nadie y los científicos importamos menos todavía. Y eso que en las encuestas la ciencia y los científicos estamos excelentemente valorados. Pero a la hora de establecer prioridades, ¡ay amigos! ¿A quién le importa que en este país se investigue o no? Importa que tengamos todos nuestros aeropuertos, AVEs, centros de exposiciones, universidades, campos de fútbol, pero ciencia, lo que se dice ciencia, va a ser que no.

Y no les falta razón a los políticos. La ciencia no vende. Si os lo planteáis qué importa si publicamos en España un *Nature* o un *Science* (hoy me he levantado optimista) más o menos. A mi desde luego como ciudadano de a pie me daría lo mismo. Y no porque, como nos gusta pensar a muchos de nosotros, los ciudadanos no entienden lo que hacemos. Eso es lo que nos gusta creer. Los ciudadanos tienen muy claro lo que reciben por lo que pagan. Si con mis impuestos se financia un hospital nuevo ¡fantástico! Si es un centro de investigación (salvo en cáncer que eso lo entiende todo el mundo por lo que nos va en ello) lo primero es preguntar para qué vale esto. Y eso es lo que no sabemos o somos incapaces de transmitir a la sociedad ¿Para qué vale lo que hacemos? ¿Para publicar cuatro artículos más que el de enfrente? ¡“Honor and Glory”! Pero, ¿y la repercusión social de la ciencia en España?



Hablo de Trump (y van dos veces) y de su incremento del 5,25% de financiación a la ciencia básica. Y el ciudadano americano lo ve como algo habitual. ¿Será que los yankees son tontos? ¿O será más bien porque tienen *Silicon Valley*, los nuevos cohetes que suben y bajan, y porque, desde siempre, han tenido el orgullo de saber que, con su dinero, no solo tienen las mejores universidades, sino que tienen también los mejores supercomputadores, los mejores aviones, los mejores hospitales (para los que pueden pagarlos, pero los tienen), y cientos de millas de industria que genera millones de puestos de trabajo? No sé, a lo mejor es verdad que los norteamericanos son tontos, pero a los ingleses les pasa lo mismo, será por ser sajones, y a los alemanes también, será por ser godos. O a lo mejor, lo que nos pasa a los españoles es que no nos lo creemos, porque somos incapaces de pensar a largo plazo, y la ciencia es apostar por el futuro. Bien es verdad que aquí tres chamizos echando humo ya son un polígono industrial, cuatro un polo de desarrollo tecnológico e innovación es pelar una manzana antes de comértela. ¿Por qué va a ser la investigación una prioridad en la próximas o en las siguientes elecciones?

Llegó el momento. Vamos a votar otra vez. Gane quién gane, como el león, lo primero que hará será devorar a las crías de su predecesor. Aquí nadie es capaz, ni de planear nada, ni de ponerse de acuerdo para nada (salvo para pegar un buen “pelotazo” que en eso somos expertos), ni de visualizar un horizonte que dure más de tres años. El cuarto hay que pasárselo vendiendo humo para intentar mantenerse en el poder. Y lo que es peor, aquí se satisfacen las peticiones más peregrinas en estos momentos si se grita lo suficientemente fuerte. Lo malo es que, si en este momento nos escuchasen a los científicos, a lo mejor lo que oírían es el canto del cisne.

Estos editoriales pretenden ser apolíticos y lo son, porque las críticas (y las alabanzas que alguna hay también) me llueven desde todos los lados. Pero ¿no es el momento de pedir que se incluya de una vez la ciencia como una prioridad en este país? Los responsables de las campañas son gente próxima a muchos de nosotros (todo el mundo conoce a alguien), y habría que decirles a los que se presentan a las próximas elecciones (me resisto a llamarles políticos) que no solo existimos sino que, sin nosotros, mal futuro tiene este país, si es que tiene alguno.

Y para terminar no he hablado de la *i* pequeña (esa letra tonta que se pone después de la I+D) por que no quiero abusar de vuestra paciencia y por que como decía el marciano del chiste “se me está poniendo una mala leche...”

Gracias por leer.

MIGUEL Á. SIERRA
Editor General de *Anales de Química*

¹ *C&En* 2019, 97 (8), 19 de febrero de 2019.

El misterio de la orden de 10 de mayo de 1941

José Elguero

Cuando alguien lee las cortas biografías de los Académicos Históricos de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, se encuentra con frases como las siguientes “Causó baja como Académico por Orden Ministerial de 10 de mayo de 1941” o “Causó baja como Académico, sin haber tomado posesión de su plaza, por Orden Ministerial

de 10 de mayo de 1941”. De otros se dice “Falleció el 27 de abril de 1943”, “Falleció en México D. F., el 21 de noviembre de 1944” o “Falleció en Ciudad de México, el 1 de agosto de 1945”. Si se tiene curiosidad para seguir la trayectoria de las distintas medallas en la página web de la Academia es fácil construir la siguiente tabla:

Medalla	Nombre	Razón	Sucesor	Electo
1	Enrique Moles Ormella	Causó baja como Académico por Orden Ministerial de 10 de mayo de 1941	Emilio Jimeno Gil	1942
2	Ignacio Bolívar y Urrutia	Falleció en México D.F., el 21 de noviembre de 1944	Luis María Unamuno e Irigoyen	1942
5	Honorato de Castro y Bonel	Causó baja como Académico, sin haber tomado posesión de su plaza, por Orden Ministerial de 10 de mayo de 1941	Wenceslao Benítez e Inglott	1942
10	Enrique Hauser y Neuburger	Falleció el 27 de abril de 1943	Antonio Ríus Miró	1943
15	Emilio Herrera y Linares	Causó baja como Académico por Orden Ministerial de 10 de mayo de 1941	José Antonio de Artigas Sanz	1942
18	Pedro Carrasco Garrorena	Causó baja como Académico por Orden Ministerial de 10 de mayo de 1941	Antonio Torroja y Miret	1943
22	Blas Cabrera y Felipe	Falleció en Ciudad de México, el 1 de agosto de 1945	Juan Antonio Suances Fernández	1943



J. Elguero

Profesor de Investigación
"Ad Honorem"
Instituto de Química Médica, CSIC
C-e: iqmb17@iqm.csic.es

Recibido: 28/01/2019. Aceptado: 31/01/2019.

Fenómenos similares ocurrieron en otras Reales Academias del Instituto de España como prueba un artículo en el diario *ABC* de Camilo José Cela del 20 de enero de 1994.

Este artículo de Cela contiene varias informaciones relevantes: que don Ignacio Bolívar y don Blas Cabrera eran también académicos de la Española; que la RAE tuvo la

elegancia de no proveer las vacantes hasta la muerte de los sancionados (cosa que no hicieron ni la francesa ni la RACEFyN), y que “De la orden ministerial 10-V-41 nada se sabe ni nada se encuentra ni en la Academia ni en el Ministerio”. Buscó don Camilo José la ayuda de nuestro compañero don Alfredo Pérez Rubalcaba sin éxito (véase el final de la página de *ABC*).



JUEVES 20-1 94

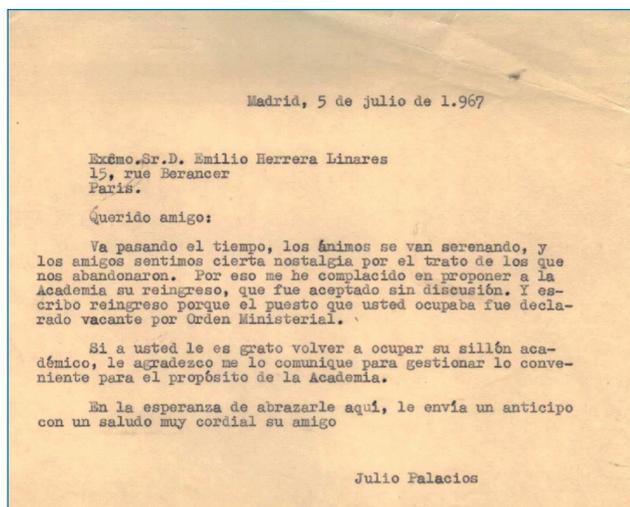
ABC / 17

© 2019 Real Sociedad Española de Química

En 2018, el que esto escribe consultó los archivos de Alcalá de Henares y de Salamanca a propósito de Enrique Moles encontrando muchas cosas tristes pero no la Orden Ministerial de 10 de mayo de 1941.

Hipótesis: dicha Orden nunca existió, solo llamadas telefónicas o visitas personales a los Presidentes de las Reales Academias. En la de Ciencias, a don José Casas Gil.

Años más tarde, siendo Presidente de la RACEFyN, don Julio Palacios escribió a don Emilio Herrera esta carta:



Pero Emilio Herrera falleció en Ginebra el 13 de septiembre de 1967.

Ya es hora de restituir el honor de tan grandes científicos tan injustamente cesados.

Nota añadida el 31 de enero de 2019

En el día de ayer tuvo lugar en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales un emotivo Acto presidido por la Vicepresidenta del Gobierno “**ACTO DE DESAGRAVIO A LOS ACADÉMICOS REPRESALIADOS POR LA DICTADURA**”.

Gracias al profesor Javier López Facal del CSIC he tenido acceso a las cartas dirigidas a los Directores de las Reales Academias de Ciencias Morales y Políticas y de Bellas Artes de San Fernando por el Director General de Bellas Artes del Ministerio de Educación, algunas de ellas de 10 de mayo de 1941. En todas se dice que es en aplicación de la Orden del 20 de marzo de 1941. Eso explicaría porque no se encuentra la orden de 10 de mayo. Habría que encontrar la de 20 de marzo aunque quizás se trate de la tristemente famosa “Ley para la seguridad del Estado” firmada por Franco el 29 de marzo de 1941.

Catedráticos depurados de la Universidad de Madrid:

Honorato de Castro y Bonel, Pedro Carrasco Garrorena, Blas Cabrera y Felipe, Enrique Moles Ormella.

Pequeñas reseñas de los académicos cesados insistiendo en los homenajes póstumos.

Medalla n.º 1. Don Enrique Moles Ormella (Barcelona, 1883-Madrid, 1953). El único químico y además uno de los más distinguidos en la democracia. Un Instituto de Química Organometálica en Oviedo, un Premio Nacional de Investigación, llevan su nombre. Tiene un aula en la Facultad de Farmacia y una Biblioteca en la Facultad de Ciencias Químicas, ambas de la Universidad Complutense.

Medalla n.º 2. Don Ignacio Bolívar y Urrutia (Madrid, 1850-México 1944). Tiene calles en Chile y en México pero no en España.

Medalla n.º 5. Don Honorato de Castro y Bonel (Borja, 1885-México, 1962). La biblioteca pública de Borja lleva su nombre.

Medalla n.º 10. Don Enrique Hauser y Neuburger (Gibraltar, 1866-París, 1943). Presidente de la Real Sociedad Española de Física y Química. Fecha estimada de su fallecimiento, 27 de abril de 1943, mal momento para ser judío en la Francia ocupada.

Medalla n.º 15. Don Emilio Herrera y Linares (Granada, 1879-Ginebra, 1967). Avenida del Ingeniero Emilio Herrera (28050 Madrid), calle Emilio Herrera Linares (Guadalajara). Homenaje de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería Aeronáutica y del Espacio (14 de noviembre de 2017), la Universidad de Granada inauguró una estatua a Emilio Herrera el 13 de septiembre de 2018.

Medalla n.º 18. Don Pedro Carrasco Garrorena (Badajoz, 1883-México, 1966). Fue director del Observatorio Astronómico de Madrid. Tiene calle en México; en Badajoz hay una calle “Hermanos Carrasco Garrorena”.

Medalla n.º 22. Don Blas Cabrera y Felipe (Arrecife de Lanzarote, 1878-México, 1945). Presidente de la Real Sociedad Española de Física y Química. Tiene un IES en Canarias. Calles Blas Cabrera (Madrid, Boadilla del Monte, Alcalá de Henares, Santander, Valladolid, Lanzarote, México), paseo Blas Cabrera Felipe (Las Palmas de Gran Canaria).

BIBLIOGRAFÍA

Anales de Química:

Joaquim Sales, Agustí Nieto-Galan, Enrique Moles (1883-1953): Esplendor y represión de la ciencia en España, *An. Quim.* **2014**, 110(2), 39-48.

Gabriel Pinto, José M. Hernández, Manuela Martín, M. Teresa Martín, La reunión de la Asociación Internacional de Sociedades Químicas celebrada en Bruselas en 1913 (sobre Enrique Hauser), *An. Quim.* **2014**, *110(1)*, 152-161.

Otras fuentes:

- A. Pérez-Vitoria, *Enrique Moles, la vida y la obra de un químico español* (con un comentario de José Elguero Bertolini, Presidente del CSIC). Editorial CSIC, **1985**.
- A. Gomis Blanco, *Ignacio Bolívar y las ciencias naturales en España*, Estudios sobre la ciencia, Editorial CSIC, **1988**.
- E. Atienza, *El general Herrera. Aeronáutica, milicia y política en la España contemporánea*, AENA, Madrid, **1994**.
- F. Giral, *Ciencia española en el exilio: 1939-1989: el exilio de los científicos españoles* (trata de Honorato Castro), Editorial Anthropos, **1994**.
- F. González de Posada, *Blas Cabrera: Físico español, lanzaroteño ilustre*, Amigos de la cultura científica, **1994**.
- C. Cabrera Navarro, N. Cabrera Sánchez-Real, F. González de Posada, A. González Redondo, F. A. González-Redondo, D. Trujillo Jacinto del Castillo, *Blas Cabrera: Vida y obra de un científico*, Amigos de la cultura científica, **1994**.
- O. Puche Riart, "El ingeniero e inventor Enrique Hauser y Neuburger (1866-1938): Apuntes biográficos", *Llull* **2002**, *25*, 795-812.
- Real Academia Nacional de Farmacia, *Homenaje a las grandes figuras de la Ciencias Farmacéuticas: Obdulio Fernández y Enrique Moles*, **2006**.
- F. A. González Redondo, M. Á. Villanueva Valdés, R. E. Fernández Terán, "El compromiso de un científico con la sociedad. Blas Cabrera y los problemas de la educación superior en España, 1919-1931". *Hist. Educ.* **2006**, *25*, 493-518.
- E. Piña, "El profesor Pedro Carrasco Garrorena", *Rev. Mex. Fis.* **2008**, *54(2)*, 226-233.
- P. Bosch Giral, *Protagonistas de la Química en España: Los orígenes de la catálisis* (trata de Honorato Castro), Editorial CSIC, **2010**.
- J. M. Sánchez Ron, *El mundo científico de Blas Cabrera*, **2013**.
- M. Toural Quiroga, *Enrique Hauser, un sabio olvidado*. *Protagonistas de la Química en España: Los orígenes de la catálisis*, Editorial CSIC, **2010**.
- M. A. Puig-Samper Mulero, "Ignacio Bolívar Urrutia. Patriarca de la Ciencias Naturales en España y fundador de la revista Ciencia en México", discurso leído ante la Academia Mexicana de Ciencias, Ciudad de México, Facultad de Ciencias de la UNAM, **2016**.

Submit to your society's journals
www.chempubsoc.eu

Péptidos penetrantes celulares: descripción, mecanismo y aplicaciones*

Alicia Rioboo, Iván Gallego y Javier Montenegro

Resumen: La membrana plasmática protege a la célula de la entrada de moléculas bioactivas hidrofílicas como el ADN, proteínas, anticuerpos, etc. Los péptidos penetrantes en células (CPPs) son péptidos cortos, normalmente con carga positiva, que pueden atravesar las membranas celulares y liberar una gran variedad de cargos en su interior. Los CPPs pueden usarse para la entrega intracelular de nucleótidos, polímeros, nanopartículas, liposomas, péptidos y proteínas. Sin embargo, todavía presentan limitaciones de selectividad, escape endosomal y citotoxicidad. Por ello, resulta fundamental continuar estudiando los CPPs para el tratamiento de enfermedades con los agentes terapéuticos de nueva generación.

Palabras clave: Péptidos penetrantes de células (CPPs), química biológica, química supramolecular.

Abstract: The plasma membrane protects the cell from the entry of bioactive hydrophilic macromolecules such as DNA, proteins, antibiotics, etc. Cell penetrating peptides (CPPs) are small peptides (< 20 amino acids), commonly positively charged, which can cross the cell membrane and deliver different cargos. CPPs can be used for the intracellular delivery of different macromolecules such as nucleotides, polymers, nanoparticles, liposomes and proteins. However, CPPs still present limitations related with cell selectivity, endosomal escape and cytotoxicity. It is thus essential to continue the study of CPPs for the delivery and the treatment of diseases with the next generation of therapeutic agents.

Keywords: Cell penetrating peptides (CPPs), chemical biology, supramolecular chemistry.

* Este trabajo está dedicado a la memoria del profesor Roger Tsien (1952-2016), premio Nobel de Química de 2008 por sus trabajos en el campo de las proteínas fluorescentes (Lippard S. J., *Science*, **2016**, 354, 41). Por ser la fuente de inspiración de químicos y científicos de generaciones y generaciones por venir. *The flame that burns twice as bright burns half as long.* Lao-Tzu.

INTRODUCCIÓN

Muchos de los compuestos biológicamente activos necesitan ser liberados en el interior celular para ejercer su acción terapéutica en el citoplasma, en el núcleo o en otros orgánulos específicos. Sin embargo, la membrana plasmática actúa como una barrera hidrofóbica que impide el paso de las macromoléculas exógenas como moléculas de gran peso molecular, moléculas polares o cargadas.^[1] Por este motivo, los prometedores agentes terapéuticos de nueva generación como los ácidos nucleicos, las proteínas y los anticuerpos, no pueden en muchos casos alcanzar su diana intracelular.^[2,3] En 1988 los hallazgos de Green, Loewenstein, Frankel y Pabo documentaron de manera in-

dependiente que la proteína TAT del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), a diferencia de la mayoría de proteínas, internalizaba eficientemente en el interior celular cuando se añadía al medio de cultivo y se localizaba en el núcleo.^[4,5] La proteína TAT es un factor de activación de la transcripción constituido por 86 aminoácidos.^[5] Dicha proteína contiene regiones hélice α con características anfipáticas (TAT₃₈₋₄₉, con el motivo RKGLGI) y un dominio de aminoácidos básicos (TAT₄₉₋₅₇) que se encuentra desestructurado por la repulsión entre las cargas positivas. En 1997 B. Lebleu, durante el estudio del anómalo comportamiento de TAT-VIH, supuso que la región anfipática hélice α era la responsable de la captación celular.

Sin embargo, posteriormente se descubrió que esta secuencia no era responsable de la internalización celular. La función con características penetrantes pertenecía al dominio catiónico adyacente, lo que se denominó péptido TAT (TAT₄₉₋₅₇, RKRRQR).^[6] Cualquier cambio en la secuencia de TAT₄₉₋₅₇ producía una reducción de su capacidad para atravesar la membrana plasmática. Por lo tanto, la capacidad de penetración a través de la membrana se asignó a pequeñas secuencias peptídicas altamente ricas en residuos básicos catiónicos. Estas secuencias se denominaron Dominios de Transducción de Proteínas (PTDs) o Péptidos Penetrantes de Células (CPPs).^[6] Estas propiedades de translocación también fueron encontradas en el homeodominio de Antennapedia, descubierta por primera vez en *Drosophila* por A. Prochiantz en 1994.^[7] Las homeoproteínas son una clase de factores de transcripción que se unen al ADN a través de secuencias



A. Rioboo^[a, b]

I. Gallego^[a, b]

J. Montenegro^[a]

^[a] Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela (España).

^[b] Ambos autores contribuyeron de forma equitativa a este trabajo.

C-e: javier.montenegro@usc.es

Recibido: 02/11/2018. Aceptado: 17/02/2019.

específicas de 60 aminoácidos denominados homeodominios y que están estructurados en tres hélices α .^[3] La tercera hélice del homeodominio Antennapedia era la responsable del proceso de translocación. Esta mínima secuencia penetrante que corresponde con los residuos comprendidos entre 43-58 de Antennapedia se denominó Penetratina (RQIKIWFQNRRMKWKK).^[7,8] En 1997, estas características penetrantes también fueron encontradas en la proteína estructural VP22 (NAATATRGRSAASRPTQRPRAPARSASRPRRPVQ) del virus del herpes (HSV-1).^[9]

Estos descubrimientos iniciales que demostraban el potencial de los CPPs, provocaron la aparición de numerosos trabajos en los cuales se describían diferentes secuencias peptídicas penetrantes unidas a diferentes cargos moleculares para su internalización celular.^[10] Además, estos hallazgos permitieron el uso de este conocimiento para expandir este nuevo y prometedor campo con el estudio de numerosas estructuras con propiedades penetrantes y desarrollar al máximo el alcance de esta

nueva estrategia de transporte y liberación. En la Figura 1 se detalla la evolución temporal de las diferentes secuencias de péptidos penetrantes hasta la fecha. Después de los descubrimientos iniciales desarrollados por diferentes grupos de biología y bioquímica, varios grupos químicos comenzaron a explorar e investigar las diferentes características moleculares que gobernaban el comportamiento de los CPPs. El grupo del profesor P. Wender estudió las características de TAT₄₉₋₅₇ involucradas en el paso a través de la membrana. Para ello intercambiaba cada uno de los aminoácidos de TAT por una alanina y demostró que todas las sustituciones disminuían la internalización a excepción del intercambio de la glutamina.^[2]

Estudios pioneros llevados a cabo por la doctora Naomi Sakai y el profesor Stefan Matile demostraron la gran importancia del intercambio de contraiones de los aminoácidos *positivos* de arginina y las membranas *negativas* de las células. Los grupos guanidinio de las argininas se encuentran protonados a pH fisiológico, por lo que adquieren

© 2019 Real Sociedad Española de Química

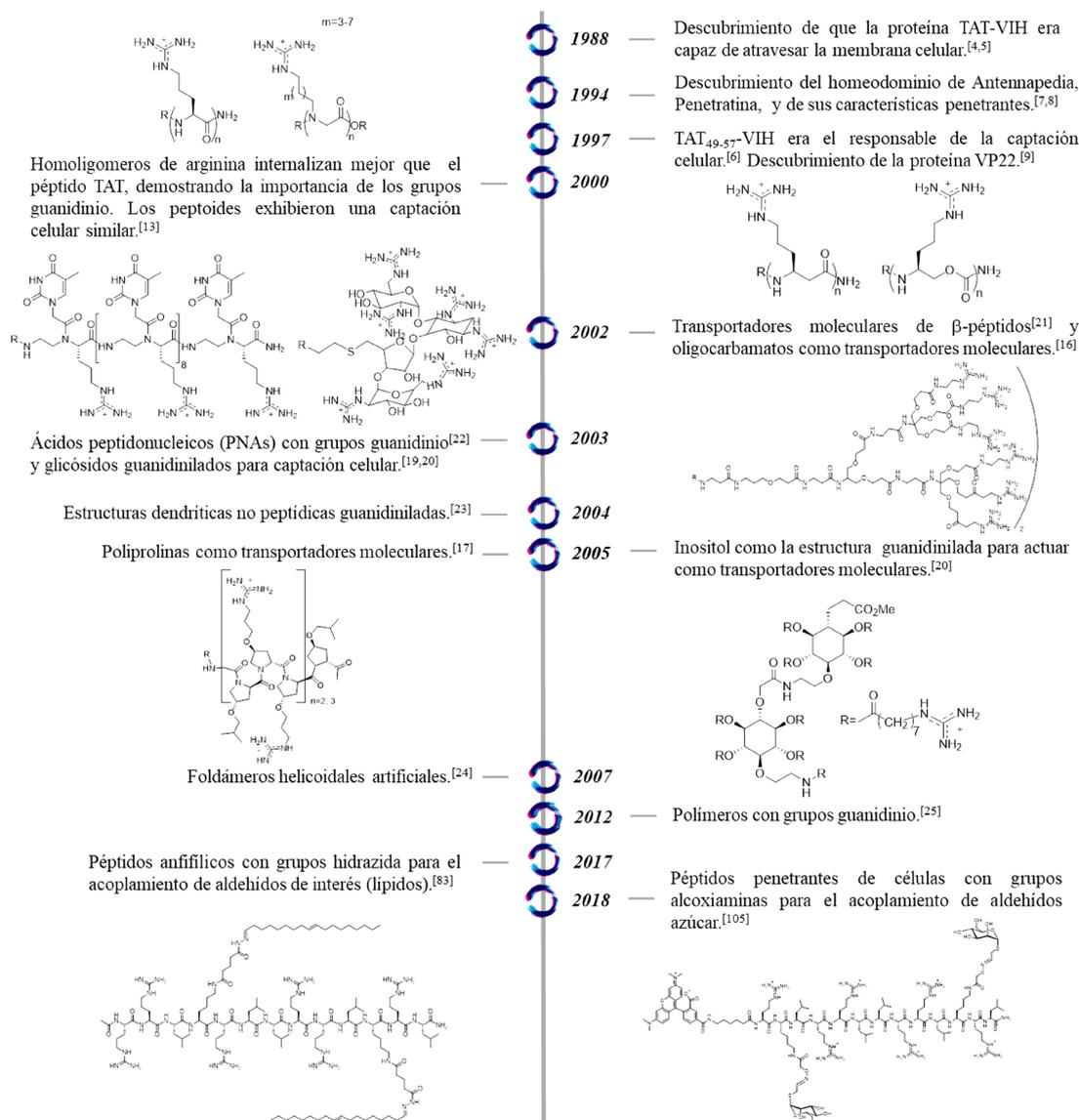


Figura 1. Representación de la línea del tiempo del desarrollo de diferentes transportadores moleculares con estructuras ricas en grupos guanidinio

carga positiva y se repelen entre sí. Como no consiguen desprotonarse parcialmente, dado su elevado valor de pKa (~ 12.5) y para poder minimizar las repulsiones electrostáticas, su única alternativa es la unirse a los aniones presentes en el medio que los rodea. De este modo, pueden unirse a diversos contraiones e intercambiarlos. Cuando este anión es hidrofóbico, como, por ejemplo, un lípido aniónico, el complejo electrostático formado adquiere un carácter anfifílico (hidrofílico e hidrofóbico simultáneamente) lo que favorece enormemente el proceso de translocación de membrana e internalización celular.^[11,12] Esta necesidad de complejarse con contraiones cargados negativamente a pH fisiológico maximiza la interacción electrostática de las oligoargininas con los componentes aniónicos de la membrana celular y es responsable del anclaje y posterior translocación de los CPPS a través de la membrana celular.

Posteriormente, el grupo del profesor Wender estudió cómo los homoligómeros de lisina eran menos efectivos que TAT₄₉₋₅₇, y, sin embargo, los de arginina eran mucho más efectivos.^[13] Propusieron así que esta diferencia se debía a que los grupos guanidinio de las argininas, en contraste con los grupos amonio de las lisinas, podían formar enlaces de hidrógeno bidentados con la superficie aniónica de los grupos fosfato de la membrana lipídica como proceso inicial de la entrada celular.^[14] Basándonos en el modelo de Matile,^[11,12] las oligolisinas, con un pKa de ~ 9.7 , sí que podrían desprotonarse parcialmente a pH fisiológico para minimizar las repulsiones electrostáticas y por lo tanto perderían la carga positiva responsable de la interacción con los contraiones negativos presentes en la membrana plasmática. Además, dichas interacciones también pueden ocurrir con ácidos carboxílicos y los sulfonatos presentes en la membrana (Figura 2). Estas aportaciones permitieron el desarrollo de poliargininas sintéticas (R)_n (n = 6–12), lo que a día de hoy se emplea como CPPs de referencia y los cuales internalizan en el interior celular más eficientemente que otros homopolímeros policationicos.^[15]

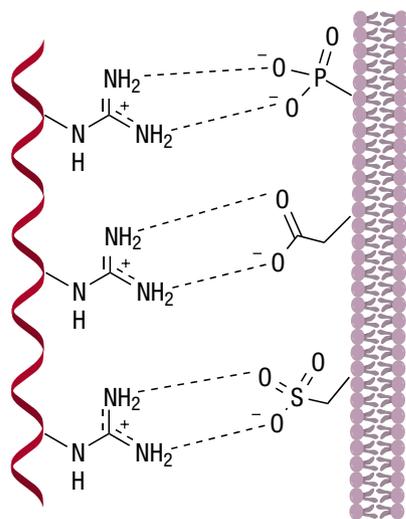


Figura 2. Representación de los enlaces de hidrógeno bidentados entre los grupos guanidinio de las argininas y, de arriba abajo, los grupos aniónicos presentes en las membranas lipídicas (grupos fosfato, carboxilato y sulfonato)

El intercambio en TAT₄₉₋₅₇ de los L-aminoácidos por los D-aminoácidos y la inversión del orden demostró que las propiedades penetrantes se mantenían a pesar de los cambios estereo y regio-químicos.^[13] Estos estudios pusieron de manifiesto que el esqueleto peptídico no era absolutamente necesario para la función penetrante. Por este motivo, se sintetizaron diferentes peptoides (péptidos en los cuales las cadenas laterales se encuentran unidas al átomo de nitrógeno del esqueleto peptídico) con cadenas laterales de grupos guanidinio exhibiendo una captación similar a las oligoargininas.^[13] También se prepararon estructuras más espaciadas entre el peptoide y los grupos guanidinio, mejorando así la captación celular y sugiriendo que la flexibilidad es beneficiosa en las propiedades de translocación, aunque en este caso es posible que el aumento de la hidrofobicidad debido a los espaciadores también tuviese una repercusión en la capacidad de transporte del péptido penetrante.^[13] Posteriores estudios exploraron el cambio de la amida de los péptidos y peptoides por grupos carbamato, exhibiendo una internalización igual de eficiente.^[16] La translocación celular de estos carbamatos, así como otros transportadores ricos en grupos guanidinio pero con una estructura no natural (β -TAT₄₉₋₅₇, β -poli-Arg o D-TAT₄₉₋₅₇), demostraron que el esqueleto peptídico de los transportadores actuaba como un mero soporte donde se disponían los grupos cationicos. Sin embargo, se demostró que el esqueleto peptídico puede jugar un papel muy importante al determinar la disposición y ordenamiento de los grupos cationicos, lo que supone consecuencias importantes para la internalización celular.^[17,18] Resultó así muy interesante, dentro de los transportadores moleculares, el diseño estructural introducido por Giralt,^[19] de poliprolinas con conformación helicoidal II, a las cuales se les incorporaron grupos hidrofóbicos y cationicos (grupos amino y guanidinio) y que mostraron una mejor y más eficiente captación celular cuando presentaban los grupos guanidinio alineados en su estructura.^[20] Otro caso es el de hélices de oligoalaninas, las cuales facilitan el estudio de las capacidades penetrantes en función de la distribución topológica tridimensional de los aminoácidos.^[21] Además se sintetizaron glicósidos guanidilados de varios derivados de productos naturales como Tobramycin y Neomycin B, los cuales exhibieron una eficacia de translocación a través de la membrana excepcional y que compartía similares mecanismos de captación que los péptidos de poliarginina.^[22,23] Además también diferentes β -péptidos,^[24] ácidos nucleicos (PNAs),^[25] estructuras dendríticas no peptídicas guanidiladas,^[26] foldámeros helicoidales artificiales^[27] o polímeros^[28] mostraron una eficiencia en la internalización similar a TAT₄₉₋₅₇.

CLASIFICACIÓN

A día de hoy, el nombre de CPPs designa una gran superfamilia de péptidos que difieren en su longitud, carga, hidrofobicidad, flexibilidad y solubilidad. La alta diversidad natural de los CPPs tanto en sus propiedades físico-químicas como biológicas ha complicado la elaboración de una definición exacta para los CPPs y también de una clasificación precisa dependiente de sus características estructurales.

En diferentes revisiones en la bibliografía se han realizado detalladas taxonomías de las diferentes clases de péptidos penetrantes.^[10, 29-31] Según su **origen y naturaleza**, los CPPs se pueden clasificar según sean péptidos naturales (derivados de proteínas) o péptidos sintéticos (con aminoácidos artificiales). Dentro de esta clasificación es fundamental distinguir a los CPPs quimeras, fusión de dos péptidos diferentes, los cuales podrían considerarse como un punto intermedio desde los péptidos naturales a los puramente sintéticos o artificiales. En la Tabla 1 se muestra un resumen de estas y otras secuencias peptídicas con capacidad penetrante. La clasificación de los CPPs como naturales, quiméricos o sintéticos es una de las más utilizadas. Sin embargo, todavía resulta complicado relacionar la estructura y secuencia de los CPPs con su capacidad de internalización y localización intracelular.

Tabla 1. Selección de los Péptidos penetrantes en Células más representativos clasificados según su origen o naturaleza. Natural (N), quimérico (Q) y sintético (S)

SECUENCIA	NOMBRE	TIPO	REF.
Catiónicos			
RKKRRQRRR	pTAT ₄₉₋₅₇	N	[4,5,6]
RQIKIWFQNRRMKWKK	Penetratina	N	[7]
(R) _n ; n = 6–12	Poliarginina	S	[15]
LLIILRRIRKQAHASK	pVEC	N	[32]
RVIRVWFQNKRCCKDKK	Islet-1	N	[33]
SQIKIWFQNKRAIKK	Engrailed-2	N	[34]
Anfipáticos			
KETWWETWWTEWSQPKK-KRKV	Pep-1	Q	[35]
GALFLGFLGAAGSTMGA	MPG	Q	[36]
GWTLSNAGYLLGKINLKA-LAALAKKIL	Transportan	Q	[37]
GLWRALWRLRLSLWRL-WRA	CADY	S	[38]
KLALKALKALKALKLA	MAP (modelo de CPP anfipático)	S	[39]
NAATATGRSAASRPTQRPRAPAR-SASRPRRPVQ	VP22	N	[9]
(vXLPPP) _n	Péptidos ricos en prolinas	N	[40-43]
Hidrofóbicos			
AAVLLPVLLAAP	K-FGF	N	[44]
Aniónicos			
LKTLTETLKELTKLTEL	MAP12	S	[45]

Según sus **propiedades físico-químicas**, los CPPs pueden clasificarse en función de su carga o hidrofobicidad. Esta división se realiza en catiónicos, anfipáticos (presentan dos caras, una cara hidrofílica o cargada, y una región hidrofóbica) y finalmente hidrofóbicos.^[46] Algunos péptidos aniónicos contribuyen raramente al aumento de la familia de los CPPs.^[47] Sin embargo, continuamente siguen surgiendo péptidos penetrantes de nueva generación con características mejoradas fruto de recientes esfuerzos investigadores.^[29,47,48]

MECANISMOS DE TRANSLOCACIÓN

Los mecanismos de transporte se clasifican en transporte pasivo y transporte activo.^[49,50] El **transporte pasivo o independiente de energía** hace referencia al movimiento de sustancias o moléculas sin la necesidad de un aporte extra de energía, por lo que tan solo puede llevarse a cabo en el sentido favorecido por un gradiente de concentración o carga. Las cuatro clases principales de transporte pasivo son filtración, ósmosis, difusión simple y difusión facilitada (mediada por proteínas de membrana especiales). En este tipo de transporte, el intercambio de contraiones llevado a cabo por los grupos guanidinio de los residuos de arginina juega un papel muy importante. De este modo, permite al péptido adquirir un carácter hidrofílico o hidrofóbico según sus necesidades hasta alcanzar el interior celular.^[11] El **transporte activo o dependiente de energía celular** tiene lugar en contra de un gradiente de concentración o electroquímico motivo por el cual necesita la energía de las células. Una de las más importantes es la bomba de Na⁺/K⁺ la cual utiliza la energía celular en forma de ATP (Adenosín trifosfato). Especial mención requiere la endocitosis, otro de los mecanismos responsables de la internalización celular. La endocitosis incluye la fagocitosis y la pinocitosis, y es un proceso que utilizan las células para la internalización de solutos y fluidos del medio extracelular. Así, la endocitosis es el proceso de la ingestión celular con la cual la membrana plasmática se pliega hacia el interior para aportar diferentes sustancias a la célula. La fagocitosis se lleva a cabo en células especializadas (macrófagos y neutrófilos) utilizada para la internalización de grandes partículas. En cambio la pinocitosis tiene lugar en todo tipo de células para la absorción de material extracelular, líquido con posibles moléculas disueltas. La pinocitosis puede clasificarse en varios tipos de vías: macropinocitosis (tipo de pinocitosis que se caracteriza por la formación de grandes extensiones de la membrana plasmática), endocitosis mediada por clatrina o endocitosis mediada por caveolina.^[1,51]

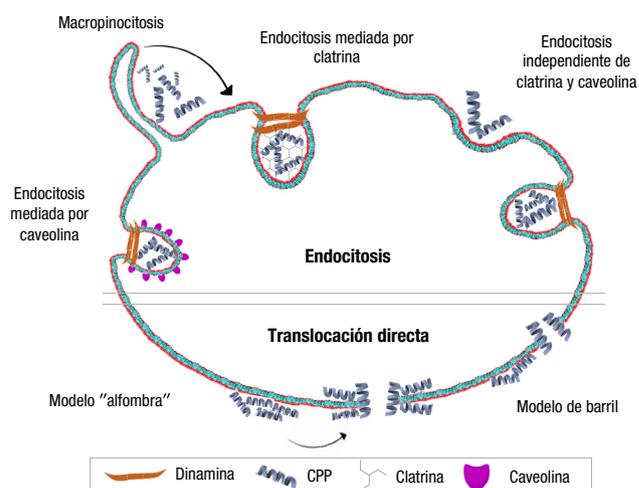


Figura 3. Posibles mecanismos de internalización celular

Existe un gran interés en comprender las reglas generales que regulan la captación de los péptidos penetrantes en células como por ejemplo los efectos de la longitud del péptido o las propiedades químicas. Es conocido que pequeñas diferencias estructurales causan considerables diferencias en los mecanismos de internalización y localización celular de los CPPs.^[46] Por ello, numerosas investigaciones se han llevado a cabo para dilucidar el mecanismo de internalización de los CPPs y, sin embargo, los detalles moleculares responsables de los diferentes métodos de translocación al interior celular todavía son fuente de controversia.^[11] Inicialmente se pensó que la internalización de péptidos ricos en residuos de arginina como TAT₄₉₋₅₇ o las poliargininas parecían atravesar la membrana plasmática mediante mecanismos independientes de energía que no requerían un camino de internalización endocítico.^[6] Posteriores investigaciones esclarecieron un posible artefacto debido al análisis de la internalización de los CPPs tras la fijación de las células.^[52] Este proceso de fijación causaba rupturas y perturbaciones en las membranas afectando a la absorción de los péptidos de la superficie de la membrana plasmática o los cargados en endosomas, dando lugar a una difusión en el citosol e incluso una localización nuclear.^[52-54] A partir de entonces todos los estudios se realizaron en célula viva y sin fijación, encontrando predominantemente estructuras punteadas.^[52] Además, cuando las células fueron tratadas con los CPPs a 4°C (condiciones de inhibición del mecanismo de endocitosis) se observó una disminución de la internalización con ausencia de las estructuras punteadas.^[53] Estos resultados sugieren un camino endocítico como mecanismo de captación de estos péptidos. Además se han sugerido la contribución de una gran variedad de mecanismos de endocitosis, incluyendo el mediado por clatrina,^[53] caveolina^[55] o la macropinocitosis,^[56-59] siendo esta última ruta una de las principales de los CPPs catiónicos.

El grupo de investigación del profesor S. F. Dowdy descubrió la importancia de la macropinocitosis en la captación celular de proteínas mediada por TAT.^[59] También demostraron que la internalización era inhibida por inhibidores como Amilorida (un intercambiador Na⁺/H⁺, el

cual ha sido documentado como inhibidor de la macropinocitosis), publicada también para la inhibición de R8.^[59] Estos resultados sugieren que la macropinocitosis juega el rol más importante en la captación endocítica de péptidos ricos en residuos de arginina y sus derivados.^[60] El profesor Shiroh Futaki en Kyoto también observó, a una concentración determinada, una internalización difusa y localización en el citoplasma y núcleo de péptidos ricos en argininas a 4°C aunque con menos eficacia que a 37°C en células vivas sin fijación. Esto sugiere que a pesar de que el camino mayoritario de internalización suele ser endocitosis es posible que una fracción de péptido pueda acceder al citosol con ausencia del mecanismo endocítico.^[54,60]

En cuanto a la Penetratina, aunque se trata de un péptido básico, presenta una estructura anfifílica con un triptófano fundamental para su internalización.^[7] Por esta razón se pensó que los péptidos policatiónicos presentaban un mecanismo de captación diferente a lo que ocurriría con la Penetratina.^[61] Además, el uso de inhibidores de la macropinocitosis, análogos de Amilorida, mostró inhibición en la translocación de péptidos R8 y TAT 10 μM sin encontrarse esta inhibición en la captación de Penetratina 10 μM. Sin embargo, sí se observó inhibición cuando las células fueron tratadas con 50 μM de Penetratina.^[54] Estos resultados sugirieron no solo diferentes mecanismos de captación entre péptidos policatiónicos y Penetratina, sino también que el mismo CPP podría usar más de un mecanismo de internalización dependiendo de condiciones como por ejemplo la concentración. Esto ocurre especialmente con péptidos anfipáticos los cuales tienden a interactuar con los lípidos y adoptar una estructura secundaria con la membrana, lo que modifica la integridad de la bicapa lipídica.

En los mecanismos de internalización de los CPPs es imprescindible mencionar el papel fundamental de los proteoglicanos, en concreto los que contienen Heparán sulfato (HSPG).^[63,64] Los proteoglicanos son una clase especial de glicoproteínas, formadas por un núcleo proteico unido covalentemente a un tipo especial de polisacáridos, los glucosaminoglicanos, que presentan la peculiaridad de encontrarse cargados negativamente bajo condiciones fisiológicas, debido a la presencia de grupos sulfato. Las interacciones electrostáticas entre los CPPs y estas proteínas aniónicas de membrana facilitan su acumulación sobre la superficie celular, desencadenando posteriormente diferentes mecanismos de entrada dependiendo del CPP. Por ello, la deficiencia de HSPG en algunas líneas celulares (por ejemplo, CHO) provoca una disminución de la internalización de los CPPs. Se observó como los proteoglicanos eran indispensables para la reorganización de actina y la captación por macropinocitosis.^[57] Como uno de los hallazgos más recientes en cuanto a los mecanismos de internalización de los CPPs, cabe destacar el descubrimiento por parte del grupo de investigación del profesor Futaki del receptor Syndecan-4, el cual favorece la internalización de R8 a través de un mecanismo de macropinocitosis.^[65] Aunque es difícil establecer un esquema general del mecanismo de captación de los CPPs y estos todavía siguen siendo discutidos, existe un consenso general en el que el primer contacto entre CPPs y la superficie celular tiene lugar a través de las interacciones electrostáticas con los

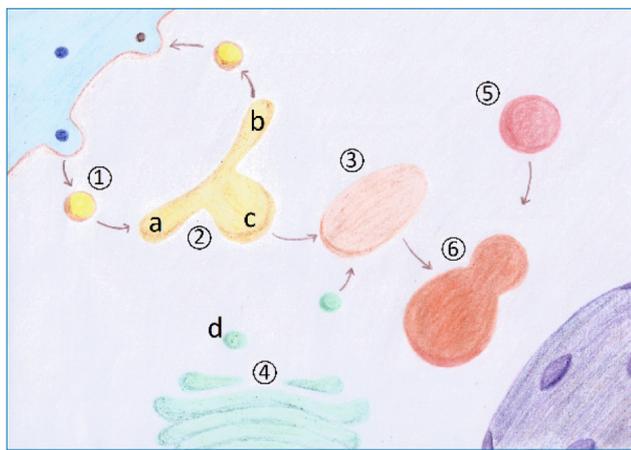


Figura 4. Representación gráfica del proceso de maduración de los endosomas. 1. Vesículas endocíticas. 2. Endosoma temprano, con sus regiones de: (a) recepción de vesículas, (b) reciclaje y (c) vacuolar. 3. Endosoma tardío. 4. Aparato de Golgi, que envía vesículas e hidrolasas ácidas (d) al endosoma tardío. 5. Lisosoma. 6. Endolisosoma.^[62]

proteoglicanos, y que posteriormente el camino de captación celular depende de varios parámetros incluyendo: la naturaleza y estructura secundaria de los CPPs, su habilidad para interactuar con la superficie celular y los componentes lipídicos de la membrana, la naturaleza, el tipo y la concentración activa del cargo y el tipo de célula y composición de la membrana.

ESCAPE ENDOSOMAL

Además de la difícil tarea de atravesar la membrana plasmática, los CPPs cuentan con otra importante barrera para poder entregar con éxito en el interior celular el cargo correspondiente: escapar de los endosomas. Los endosomas son orgánulos celulares que procesan moléculas internalizadas desde el exterior celular. Como ya se ha comentado, la endocitosis es una de las principales rutas de internalización celular que siguen los CPPs y, por ello, es importante conocer sus características biológicas para poder entender cómo abordar el reto del escape endosomal. Los endosomas sufren importantes transformaciones desde su creación en las membranas plasmáticas hasta su fusión con los lisosomas. En cada etapa cuentan con funciones y propiedades claramente diferenciadas que permiten hablar de una ruta de maduración bien definida. Dicho proceso se inicia con el nacimiento de los endosomas tempranos. Estos endosomas están presentes en la periferia celular y son los encargados de recibir los fluidos y moléculas procedentes de vesículas endocíticas. Se caracterizan por tener un pH entre 6.8 y 6.1 y por su baja concentración de Ca^{2+} . Además de una zona encargada de recibir las vesículas, dichos endosomas cuentan con otras regiones como la de reciclaje (que devuelve las vesículas a la membrana) o la vacuolar. Son precisamente los dominios vacuolares los que, al madurar, se transforman en endosomas tardíos. Estos nuevos endosomas son más grandes, ovalados, tienen una superficie con alta carga negativa y un pH de entre 6.0 y 4.8, bastante más ácido que el de los endosomas tempranos. Por otra parte, ya no se encuentran tan cerca de la membrana, ya que los endosomas al madurar ganan movilidad y avanzan hacia el núcleo celular.^[62] Los endosomas tardíos continúan recibiendo vesículas e hidrolasas ácidas desde el aparato de Golgi hasta que, finalmente, acaban fusionándose con los lisosomas y formando los endolisosomas. Los lisosomas son orgánulos con un pH muy bajo (sobre 4.5) y muy ricos en enzimas cuya función es degradar el material que reciben para, posteriormente, ser expulsado de nuevo al exterior celular.^[62] En la Figura 4 se muestra un esquema con los diferentes pasos y procesos que ocurren a lo largo de la maduración del endosoma. Analizado este proceso de transformación de los endosomas es fácil entender que si los fármacos que realizan su función en el citosol o en el núcleo de las células, no consiguen escapar del endosoma antes de que este se fusione con los lisosomas, están condenadas a degradarse y a no poder llevar a cabo su función terapéutica. Por ello, un reto de vital importancia para los CPPs, y las moléculas que transportan, consiste en dotarlos de mecanismos que les permitan salir de los endosomas y llegar al citosol antes de que sea demasiado tarde.

En la naturaleza, los virus realizan esta función del escape endosomal de forma eficiente. Aunque algunos virus son capaces de atravesar la membrana directamente, otros muchos entran en la célula a través de endosomas. Además, los endosomas les ayudan a recibir señales con información del lugar en el que se encuentran y a ser invisibles para la célula que infectan. Por todo ello, han desarrollado numerosos mecanismos que les permiten alcanzar fácilmente el citosol y en el momento oportuno.^[66,67] La estrategia que siguen los virus es, en primer lugar, unirse a proteínas o carbohidratos de la membrana de la célula para poder interactuar específica y multivalentemente con receptores. Estas interacciones desencadenan su internalización por endosomas. A continuación, el descenso de pH dentro de los endosomas provoca cambios en los virus que les permiten introducir en el citosol su cápside o partícula viral. Por último, ya en el citosol o tras avanzar hasta el núcleo, los virus replican su material genético e infectan completamente la célula.^[67] Los virus sufren diversos cambios dependientes del pH en el que se encuentran. Un caso es el de los virus que forman poros en la membrana del endosoma. Estos virus cuentan con ciertos péptidos que, al encontrarse a pH ácido, adoptan una estructura de hélice α que interactúa con fosfolípidos de la membrana y forma poros en ella para el escape del material genético del virus.^[68] Otro caso posible es el de fusión de membrana, un proceso que, por ejemplo, lo lleva a cabo el virus de la lengua azul. Al pH del endosoma temprano pierde su membrana más externa, dejando al descubierto la membrana interior. Esta segunda membrana cambia su estructura al pH del endosoma tardío y gana la capacidad de fusionarse con la membrana del endosoma, permitiendo el paso de la partícula viral activa al citosol (Figura 5).^[69]

Estos mecanismos biológicos han servido de inspiración para la síntesis de CPPs capaces de escapar del endosoma.^[68] Además, se ha observado que TAT VIH-1, proteína encargada de la transactivación de la transcripción del virus de inmunodeficiencia humano y primer caso descrito

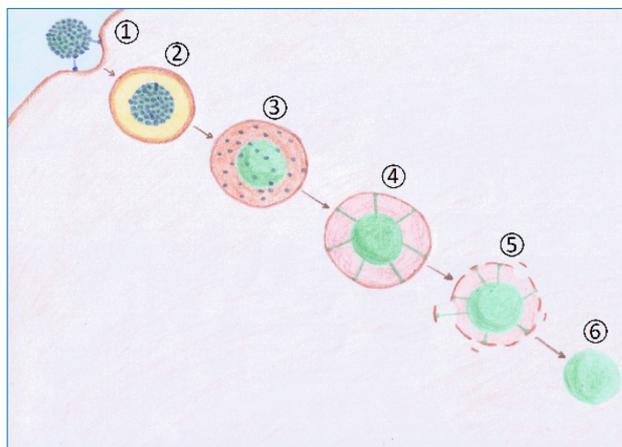


Figura 5. Representación gráfica del proceso de escape endosomal llevado a cabo por un virus a través de fusión de membrana. Se puede observar las diferentes fases: 1. Interacción del virus con receptores celulares, 2. Internalización en endosomas, 3. Pérdida de la membrana externa del virus al pH del endosoma temprano, 4. Cambio de la estructura de la membrana interna del virus al pH del endosoma tardío, 5. Ruptura del endosoma por parte de la membrana interna del virus, 6. Liberación de la partícula viral al citosol.^[69]

de proteína internalizada en células, interacciona con oligonucleótidos de las membranas celulares y es capaz de translocar desde los endosomas al citosol gracias a un proceso de fusión de membrana motivado por el descenso del pH.^[70] Asimismo, ha sido demostrado el importante papel de los residuos de arginina en esta tarea. Liposomas modificados con octaarginina, péptido penetrante catiónico modelo, son capaces de fusionarse con la membrana del endosoma a pH ácido gracias a interacciones electrostáticas. Por el contrario, la modificación con octalysina, análogo de la octaarginina pero carente de los grupos catiónicos guanidinio, pueden desprotonarse para evitar repulsiones entre amonios adyacentes y por lo tanto su capacidad de translocación es menor.^[71] En base a todo este conocimiento, se han desarrollado numerosas estrategias basadas en CPPs para el escape endosomal. Destacan por ejemplo los péptidos derivados de la subunidad HA-2 del virus influenza. Esta proteína viral cuenta con una región hidrofóbica en el extremo N-terminal que queda expuesta al descender el pH y permite la fusión con la membrana del endosoma. Basados en su secuencia, varios péptidos impulsores de la fusión han sido preparados.^[72]

Otro caso es el de los péptidos GALA. Estos péptidos son ricos en residuos de triptófano e histidina y cuentan con la secuencia que da lugar a su nombre, ácido glutámico-alanina-leucina-alanina repetida (GALA). Cuando el pH desciende en torno a 5.0, GALA sufre un cambio conformacional adoptando forma de hélice α anfifílica que le permite interactuar con las membranas lipídicas del endosoma y generar poros por los que pueden escapar moléculas pequeñas.^[73] Otros ejemplos son los péptidos derivados de LAH4. Son péptidos catiónicos anfipáticos ricos en histidinas y aminoácidos hidrofóbicos. A pH neutro se encuentran en una posición transmembranal, pero al descender el pH, los residuos de histidina se protonan y provocan un cambio conformacional que modifica su posición y permiten la interacción electrostática con los aniones de la membrana, provocando la ruptura de los endosomas.^[72,74] Un caso diferente es el de la internalización fotoquímica, donde se usan moléculas que generan una especie muy reactiva de oxígeno al ser irradiadas con luz, la cual rompe la membrana de los endosomas permitiendo el escape del contenido.^[75] Además de estos péptidos con secuencias optimizadas para responder ante el cambio de pH, existen ejemplos de péptidos fusionados a otro tipo de moléculas encargadas de proporcionarles las capacidades de escape del endosoma. Existe así el caso de péptidos unidos a lípidos con capacidad para fusionar membranas, como, por ejemplo, DOPE. Su mecanismo de acción es muy similar al de los péptidos derivados de HA-2, los cuales cuentan con una región hidrofóbica que se fusiona a la membrana endosomal al descender el pH. En el caso de los polímeros policatiónicos como PEI se ha planteado que podrían funcionar a través de un mecanismo de efecto de esponja de protones, mediante la captación de protones, lo que conduce a la entrada de numerosos aniones para contrarrestar la carga, de modo que el aumento de la presión osmótica provoca la ruptura de la membrana. Sin embargo, se ha demostrado que el pH del endosoma no cambia en presencia o ausencia de polilisininas.^[76] Además, la supresión de la

acidificación del endosoma inhibe el escape de nanopartículas modificadas con oligoargininas y sorprendentemente aumenta el escape de las nanopartículas modificadas con oligolisinas.^[71,75] Estos resultados generan actualmente ciertas dudas sobre el escape endosomal promovido por un efecto de esponja de protones.^[76,75] De todos modos y a pesar de los avances, el escape del endosoma sigue siendo un complejo reto por superar sobre todo para macromoléculas biológicas, como por ejemplo los anticuerpos, o nanopartículas inorgánicas con potencial aplicación biológica. Todavía se investiga en la búsqueda de métodos más generales y capaces de funcionar *in vivo*, ya que ninguno de los existentes hasta el momento ha llegado aún a fases clínicas.^[75]

CARGOS

Los CPPs han resultado ser unos vectores con gran potencial para el transporte de cargos biológicamente activos gracias a su capacidad penetrante y a su gran potenciación del transporte de macromoléculas.^[78,79] Así, el transporte de cargos con actividad biológica se ha convertido en su principal aplicación y su potencial es muy elevado. Para que un CPP pueda actuar como transportador de otras moléculas es necesaria la formación de un complejo CPP-cargo. Estos complejos pueden ser de diversa naturaleza y ello los dotará de diferentes características. El caso más común es el del empleo de enlaces covalentes entre el péptido y el cargo. Estos enlaces implican la compartición de electrones y la formación de un enlace estable y de los más fuertes que se pueden presentar.^[78] Dentro de este tipo de enlace existe la posibilidad de unión del cargo a la cadena lateral de uno de los aminoácidos del CPP (Figura 6). Son muy utilizadas las cadenas laterales de las lisinas y las cisteínas, ya que sus grupos amina y tiol, respectivamente, cuentan con un gran carácter nucleofílico. En otros casos también son utilizadas pequeñas moléculas bifuncionales espaciadoras que permiten una mayor distancia entre las 2 subunidades, lo que disminuye los impedimentos estéricos y facilita las interacciones del CPP con la membrana.^[77]

El enlace disulfuro es otro caso y puede formarse entre las cisteínas del péptido y tioles del cargo. Este enlace tiene la capacidad de romperse en el ambiente reductor intracelular, lo que permite liberar el cargo una vez en el citosol celular (Figura 6). En concreto, el glutatión, un tripéptido presente en el interior celular en una concentración entre 1-10 mM y encargado de la reducción de especies oxidantes peligrosas para la célula, es el encargado de esta ruptura. Por ello, los enlaces disulfuros son ampliamente



Figura 6. Representación esquemática de la unión CPP (rojo) / cargo (verde) a través de la cadena lateral de una cisteína (izquierda) y a través de enlace peptídico, es decir, como una única secuencia peptídica (derecha).^[77]

empleados en el suministro de complejos péptido-carga que se vuelven activas una vez liberadas.^[80] Esta misma estrategia es también utilizada por ciertos espaciadores y otros enlaces con carácter covalente dinámico.^[2,81,82] Cuando las moléculas a transportar son péptidos o proteínas, lo más común es sintetizarlas unidas a la secuencia peptídica o expresarlas como proteínas de fusión.^[77] En este caso no requiere reacciones complementarias del cargo, aunque presenta la limitación de la difícil desconexión o liberación de este en el interior celular. Así, este mecanismo ha sido empleado para la internalización de factores de transcripción como NF- κ B, factor capaz de inducir una respuesta en la transcripción de genes tanto celulares como virales.^[44]

A pesar de la simplicidad y robustez de las estrategias con enlaces covalentes, estas cuentan con ciertas limitaciones desde el punto de vista químico. Por ejemplo, la formación de enlaces covalentes con el cargo puede modificar la estructura química del mismo y causar posibles problemas por alteraciones de su actividad biológica. Por ese motivo han surgido alternativas basadas en enlaces no covalentes que, a pesar de su naturaleza más débil, presentan un gran número de interacciones (multivalencia) que permiten la formación de un complejo estable. Además, la unión no covalente entre péptido y carga permite en muchos casos la separación o destrucción del complejo en el interior celular. Existen varios ejemplos en la bibliografía con este tipo de enlaces, como es el de los péptidos MPG y Pep-1. Estos péptidos anfifílicos presentan interacciones electrostáticas e hidrofóbicas con ácidos nucleicos y proteínas respectivamente, lo que les permite formar nanopartículas estables capaces de internalizar tanto *in vitro* como *in vivo*.^[84] Cabe también destacar el empleo de estrategias supramoleculares y dinámicas por el profesor Roger Tsien en los péptidos activables por enzimas. En este caso, se emplean las fuerzas electrostáticas entre un CPP catiónico y una cadena aniónica de oligoglutamínicos para reducir la carga del CPP. Entre la parte catiónica y la aniónica se introduce una secuencia específica que puede ser degradada por proteasas que normalmente se sobreexpresan en los tumores. Cuando esta

enzima proteasa presente en un tejido tumoral provoca la separación de la región inhibidora, se produce la entrega efectiva y selectiva del CPP y su cargo.^[85-88]

Más allá del tipo de enlace, la naturaleza de los cargos transportados por CPPs es muy variada y hay numerosos ejemplos de cada uno de ellos. Uno de los cargos más interesantes son las proteínas. El transporte de β -galactosidasa, enzima que cataliza la hidrólisis de ciertos carbohidratos, es uno de los primeros ejemplos dentro de esta categoría. Se usó TAT (RKKRRQRRR) como CPP y se realizaron estudios en ratones que demostraron la heterogénea distribución de este complejo en el organismo.^[89] Desde entonces, decenas de proteínas se han unido a CPPs para su entrega intracelular.^[3,90] El transporte de oligonucleótidos ha despertado gran entusiasmo en la comunidad científica gracias a las posibilidades que la terapia génica ofrece para reparar la expresión de proteínas.^[91,92] Para el transporte de ácidos nucleicos, los vectores virales han resultado ser efectivos, pero problemas relacionados con la respuesta inmunológica han hecho que los CPPs se erigiesen como una alternativa más prometedora.^[93] Así, a lo largo de los años se han descubierto numerosos péptidos capaces de favorecer el transporte de oligonucleótidos. Destacan por ejemplo los péptidos anfifílicos KALA^[94] (variante del GALA anteriormente mencionado), los que cuentan con su extremo N-terminal estearilado,^[95] TAT y Antennapedia^[96] o los casos más actuales de modificaciones de tetralisinas con grupos guanidinocarbonilpirrol.^[97] Otro ejemplo muy novedoso es el empleo de péptidos anfifílicos modificados mediante enlaces covalentes dinámicos (por ejemplo, hidrazona u oxima) para el transporte de ácidos nucleicos^[91,92] o de la proteína CRISPR/Cas9^[83] al interior celular (Figura 7). Gracias a interacciones de carácter electrostático, los péptidos son capaces de formar un sistema supramolecular con la proteína e introducirla en el interior celular, dando pie a potenciales aplicaciones en edición génica.^[83] Los CPPs pueden ser administrados como proformas para la entrega de agentes terapéuticos, lo que reduce su toxicidad e incrementa su habilidad penetrante, y han sido aplicados con éxito a fármacos tópicos de tratamiento cutáneo.^[98] También se estudia muy activamente para la entrega citosólica de anticuerpos, muy prometedores para la elaboración de vacunas o para permitir tratamientos para cáncer más selectivos.^[99,100]

Otro tipo de cargos son las nanopartículas. En este caso, nanopartículas superparamagnéticas de hierro (SPIONs) fueron funcionalizadas con TAT.^[101] Desde entonces muchas otras han sido transportadas, y destacan por permitir, gracias a su presencia, que las células sean observadas por imagen de resonancia magnética (MRI). De modo similar, también destaca el transporte de agentes de imagen, los cuales aportan gran información al permitir la visualización de transportadores o agentes terapéuticos en el interior celular. Sin embargo, la gran hidrofobicidad de su estructura suele dificultar enormemente su internalización y por ello su complejación con liposomas es muy prometedora. Su empleo tiene aplicación tanto en investigación científica académica como en medicina, sobre todo cuando ofrecen una respuesta luminiscente ratiométrica.^[3] Paralelamente, se ha desarrollado también el transporte de liposomas. Los liposomas son

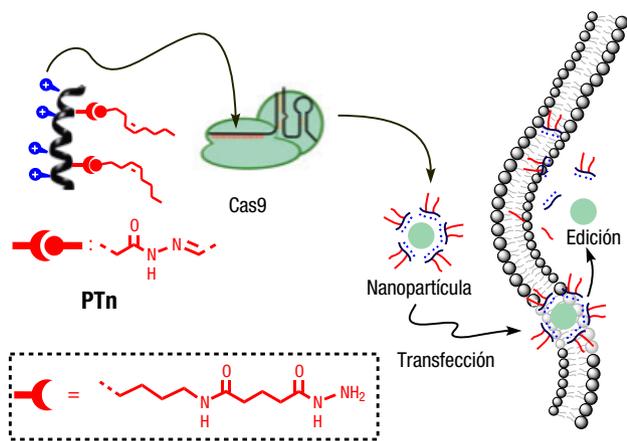


Figura 7. Representación esquemática de un péptido penetrante anfifílico ensamblado mediante una unión covalente dinámica (hidrazona) entre el esqueleto peptídico y dos colas hidrofóbicas. La complejación no covalente entre el CPP y la ribonucleoproteína (Cas9) ocurre a través de interacciones electrostáticas.^[83] La nanopartícula resultante puede translocar la membrana plasmática para realizar edición génica

vesículas de tamaño nanométrico compuestas mayoritariamente por colesterol y fosfolípidos. Son fáciles de sintetizar y de funcionalizar su exterior. Sobre todo, destacan por su capacidad para encapsular agentes terapéuticos. La funcionalización de las superficies de liposomas con CPPs permite modificar su farmacocinética y favorecer su interacción con las membranas plasmáticas, necesaria para lograr con éxito la internalización celular.^[102]

En líneas generales, la cantidad y variedad de cargos que han sido transportados al interior celular gracias a los CPPs es enormemente amplia y aumenta día a día gracias a la activa investigación en este campo. Gracias a ellos, muchas moléculas de interés han podido ser internalizadas por primera vez, lo que conlleva grandes beneficios para la comunidad científica y abre la puerta al futuro desarrollo de avances también beneficiosos para la sociedad. Los CPPs se han consolidado como transportadores y, a pesar de su ya innegable y prometedor potencial, sus habilidades no dejan de sorprendernos.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

El gran éxito de los CPPs en estudios *in vitro* ha permitido en varios casos dar el paso hacia la realización de experimentos y pruebas *in vivo*. En este tipo de estudios los CPPs llevan a cabo dos funciones principales. En primer lugar, dadas sus ya tan conocidas propiedades penetrantes, se encargan de ayudar a cargos con actividad biológica a cruzar la membrana plasmática. Por otra parte, desempeñan una función de dirección. Es decir, los CPPs también tienen en ciertos casos la capacidad de alterar la biodistribución de las moléculas que transportan al dirigir las a otras dianas o permitir su acceso a otras zonas antes inalcanzables. Por todo ello, son ya muchos los casos de CPPs estudiados en cultivos de diferentes líneas celulares, en animales e incluso en humanos, encontrándose ya varios en diferentes fases clínicas.^[35] En el caso de **estudios en animales**, se han usado principalmente CPPs candidatos al tratamiento tanto tópico como sistémico de enfermedades neurológicas, cardíacas y oncológicas, así como fármacos contra el dolor y la inflamación.^[103,104] Cabe destacar por ejemplo aquellos con aplicación para pacientes que han padecido un ictus. El ictus se caracteriza por la oclusión de una arteria, lo que conlleva la carencia de oxígeno suficiente en el cerebro, ocasionando enormes daños en pocos minutos. Es muy importante poder conducir a través de la barrera hematoencefálica fármacos capaces de reducir los daños ocasionados,^[105] lo cual resulta muy complejo dada su exhaustiva regulación del transporte molecular para proteger el sistema nervioso central. Sin embargo, algunos péptidos han logrado atravesarla, como es el caso del tetrapéptido fenilprolina [(PhPro)₄] del profesor Giralt.^[106] Además, ciertos CPPs han demostrado en varios modelos animales sus logros en esta complicada tarea al ser administrados por vía tanto intravenosa como intraperitoneal. En el caso de tratamientos contra el cáncer, los CPPs han sido utilizados intratumoralmente como transportadores de moléculas tóxicas, como la doxorubicina, con el propósito de dirigir las a las células tumorales.^[107] También han transportado inhibido-

res con el propósito de cesar el crecimiento y expansión del tumor a más células sanas.^[47]

Tras los estudios en animales, conocidos como estudios preclínicos, si los resultados observados son buenos se pasa a estudios clínicos: **ensayos en humanos**. A la hora de dar este paso los CPPs suelen encontrarse con una serie de problemas comunes.^[108] Por ejemplo, los CPPs suelen carecer de especificidad, es decir, no son selectivos a un tipo concreto de célula. Eso implica la necesidad de suministrar una mayor dosis, lo que hace que aumenten sus niveles de toxicidad. Además, en muchos casos son inestables y son rápidamente degradados por enzimas del cuerpo humano. A esto se une también el desconocimiento sobre el mecanismo concreto de internalización para cada caso, el cual varía dependiendo de numerosos factores como el cargo o la célula a atravesar.^[108] Sin embargo, existen varios ejemplos de CPPs que han sido capaces de llegar a fases clínicas. En la mayoría de los casos están relacionados con el tratamiento de enfermedades de la piel y son administrados por vía tópica. El caso más reseñable es el del tratamiento de hipersudoración.^[109] Esta dolencia era típicamente tratada con toxina botulínica (Botox), pero ello implicaba la administración de cientos de inyecciones por paciente. Así, la farmacéutica Revance Therapeutics propuso el empleo del gel tópico RT001. Este gel cuenta con dicha toxina unida a un CPP, lo que facilita su absorción tópica y evita el uso de agujas. Además, ha resultado también efectiva para el tratamiento de las arrugas y patas de gallo.^[108] Sin embargo, este nuevo fármaco no ha superado la fase clínica III y actualmente se encuentran las últimas fases clínicas de la nueva formulación RT002. Similar a este caso, la farmacéutica Capstone Therapeutics ha desarrollado el fármaco AZX100 para cicatrizaciones, el cual llegó hasta fase clínica II.^[47] Un caso para el tratamiento de psoriasis es Psorban, de la compañía CellGate. Este fármaco consistía en ciclosporina A, un inmunosupresor típicamente administrado vía oral para el tratamiento de inflamaciones tóxicas, pero fusionado con TAT, lo que permitía su uso tópico. A pesar de los buenos resultados en fase clínica II, sus estudios se encuentran actualmente suspendidos.^[108] Pero además de los tratamientos para enfermedades relacionadas con la piel, existen varios ejemplos relacionadas con otro tipo de dolencias. Por ejemplo, XG-102 de la farmacéutica XigenPharma permite la administración de inhibidores de muerte celular que son utilizados para tratar secuelas auditivas y pacientes que han sufrido un ictus.^[110] Asimismo, existen varios ejemplos de CPPs también en fases clínicas para el tratamiento de cánceres de diversas naturalezas.^[47,110]

CONCLUSIONES

Desde su descubrimiento a finales de la década de los 80, los CPPs han dejado patente su gran potencial como transportadores de cargos biológicamente relevantes al interior celular. Este rol se ha visto cada vez más reforzado con las nuevas investigaciones y avances, convirtiéndose hoy en día en una de las principales vías para la introducción en células de moléculas y macromoléculas de interés biológico. Sus

características y versatilidad los han convertido, entre otras cosas, en una novedosa herramienta para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, pues han supuesto el descubrimiento de estructuras sencillas capaces del transporte de numerosos cargos a través de membranas celulares. Pero a pesar de su enorme potencial, es cierto que los CPPs cuentan todavía con limitaciones a mejorar para poder explotar todas sus aplicaciones. Son todavía muchos los aspectos que desconocemos sobre su naturaleza y numerosos los conceptos que debemos aprender a controlar y manipular. Es por ello que los CPPs son un campo de investigación puntera a día de hoy en química, biología y medicina. Cada vez se sigue avanzando más en su estudio, cada vez son más los casos que llegan a fases clínicas y cada vez su gran potencial se vuelve más real y tangible. Los nuevos avances conceptuales junto con los prometedores resultados de los ensayos clínicos auguran un futuro prometedor para las aplicaciones médicas de los péptidos penetrantes, que esperamos pronto puedan devolver a la sociedad todo el esfuerzo y trabajo que los científicos les dedican a ellos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la financiación del programa MINECO (RYC-2013-13784, CTQ2014-59646-R y SAF2017-89890-R), de la Xunta de Galicia (ED431G/09 y 2016-AD031) y por sus ayudas de apoyo a la etapa predoctoral, de ERDF, de ERC Starting Grant (DYNAP-677786), de Human Frontier Science Program (RGY0066/2017) y de la Fundación Segundo Gil Dávila.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] K. M. Stewart, K. L. Horton, S. O. Kelley, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 2242.
- [2] E. G. Stanzl, B. M. Trantow, J. R. Vargas, P. A. Wender, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 2944.
- [3] B. Gupta, T. S. Levchenko, V. P. Torchilin, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2005**, *57*, 637.
- [4] M. Green, P. M. Loewenstein, *Cell*, **1988**, *55*, 1179.
- [5] A. D. Frankel, C. O. Pabo, *Cell*, **1988**, *55*, 1189.
- [6] E. Vivès, P. Brodin, B. Lebleu, *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, 16010.
- [7] D. Derossi, A. H. Joliot, G. Chassaing, A. Prochiantz, *J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, 10444.
- [8] D. Derossi, G. Chassaing, A. Prochiantz, *Trends Cell Biol.*, **1998**, *8*, 84.
- [9] G. Elliott, P. O'Hare, *Cell*, **1997**, *88*, 223.
- [10] P. M. Fischer, *Med. Res. Rev.*, **2007**, *27*, 755.
- [11] N. Sakai, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14348.
- [12] T. Takeuchi, M. Kosuge, A. Tadokoro, Y. Sugiura, M. Nishi, M. Kawata, N. Sakai, S. Matile, S. Futaki, *ACS Chem. Biol.*, **2006**, *1*, 299.
- [13] P. A. Wender, D. J. Mitchell, K. Pattabiraman, E. T. Pelkey, L. Steinman, J. B. Rothbard, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2000**, *97*, 13003.
- [14] J. B. Rothbard, T. C. Jessop, R. S. Lewis, B. A. Murray, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9506.
- [15] D. J. Mitchell, D. T. Kim, L. Steinman, C. G. Fathman, J. B. Rothbard, *J. Pept. Res.*, **2000**, *56*, 318.
- [16] P. A. Wender, J. B. Rothbard, T. C. Jessop, E. L. Kreider, B. L. Wylie, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13382.
- [17] J. S. Appelbaum, J. R. La Rochelle, B. A. Smith, D. M. Balkin, J. M. Holub, A. Schepartz, *Chem. Biol.*, **2012**, *19*, 819.
- [18] D. S. Daniels, A. Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 14578.
- [19] J. Fernández-Carneado, M. J. Kogan, S. Castel, E. Giralt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1811.
- [20] Y.A. Fillon, J.P. Anderson, J. Chmielewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11798.
- [21] M. Pazo, M. Juanes, I. Lostalé-Seijo, J. Montenegro, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 6919.
- [22] N. W. Luedtke, P. Carmichael, Y. Tor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12374.
- [23] K. K. Maiti, O. Jeon, W. S. Lee, D. Kim, K. Kim, T. Takeuchi, S. Futaki, S. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2907.
- [24] N. Umezawa, M. A. Gelman, M. C. Haigis, R. T. Raines, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 368.
- [25] P. Zhou, M. Wan, L. Du, G. W. Fisher, A. Waggoner, D. H. Ly, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6878.
- [26] H. H. Chung, G. Harms, C. M. Seong, B. H. Choi, C. Min, J. P. Taulane, M. Goodman, *Biopolymers*, **2004**, *76*, 83.
- [27] E. R. Gillies, F. Deiss, C. Staedel, J. -M. Schmitter, I. Huc, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4081.
- [28] K. Petkau-Milroy, M. H. Sonntag, A. H. A. M. van Onzen, L. Brunsveld, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 8086.
- [29] C. Bechara, S. Sagan, *FEBS Letters*, **2013**, *587*, 1693.
- [30] W. B. Kauffman, T. Fuselier, J. He, W. C. Wimley, *Trends Biochem. Sci.*, **2015**, *40*, 749.
- [31] G. Guidotti, L. Brambilla, D. Rossi, *Trends Pharm. Sci.*, **2017**, *38*, 406.
- [32] A. Elmquist, M. Lindgren, T. Barfai, U. Langel, *Exp. Cell Res.*, **2001**, *269*, 237.
- [33] K. Kilk, M. Magzoub, M. Pooga, L. E. Eriksson, U. Langel, A. Gräslund, *Bioconjugate Chem.*, **2001**, *12*, 911.
- [34] K. Han, M. Jeon, K. Kim, J. Park, S. Y. Choi, *Mol. Cells*, **2000**, *10*, 728.
- [35] M.C. Morris, J. Depollier, J. Mery, F. Heitz, G. Divita, *Nat. Biotechnol.*, **2001**, *19*, 1173.
- [36] M. C. Morris, P. Vidal, L. Chaloin, F. Heitz, G. Divita, *Nucleic Acids Res.*, **1997**, *25*, 2730.
- [37] M. Pooga, M. Hällbrink, M. Zorko, U. Langel, *FASEB J.*, **1998**, *12*, 67.
- [38] L. Crombez, G. Aldrian-Herrada, K. Konate, Q. N. Nguyen, G. K. McMaster, R. Brasseur, F. Heitz, G. Divita, *Mol. Ther.*, **2009**, *17*, 95.
- [39] J. Oehlke, A. Scheller, B. Wiesner, E. Kreuse, M. Beyermann, E. Klauschenz, M. Melzig, M. Bienert, *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, *1414*, 127.
- [40] S. Pujals, J. Fernández-Carneado, M. J. Kogan, J. Martinez, F. Cavelier, E. Giralt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8479.
- [41] S. Pujals, E. Giralt, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2008**, *60*, 473.
- [42] R. S. Erdmann, H. Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 10340.
- [43] Y. A. Nagel, P. S. Raschle, H. Wennemers, *Angew. Chem.*, **2016**, *56*, 122.
- [44] Y. Z. Lin, S. Yao, R. A. Veach, T. R. Torgerson, J. Hawiger, *J. Biol. Chem.*, **1995**, *270*, 14255.
- [45] J. Oehlke, P. BIRTH, E. Klauschenz, B. Wiesner, M. Beyermann, A. Oksche, M. Bienert, *Eur. J. Biochem.*, **2002**, *269*, 4025.
- [46] M. Magzoub, A. Gräslund, *Quart. Rev. Biophys.*, **2004**, *37*, 147.
- [47] Ü. Langel, *Cell penetrating peptides: methods and protocols*, Springer-Verlag GmbH, 2011.
- [48] D. Bhunia, P. Mondal, G. Das, A. Saha, P. Sengupta, J. Jana, S. Mohapatra, S. Chatterjee, S. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 1647.

- [49] L. T. Nguyen, E. F. Haney, H. J. Vogel, *Trends Biotechnol.*, **2011**, 29, 464.
- [50] E. Koren, V. P. Torchilin, *Trends Mol. Med.*, **2012**, 18, 385.
- [51] F. Heitz, M. C. Morris, G. Divita, *Br. J. Pharmacol.*, **2009**, 157, 195.
- [52] J. P. Richard, K. Melikov, E. Vives, C. Ramos, B. Verbeure, M. J. Gait, L. V. Chernomordik, B. Lebleu, *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, 585.
- [53] J. P. Richard, K. Melikov, H. Brooks, P. Prevot, B. Lebleu, L. V. Chernomordik, *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280, 15300.
- [54] I. Nakase, M. Niwa, T. Takeuchi, K. Sonomura, N. Kawabata, Y. Koike, M. Takehashi, S. Tanaka, K. Ueda, J. C. Simpson, A. T. Jones, Y. Sugjura, S. Futaki, *Mol. Ther.*, **2004**, 10, 1011.
- [55] A. Ferrari, V. Pellegrini, C. Arcangeli, A. Fittipaldi, M. Giacca, F. Beltran, *Mol. Ther.*, **2003**, 8, 284.
- [56] M. Fretz, J. Jin, R. Conibere, N. A. Penning, S. Al-Tai, G. Storm, S. Futaki, T. Takeuchi, I. Nakase, T. A. Jones, *J. Control. Release*, **2006**, 116, 247.
- [57] I. Nakase, A. Tadokoro, N. Kawabata, T. Takeuchi, H. Katoh, K. Hiramoto, M. Negishi, M. Nomizu, Y. Sugiura, S. Futaki, *Biochemistry*, **2007**, 46, 492.
- [58] S. Futaki, I. Nakase, A. Tadokoro, T. Takeuchi, A. T. Jones, *Biochem. Soc. Trans.*, **2007**, 35, 784.
- [59] J. S. Wadia, R. V. Stan, S. F. Dowdy, *Nat. Med.*, **2004**, 10, 310.
- [60] I. M. Kaplan, J. S. Wadia, S. F. Dowdy, *J. Control. Release*, **2005**, 102, 247.
- [61] A. Prochiantz, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2008**, 60, 448.
- [62] J. Huotari, A. Helenius, *EMBO J.*, **2011**, 30, 3481.
- [63] T. Suzuki, S. Futaki, M. Niwa, S. Tanaka, K. Ueda, Y. Sugiura, *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 2437.
- [64] A. Ziegler, J. Seelig, *Biophys. J.*, **2004**, 86, 254.
- [65] I. Nakase, K. Osaki, G. Tanaka, A. Utani, S. Futaki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2014**, 446, 857.
- [66] A. E. Smith, A. Helenius, *Science*, **2004**, 304, 237.
- [67] J. Mercer, M. Schelhaas, A. Helenius, *Annu. Rev. Biochem.*, **2010**, 79, 803.
- [68] A. K. Varkouhi, M. Scholte, G. Storm, H. J. Haisma, *J. Control. Release*, **2011**, 151, 220.
- [69] X. Zhang, A. Patel, C. C. Celma, X. Yu, P. Roy, Z. Zhou, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **2016**, 23, 74.
- [70] A. Vendeville, F. Rayne, A. Bonhoure, N. Bettache, P. Montcourrier, B. Beaumelle, *Mol. Biol. Cell*, **2004**, 15, 2347.
- [71] A. El-Sayed, I. A. Khalil, K. Kogure, S. Futaki, H. Harashima, *J. Biol. Chem.*, **2008**, 283, 23450.
- [72] B. Ceresa, *Molecular Regulation of Endocytosis*, IntechOpen, 2012.
- [73] W. Li, F. Nicol, F. C. Szoka, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2004**, 56, 967.
- [74] J. K. W. Lam, W. Liang, Y. Lan, P. Chaudhuri, M. Y. T. Chow, K. Witt, L. Kudsiova, A. J. Mason, *J. Control. Release*, **2012**, 158, 293.
- [75] A. El-Sayed, S. Futaki, H. Harashima, *AAPS J.*, **2009**, 11, 13.
- [76] R. V. Benjaminsen, M. A. Matthebjerg, J. R. Henriksen, S. M. Moghimi, T. L. Andresen, *Mol. Ther.*, **2013**, 21, 149.
- [77] M. Zorko, Ü. Langel, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2005**, 57, 529.
- [78] M. Mäe, Ü. Langel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2006**, 6, 509.
- [79] A. van den Berg, S. F. Dowdy, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2011**, 22, 888.
- [80] L. R. Jones, E. A. Goun, R. Shinde, J. B. Rothbard, C. H. Contag, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6526.
- [81] Jose J. Reina, A. Rioboo, J. Montenegro, *Synthesis*, **2018**, 50, 831.
- [82] A. Fuertes, M. Juanes, J. R. Granja, J. Montenegro, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 7861.
- [83] I. Lostalé-Seijo, I. Louzao, M. Juanes, J. Montenegro, *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 7923.
- [84] S. Deshayes, M. Morris, F. Heitz, G. Divita, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2008**, 60, 537.
- [85] T. Jiang, E. S. Olson, Q. T. Nguyen, M. Roy, P. A. Jennings, R. Y. Tsien, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, 101, 17867.
- [86] Q. T. Nguyen, R. Y. Tsien, *Nat. Rev. Cancer*, **2013**, 13, 653.
- [87] R. Weinstein, E. N. Savariar, C. N. Felsen, R. Y. Tsien, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 874.
- [88] T. A. Aguilera, E. S. Olson, M. M. Timmers, T. Jiang, R. Y. Tsien, *Integr. Biol.*, **2009**, 1, 371.
- [89] S. R. Schwarze, A. Ho, A. Vocero-Akbani, S. F. Dowdy, *Science*, **1999**, 285, 1569.
- [90] A. Bolhassani, B. S. Jafarzade, G. Mardani, *Peptides*, **2017**, 87, 50.
- [91] J. M. Priegue, D. N. Crisan, J. Martínez-Costas, J. R. Granja, F. Fernandez-Trillo, J. Montenegro, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 7492.
- [92] J. Priegue, I. Lostalé-Seijo, D. Crisan, J. Granja, F. Fernández-Trillo, J. Montenegro, *Biomacromolecules*, **2018**, 19, 2638.
- [93] I. Louzao, R. García-Fandiño, J. Montenegro, *J. Mat. Chem. B*, **2017**, 5, 4426.
- [94] T. B. Wyman, F. Nicol, O. Zelphati, P. V. Scaria, C. Planck, F. C. Szoka, *Biochemistry*, **1997**, 36, 3008.
- [95] S. Futaki, W. Ohashi, T. Suzuki, M. Niwa, S. Tanaka, K. Ueda, H. Harashima, Y. Sugiura, *Bioconjugate Chem.*, **2001**, 12, 1005.
- [96] A. Astriab-Fisher, D. Sergueev, M. Fisher, B. R. Shaw, R. L. Juliano, *Pharm. Res.*, **2002**, 19, 744.
- [97] M. Li, S. Schlesiger, S. K. Knauer, C. Schmuck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 2941.
- [98] J. B. Rothbard, S. Garlington, Q. Lin, T. Kirschberg, E. Kreider, P. L. McGrane, P. A. Wender, P. Khavari, *Nat. Med.*, **2000**, 6, 1253.
- [99] U. Niesner, C. Halin, L. Luzzi, M. Günthert, P. Neri, H. Wunderli-Allenspach, L. Zardi, D. Neri, *Bioconjug. Chem.*, **2002**, 13, 729.
- [100] M. Akishiba, T. Takeuchi, Y. Kawaguchi, K. Sakamoto, H. -H. Yu, I. Nakase, T. Takatani-Nakase, F. Madani, A. Gräslund, S. Futaki, *Nat. Chem.*, **2017**, 9, 751.
- [101] L. Josephson, C. H. Tung, A. Moore, R. Weissleder, *Bioconjug. Chem.*, **1999**, 10, 186.
- [102] V. P. Torchilin, R. Rammohan, V. Weissig, T. S. Levchenko, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2001**, 98, 8786.
- [103] G. P. H. Dietz, M. Bähr, *Mol. Cell. Neurosci.*, **2004**, 27, 85.
- [104] S. B. Fonseca, M. P. Pereira, S. O. Kelley, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2009**, 61, 953.
- [105] D. Mochly-Rosen, *Science*, **1995**, 268, 247.
- [106] P. Arranz-Gibert, B. Guixer, M. Malakoutikhah, M. Muttenthaler, F. Guzmán, M. Teixidó, E. Giral, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 7357.
- [107] F. Meyer-Losic, J. Quinonero, V. Dubois, B. Alluis, M. Dechambre, M. Michel, F. Callier, A. -M. Fernandez, A. Trouet, J. Kearsey, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6908.
- [108] C. Foerg, H. P. Merkle, *J. Pharm. Sci.*, **2008**, 97, 144.
- [109] R. G. Glogau, *Dermatol. Surg.*, **2007**, 33, S76.
- [110] S. R. Schmidt, *Fusion Protein Technologies for Biopharmaceuticals: Applications and Challenges*, Wiley Online Library, 2013.
- [111] M. Juanes, I. Lostalé-Seijo, J. Granja, J. Montenegro, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 10689.

NOTA SOBRE LOS AUTORES

Iván Gallego Gómez obtuvo su graduado en Química en 2016 (Premio Extraordinario) y su Máster en 2017 en la Universidad de Santiago de Compostela. Su Tesis Doctoral, bajo la supervisión del profesor Granja y el doctor Montenegro en el CIQUS, está centrada en el desarrollo de péptidos penetrantes glicosilados y estructuras de carbono multivalentes para la inhibición de la metástasis del cáncer. En 2018 realizó una estancia pre-doctoral con el profesor Nazario Martín en la Universidad Complutense de Madrid. Iván ha conseguido prestigiosos premios y becas competitivas como la beca Segundo Gil Dávila para estudios de doctorado (2016), la beca predoctoral de la Xunta de Galicia (2018) y dos premios al mejor póster en congresos.

Alicia Rioboo Vidal obtuvo su graduado en Química (Premio Extraordinario, 2017) y su Máster en Química Orgánica (2018) por la Universidad de Santiago de Compostela. Actualmente cursa estudios de doctorado donde estudia nuevas sondas fluorescentes para aplicaciones en química biológica bajo la supervisión del profesor Granja y el doctor Montenegro en el CIQUS. Alicia ha conseguido prestigiosos premios como la beca Segundo Gil Dávila para estudios de doctorado (2017), el premio *Chemists for our Future* al mejor estudiante de grado en química (2018), el

Premio Fin de Carrera al mejor expediente académico de la Comunidad Autónoma de Galicia (2018) y el premio *SusChem-JIQ* al mejor expediente académico de química en España (2018).

Javier Montenegro obtuvo su Máster (2003) y Ph.D. (2009) por la Universidad de Santiago de Compostela (profesora Susana López) en el campo de los retinoides artificiales. Realizó estancias pre-doctorales en Cambridge (2005, profesor Steven Ley, síntesis total) y en Scripps (2007, profesor Reza M. Ghadiri, química prebiótica y polímeros dinámicos). Realizó una estancia postdoctoral en la Universidad de Ginebra (2009-2012) con el profesor Stefan Matile en biosensores y transportadores de membrana sintéticos. Ha conseguido contratos competitivos como el Juan de la Cierva (2012-2015, profesor Juan Granja) y el Ramón y Cajal y actualmente trabaja como IP en el CIQUS con líneas de investigación centradas en la química biológica y la biología sintética. Javier ha conseguido los premios internacionales más prestigiosas como por ejemplo el *Starting Grant* de la ERC (2015), la *Young Investigator Grant* del *Human Frontier Science Program* (2017), la *JSP Fellowship Bürgenstock Conference* (2017) y el premio de jóvenes investigadores de la RSEQ (2018).



¿Quieres ser socio de una de las
sociedades científicas más
importantes de España?



**Si tienes menos
de 25 años,
hazte socio de la
RSEQ por 5 EUR**

 **RSEQ**
Real Sociedad Española de Química
www.rseq.org

Acidez geométrica y la última publicación de Josep Castells en *Anales de Química*

Ibon Alkorta y José Elguero

En el número de octubre-diciembre de 2005 de *Anales de Química* (páginas 51-53),^[1] Castells introduce la noción de acidez y basicidad geométrica. En dicho trabajo trata de explicar los resultados obtenidos por Luecke en 1999 sobre la bacteriorodopsina.^[2]

Es necesario reproducir textualmente los puntos esenciales de la publicación de Castells (que contiene muchos otros aspectos importantes) para no obligar al lector a buscar la publicación original (por otro lado, fácilmente accesible):

1. En el brillante trabajo de Luecke *et al.*, se estudian experimentalmente los cambios estructurales en la bacteriorodopsina al funcionar como una bomba protónica “foto-accionada”; el desencadenante molecular que hace funcionar la bomba es el *cambio geométrico* del cromóforo retinal al fotoisomerizarse y pasar de la configuración *all-trans* a la configuración *13-cis*. Aclararé que la bacteriorodopsina es una proteína relativamente pequeña (26 kD) organizada en siete hélices transmembránicas y que “enterrado” en el interior del sistema hay un residuo de lisina (que tiene un grupo NH₂ libre) al que el aldehído retinal se une a través de una base de Schiff.

2. Me resulta profundamente intrigante que el mismo sistema químico (base de Schiff entre el retinal y la lisina) exista en los pigmentos visuales (rodopsina) de las células eucariotas y que, como se sabe desde hace bastantes años, el primer paso en el acto de la visión sea la fotoisomerización, ¡en unos 200 femtosegundos!, del retinal *11-cis* a retinal *all-trans*.
3. Si se me permite introducir nuevos términos (cosa que a los autores nos apasiona), podríamos hablar de “acidez (y basicidad) de origen geométrico (simple aumento de distancia)”.
4. Resumamos la situación: el retinal absorbe un fotón, un enlace pasa de *trans* a *cis*, y se desencadena una secuencia de “perturbaciones” geométricas que finalmente conducen a que en la superficie extracelular aparezcan unos “HA” (ácidos de Brønsted) capaces de protonar todo lo protonable.

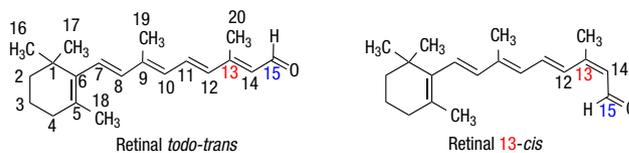
Han pasado muchos años desde el trabajo de Luecke (diecinueve años) e incluso desde el de Castells (trece años) y resulta interesante volverlo examinar. Vamos a discutir el caso del *13-cis* retinal pero el caso del *11-cis* retinal es similar.^[3]

Recordemos algunas fórmulas (Esquema 1):



I. Alkorta

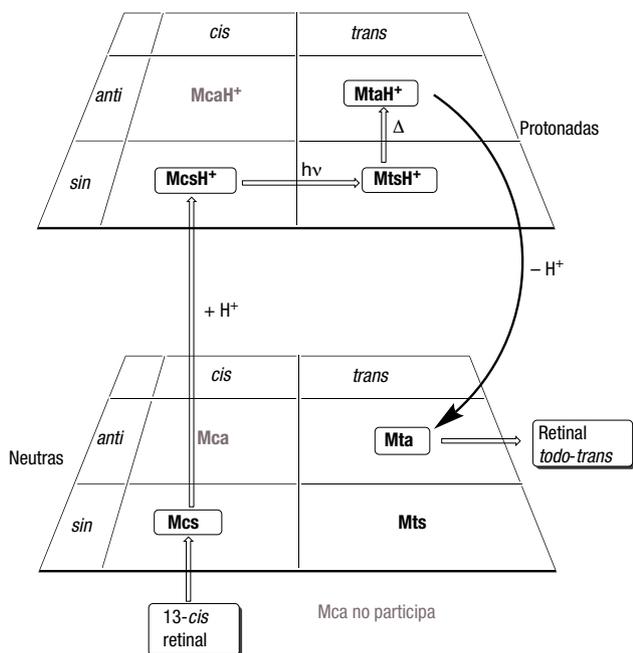
J. Elguero



Esquema 1. Estructura de dos isómeros del retinal

13 se refiere al doble enlace 13-14 que es *cis* cuando C15 está del mismo lado que C12 y *trans* cuando C15 está en el lado opuesto. Las dos bases de Schiff del retinal que intervienen en el mecanismo tienen las siguientes estructuras (Esquema 2):

Instituto de Química Médica (IQM-CSIC)
 Calle Juan de la Cierva, 3, 28006 Madrid
 C-e: ibon@iqm.csic.es igme17@iqm.csic.es
 Recibido: 03/12/2018. Aceptado: 27/02/2019.



Esquema 4. Resumen de la situación que implica equilibrios ácido-base y procesos fotoquímicos y térmicos

Se parte del retinal 13-*cis* (**Mcs**, modelo *cis/sin*) que es una base fuerte (pK_a del modelo = 8.3-8.9 según los autores)^[6] y el ácido aspártico D_{85} lo protona vía una molécula de agua. La luz isomeriza el doble enlace C13-C14 para dar el *trans/sin* protonado, **MtsH⁺**. A continuación por vía térmica se produce la isomerización de la imina que conduce a la estructura *trans/anti*, mucho menos básica (pK_a del modelo = 7.2)^[7,8] la cual pierde un protón para dar el retinal *all-trans*. El pK_a de la base de Schiff en la proteína es mucho mayor, 13.3^[7] pero no se conoce el correspondiente valor en el retinal 13-*cis*. El isómero 13-*cis*/15-*anti* (su modelo es **Mca**) no parece jugar ningún papel. El Esquema 4 es un resumen de la situación.

Si volvemos ahora al texto de Castells, la etapa fotoquímica de isomerización *cis/trans* es muy conocida.^[9,10] A consecuencia de ello la molécula cambia de forma y de tamaño. No es evidente que en el vacío **taH⁺** sea más estable que **tsH**, puede ser que la isomerización térmica sea una consecuencia del efecto de cavidad.^[11]

El problema de la basicidad de las bases de Schiff y en general de las iminas es sutil. Si los dos sustituyentes del carbono sp^2 son iguales (*sin* = *anti*) solo tienen un pK_a . Únicamente su basicidad difiere si son distintos (*sin* ≠ *anti*). A pesar de que el grupo C=N es muy corriente (iminas, bases de Schiff, oximas, hidrazonas,...) no hay prácticamente información sobre su basicidad. Lewis y Sandorfy en un trabajo sobre la *N*-bencilidenanilina (Esquema 5),^[12] escriben que la no-planaridad del anillo *N*-fenilo en el isómero *Z* facilita la deslocalización del par libre del nitrógeno hacia el fenilo (se acerca de la ortogonalidad) y **disminuye su basicidad**. En general, la conformación “planar” (la *E*) impide que el par libre del nitrógeno se conjugue con el anillo *N*-fenilo lo cual resulta en que está más disponible para protonarse, es decir, es más básico.^[13,14]

(E)-N,1-diphenylmethanimine: más básico		(Z)-N,1-diphenylmethanimine: menos básico	
Neutra	Protonada	Neutra	Protonada
Afinidad protónica: 958.0 kJ·mol ⁻¹		Afinidad protónica: 966.1 kJ·mol ⁻¹	

Esquema 5. La basicidad de las bases de Schiff

Sin embargo, cálculos teóricos en fase gas [B3LYP/6-311++G(d,p)] conducen a un resultado opuesto, con el isómero *Z* más básico (8.1 kJ·mol⁻¹) que el *E*. Los valores del Esquema 3 son $pK_a = 8.6 \pm 0.3$ para *Z* y 7.2 para el *E*, de acuerdo al menos cualitativo con los cálculos. La fórmula $pK_a = \Delta G/RT \ln(10)$ conduce para $\Delta G = 8100 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $T = 300 \text{ K}$ a $\Delta pK_a = 1.4$ unidades, que coincide con la diferencia 8.6 – 7.2, aunque evidentemente se trata de bases de Schiff muy diferentes.

En resumen, bien que la realidad celular sea diferente de los modelos simplificados estos ayudan a hacerse una imagen de la realidad y a cuantificar las correctas observaciones del profesor Castells.

LECTURAS SUPLEMENTARIAS

- M. A. Ostrovsky, T. B. Feldman, Chemistry and molecular physiology of vision: light-sensitive protein rhodopsin, *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 1071-1090.
- C. Punwong, J. Owens, T. J. Martínez, Direct QM/MM Excited-State Dynamics of Retinal Protonated Schiff Base in Isolation and Methanol Solution, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 704-714.
- I. Lans, J. A. R. Dalton, J. Giraldo, Selective Protonation of Acidic Residues Triggers Opsin Activation, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 9510-9619.
- T. Berbasova, E. M. Santos, M. Nosrati, C. Vasileou, J. H. Geiger, B. Borhan, Light-Activated Reversible Imine Isomerization: Towards a Photochromic Protein Switch, *ChemBioChem.* **2016**, *17*, 407-414.
- L. Liu, J. Liu, T. J. Martínez, Dynamical Correlation Effects on Photoisomerization: Ab Initio Multiple Spawning Dynamics with MS-CASPT2 for a Model *trans*-Protonated Schiff Base, *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 1940-1949.
- M. Kamiya, S. Hayashi, Photoactivation Intermediates of a G-Protein Coupled Receptor Rhodopsin Investigated by a Hybrid Molecular Simulation, *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 3842-3852.
- P. J. M. Johnson, M. H. Farag, A. Halpin, T. Morizumi, V. I. Prokhorenko, J. Knoester, T. L. C. Jansen, O. P. Ernst, R. J. D. Miller, The Primary Photochemistry of Vision Occurs at the Molecular Speed Limit, *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 4040-4047.
- F. Collete, T. Renger, F. Müh, M. Schmidt am Bush, Red/Green Color Tuning of Visual Rhodopsins: Electrostatic Theory Provides a Quantitative Explanation, *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 4828-4837.

REFERENCIAS Y NOTAS

- [1] Castells en una nota al final del citado artículo escribe “Hace unos años, al leer el artículo referenciado de Luecke *et al.*, redacté este trabajo” [...] “Lo he reencontrado hace poco, al poner en orden (¡una vez más!) mis papeles, y he pensado que quizá los nuevos *Anales* aceptarían una última aportación de un viejo colaborador. Veo que así ha sido. Agradezco la atención. El autor”.
- [2] H. Luecke, B. Schobert, H.-T. Richter, J.-P. Cartailier, J. K. Lan-
yi, *Science* **1999**, *286*, 255-260.
- [3] S. Sekharan, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19052-19055.
- [4] H. Patzel, B. Simon, A. terLaak, B. Kessler, R. Kühne, P. Schmie-
der, D. Oesterhelt, H. Oschkinat, *PNAS* **2002**, *99*, 9765-9770.
- [5] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat,
H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne. The Protein Data
Bank, *NucleicAcids Res.* **2000**, *28*, 235-242.
- [6] J. Tittor, U. Schweiger, D. Oesterhelt, E. Bamberg, *Biophys. J.*
1994, *67*, 1682-1690.
- [7] E. Tajkhorshid, J. Baudry, K. Schilten, S. Suhai, *Biophys. J.* **2000**,
78, 683-693.
- [8] E. Tajkhorshid, S. Suhai, *Theochem* **2000**, *501-502*, 297-313.
- [9] L. Salem, *Israel J. Chem.* **1975**, *14*, 89-104.
- [10] C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475-2532.
- [11] X. Solans-Monfort, M. Sodupe, O. Mó, M. Yáñez, J. Elguero, *J.*
Phys. Chem. B **2005**, *109*, 19301-19308.
- [12] J. W. Lewis, C. Sandorfy, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1720-1726.
- [13] T. Dziembowska, *Polish J. Chem.* **1998**, *72*, 193-209.
- [14] H. Karabiyik, R. Sevincek, H. Petek, M. Aygün, *J. Mol. Model.*
2011, *17*, 1295-1309.



The banner features a background of colorful, overlapping diamond shapes in shades of blue, green, yellow, red, and purple. On the right side, the text reads: "EuChemS European Chemical Society" above "IYPT2019 International Year of the Periodic Table of Chemical Elements". At the bottom right, there are logos for IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization), and the IYPT 2019 logo.

Una perspectiva histórica y epistemológica de los estudios de ciencia y género y su uso en el aula de ciencias

Rebeca Martínez-Haya

Resumen: En los años 60 del pasado siglo y en consonancia con la segunda ola del feminismo, surgen los primeros estudios de *ciencia y género*. Estos estudios abarcan diferentes enfoques que relacionan la presencia de la mujer en la ciencia, bien sea bajo la figura de científicas o como sujetos a estudiar biológica o psicológicamente; identificando una marcada desigualdad entre hombres y mujeres desde cualquier enfoque. El estudio y la repercusión de este desequilibrio han establecido un área de investigación conocida como *ciencia y género*, cuyos análisis son cada vez más influyentes en el mundo de la ciencia y la docencia.

Palabras clave: Ciencia y género; invisibilidad; naturalización; barreras.

Abstract: In the decade of the 60's of the last century and in line with the second wave of the feminism, the firsts studies based on *science and gender* appeared. These studies include several approaches which correlate the women presence on science, as scientists or as biologically or psychologically subjects to study, revealing a noticeable inequality between men and women from any approach. The study and the repercussion of this inequality have established a research field known as *science and gender*, whose analysis are becoming more influent in the science and teaching world.

Keywords: Science and Gender; Invisibility; Naturalization, Barriers.

INTRODUCCIÓN

Para poder entender el escenario actual en cuanto a temas de *ciencia y género*,^[1] es necesario el estudio de la historia de la ciencia desde esta perspectiva. Así, se han identificado dos grandes focos dentro de este campo, que, a la vez, pueden dividirse en líneas más específicas. Por un lado, estarían los problemas asociados a la figura de la mujer como científica, esto es, a la detección de una creciente conciencia por parte de la comunidad científica de la diferencia en la participación entre hombres y mujeres que trabajan en ciencia y que debe su origen a varios factores. Por otro lado, estarían los problemas de una índole más socio-política, que identifican la necesidad de incorporar el género como una variable dentro de los análisis de los efectos de la ciencia y la tecnología en la sociedad. Es decir, cómo en ciertos momentos de la historia se “ha estudiado” a la mujer desde un punto de vista científico, como por ejemplo las falsedades científicas basadas en el determinismo biológico o la invención de enfermedades mentales asociadas al género femenino.^[2]

Cabe resaltar que el análisis de las interacciones entre *ciencia y género* debe servir para enfrentarse a factores esenciales dentro de las relaciones de Ciencia, Tecnología, Sociedad y Medio Ambiente (CTSM), como, por ejemplo, las

conexiones entre cuestiones sociales y avance de conocimiento. Es por esto, que el análisis de género debe buscar y proponer soluciones que reduzcan esta desigualdad, e implica un fuerte compromiso que transforme tanto la educación, cómo la práctica y gestión de la ciencia y la tecnología.^[2a] Por este motivo, entre otros, el estudio de las cuestiones de *ciencia y género* puede resultar una excelente herramienta para abordar las relaciones CTSM en el aula de ciencias.^[3]

Con el presente trabajo se pretende, en primer lugar, dar una idea al lector/a de cuales han sido y/o son los aspectos que relacionan las cuestiones de *ciencia y género* a través de varios casos reales dados a lo largo de la historia, sin llegar a profundizar mucho en cada cuestión, ya que abordar en detalle cada uno de ellos supone una revisión mucho más exhaustiva y con infinidad de matices que quedan fuera del objeto y extensión de este trabajo. Visto esto, se procederá a realizar un breve análisis de qué actitudes se pueden incentivar en el alumnado empleando las cuestiones de *ciencia y género* para, a continuación, realizar una pequeña propuesta, a modo de ejemplo, de actividades relacionadas.

LA MUJER EN LA HISTORIA DE LA CIENCIA

Aunque cada rama de la ciencia lleva asociadas unas ratios de género diferentes, en general, el marco actual global refleja una menor presencia de mujeres dentro del conjunto total de las profesiones STEM (*Science, Technology, Engineering and Mathematics*), siendo esta diferencia más acusada en las áreas ingenieriles y tecnológicas, e incrementándose en cualquier área al subir en el escalafón profesional.^[3] En las siguientes líneas se tratará de identificar el porqué histórico de esta situación.



R. Martínez-Haya

Instituto de Tecnología Química
Universitat Politècnica de València-Consejo Superior
de Investigaciones Científicas
Avenida de los Naranjos s/n, 46022 Valencia, España
C-e: rebeca.martinez.haya@gmail.com

Recibido: 18/02/2019 . Aceptado: 11/03/2019.

LA INVISIBILIDAD DE LA MUJER EN LA CIENCIA

Uno de los casos actualmente más denunciados en cuanto a cuestiones de *ciencia y género* es el de Rosalind Franklin. Rosalind Franklin fue una química y cristalógrafa inglesa de mitad del siglo xx. En 1950, Franklin comenzó a trabajar como investigadora en el *King's College* de Londres en el estudio del ADN. Su amplia experiencia como cristalógrafa le permitió obtener las imágenes por difracción de rayos X que fueron clave para proponer el modelo de la estructura del ADN por parte de Watson y Crick, por lo que a ellos se les otorgó el Nobel en 1962 junto a Maurice Wilkins, mientras que ella fue totalmente invisibilizada como científica participante en el proceso de descubrimiento.^[4]

El caso de Franklin no es aislado, es más, si la historia de la humanidad, en todas sus facetas, se sometiera a examen, se vería claramente cómo la mujer raras veces aparece como sujeto protagonista, especialmente como grupo. Siendo la mujer la mitad de la población en la Tierra, esta representación de la historia no puede corresponder con la realidad, sino más bien con el hecho de que la historia ha ido sufriendo sesgos de género, haciendo que el papel de la mujer no haya sido suficientemente transmitido.^[5] Es decir, a pesar de que, a lo largo de la historia y por diversos motivos, ha habido más científicos que científicas, las mujeres, al igual que los hombres, siempre han sentido atracción por el conocimiento, en general, y por el científico, en particular, y por tanto, han estado presentes profesionalmente en las carreras científicas. Sin embargo, la autoría de sus hallazgos no se ha visto tan recogida y transmitida como en el caso de los hombres.

Por tanto, aquí se unen dos factores, por un lado, una menor población de mujeres que de hombres trabajando en ciencia y además un sesgo en el reconocimiento de la participación de las mujeres una vez los hallazgos científicos han sido logrados, tal como ocurrió con Franklin. Así, la *invisibilidad* de figuras femeninas dentro de la historia de la ciencia acaba generando en la sociedad una visión deformada de la figura del científico, asociándose automáticamente a un hombre.^[6] Esta visión deformada se suele trasladar a los libros de texto de enseñanza secundaria y de bachillerato. Por ejemplo, en un estudio publicado en la revista *Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias*, en el que se analizan si las narrativas de una veintena de libros de texto actuales atienden o no a la presencia de las mujeres en la historia de la ciencia, se revela que sólo un 30% de los libros examinados hace alguna referencia a las mujeres en la historia de la química, en contra del 70% que no lo hace.^[7] Toda esta invisibilidad de la mujer en la ciencia acaba provocando una falta de modelos femeninos en ciencia para las niñas y/o adolescentes.^[3]

MARIE CURIE, LA ACADEMIE DE SCIENCES NO FUE PARA TI

Las oportunidades y el acceso de las mujeres al ámbito científico han ido variando a lo largo de la historia y en paralelo a las barreras institucionales y estructurales de cada momento. En general, siempre han tenido un menor acceso a las instituciones científicas que los hombres; por ejemplo,

en la Antigua Grecia solo eran aceptadas en algunas escuelas filosóficas y durante la Edad Media, los conventos eran prácticamente los únicos espacios en los que las mujeres tenían acceso al estudio.^[5] Paradójicamente, con la llegada de las Universidades europeas (siglos XII-XV), se redujo el acceso de las mujeres al conocimiento, debido al carácter clerical de las universidades. Así, la mujer como grupo no tuvo acceso a la universidad hasta finales del siglo XIX o principios del XX. Las academias todavía tardaron más en aceptar mujeres en sus filas. Cabe destacar a Marie Curie, la cual quedó fuera de la *Académie de Sciences* de París por dos votos un año antes de que le concedieran su segundo premio Nobel, en 1911. Un año antes, en 1910, España permitía el acceso libre y sin permisos especiales de la mujer a la universidad; más tarde, en 1916, Emilia Pardo Bazán se convertiría en la primera profesora de universidad en nuestro país. Sin embargo, hasta la década de los 80 no hubo ninguna mujer en las academias científicas españolas. Las primeras en acceder fueron María Cascales (1987) y Margarita Salas (1988), en la Real Academia de Farmacia y en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, respectivamente.^[2a]

Resulta curioso que ni los estatutos de la *Royal Society* ni en los de la *Académie Royal* se estipulaba expresamente el veto a la entrada de mujeres. Además, se reconocía que las mujeres habían participado de forma activa mostrando interés y aportaciones de calidad a los círculos que fueron la semilla de la constitución de estas instituciones. Así, esta segregación viene dada por la institucionalización de las entidades, cuyas normas institucionales no pueden estar en conflicto con los valores sociales de la época, convirtiéndose en *barreras invisibles*. Como resultado, se puede concluir que a lo largo de la historia se ha admitido a la mujer en la actividad científica como igual, hasta que la actividad en sí se institucionaliza y profesionaliza. En ese momento, la presencia femenina en una actividad científica es inversamente proporcional al prestigio de dicha actividad; o lo que es lo mismo, conforme aumenta el prestigio de una actividad científica, disminuye la presencia de mujeres en dicha actividad. La falta de estatus o reconocimiento acaba extendiéndose a tareas o campos completos "feminizados", los cuales se valoran menos por considerarlos poco importantes o rutinarios.^[5] Este prejuicio en reconocer la labor y los logros de las mujeres en ciencias, llegando incluso a atribuirse dichos méritos a sus colegas masculinos, fue acuñado por Margaret Rossiter como "*Efecto Matilda*" basándose en los escritos de la sufragista y abolicionista Matilda Joselyn Gage.^[8]

A día de hoy, estas barreras legales ya no tienen cabida en el mundo occidental, sin embargo, sí pueden darse variadas formas de discriminación encubiertas y sutiles, las cuales, al darse de manera continuada, acaban teniendo un gran impacto en las vidas de las mujeres.^[5] Por ejemplo, en 1997 la revista *Nature* publicó un estudio en el que las probabilidades de que un hombre consiguiera una beca postdoctoral eran el doble que para una mujer. El estudio mostraba que los evaluadores, inadvertidamente, adjudicaban una ventaja equiparable al valor de 20 publicaciones en revistas de prestigio a los hombres.^[9] 22 años después de este estudio, sigue dándose esta desigualdad (techo

de cristal, gráficas de tijera, etc.), y la negación sistemática cuando se proponen acciones que puedan favorecer a las mujeres.^[10] Un ejemplo de esto es el estudio publicado en 2012 conocido como el “efecto Jennifer y John”^[11] en el que se enviaron dos currículums exactamente iguales de dos personajes inventados, Jennifer y John, a distintos responsables de laboratorios de ciencias de varias Universidades. Los resultados demostraron una mayor valoración (más competente, más contratable y más tiempo de dedicación por parte del tutor supervisor) a John que a Jennifer, llegando a haber una diferencia salarial de alrededor del 10% entre los dos personajes.^[11]

LA NATURALIZACIÓN DE LA INFERIORIDAD FEMENINA

Con respecto a cómo la ciencia ha estudiado a la mujer como sujeto, los estudios empiezan a surgir en el siglo XIX, centrándose en sexo y género, especialmente las diferencias entre sexos, y también en la sexualidad en general. A priori, es un interés científicamente legítimo, sin embargo, los análisis que se han hecho a posteriori de estos estudios muestran intentos de diferenciar lo que es “normal y anormal” (o desviado) en lo referente a femenino y masculino y también a jerarquizar a los seres vivos según la construcción social del momento. La teoría de la evolución de Darwin condujo a interpretaciones sociales parciales, como el darwinismo social, que jerarquizaba a las especies de menos a más evolucionadas. La jerarquización continuaba dentro de la propia especie, el “hombre blanco” culminaba la cúspide, mientras que las mujeres blancas y el resto de las razas quedaban por debajo. Como consecuencia, se pretendió atribuir ciertas características para confirmar las hipótesis propuestas,^[11] es decir, *naturalizarlas*.

Los estudios médicos del siglo XIX dedicados a las diferencias sexuales (y raciales) se basaban en la antropometría, craneometría, sociobiología, etc. En ellos, se buscaban características físicas que marcaran las diferencias, y a estos rasgos, se les atribuía una serie de cualidades. Los estudios del cerebro sirvieron como base para asentar la idea de la inferioridad de las mujeres, así como de otras razas, clases más bajas y pueblos no civilizados, de forma científica. Un ejemplo de ello son las “investigaciones” llevadas a cabo por Franz Joseph Gall y su discípulo J. C. Spurzheim, que establecieron una relación entre algunas facultades mentales, como la memoria, y la conformación del cráneo. Así, “la lectura de cabezas” fue una práctica popular durante un tiempo. Con sus “estudios”, concluyeron que el hombre tenía más poder mental, y que el intelecto de las mujeres tenía menor vigor y poder reflexivo, además de no ser capaces de extender su razonamiento más allá del mundo visible.^[12]

La culminación de los estudios del cerebro se da con la definición del índice cefálico, definido por A. Retzius en 1840, y que establece la relación entre la anchura y la longitud del cráneo. Este índice cobró gran importancia y fue considerado como un indicador altamente significativo para fundamentar las diferencias de tipo actitudinal, entre razas, sexos, etc. El hecho de que el cerebro femenino pesara menos que el masculino también sirvió como infor-

mación trascendental para inferir que las mujeres poseían no solo menos capacidades y facultades mentales, sino también morales.^[12] Es decir, se normalizó y naturalizó la inferioridad de la mujer por haberse demostrado “con rigor científico” dicha inferioridad.

Aunque, hoy día, estas ideas están totalmente desacreditadas científicamente, es a partir de ellas por lo que ha subyacido durante mucho tiempo el uso del cuerpo masculino como la norma para el conjunto de la población. Como consecuencia, cuando los ensayos clínicos que afectan a la población general han comenzado a incorporar información sobre la participación de mujeres y hombres, se ha identificado que, en muchos casos, las muestras de mujeres son muy inferiores a las de los hombres.^[13] Un ejemplo de esto es el estudio de la cardiopatía isquémica, una enfermedad más frecuente y grave en mujeres, pero que popularmente se percibe como una “enfermedad de hombres”. Los ensayos clínicos de esta enfermedad se desarrollaron inicialmente en poblaciones varoniles,^[14] generalmente justificados por los desarreglos hormonales femeninos, considerando a las mujeres como sujetos inestables,^[15] desarrollando el conocimiento (síntomatología, tratamientos, etc.) en base al hombre y con resultados que no eran efectivos en mujeres.^[2b, 16]

CIENCIA Y GÉNERO EN EL AULA DE CIENCIAS

La comprensión de la naturaleza de la ciencia es el principal objetivo de las clases de ciencia en educación secundaria y bachillerato.^[17] Sin embargo, por norma general, los contenidos suelen exponerse de una forma ahistórica y aproblemática, convirtiéndose en enseñanzas dogmáticas y descontextualizadas del momento histórico en el que se desarrollaron. Es bien sabido que un enfoque epistemológico de estas materias contribuye a una mejor comprensión de la naturaleza de las enseñanzas científicas, y facilita la construcción de conceptos y entendimiento de teorías con sus dificultades.^[18]

Tras el análisis histórico realizado en cuanto a las cuestiones de *ciencia y género*, se puede intuir que este tema puede servir como potencial herramienta didáctica dentro del aula de física y química en base a varias cuestiones^[19] vinculadas con las relaciones *CTSM* así como con el desarrollo del pensamiento crítico por parte del alumnado, contribuyendo a mejorar su interés y aprendizaje en la clase de ciencias. A continuación, se analiza cómo el tema *ciencia y género* puede contribuir positivamente en el aula de ciencias:

1. *Motivar e interesar al alumnado*, especialmente a las alumnas. El hecho de identificar científicas a lo largo de la historia proporciona modelos en los que las alumnas pueden verse reflejadas en el futuro, además hace que los alumnos vean a las alumnas como iguales, lo que será beneficioso para la sociedad en el futuro.
2. *Humanizar los contenidos* convirtiendo a la figura del científico en alguien más cercano y próximo. Con los estudios de ciencia y género, se pone de mani-

fiesto que a lo largo de la historia ha habido casos que han sufrido multitud de impedimentos y que aun así han alcanzado sus objetivos. Un ejemplo sería que algunas mujeres hayan tenido que firmar sus obras bajo pseudónimos para no perder credibilidad, como la zaragozana María Andrea Casamayor (siglo XVIII), la cual tuvo que escribir dos obras bajo el seudónimo masculino de Casandro Mamés de la Marca y Araioa.^[20]

3. *Proporcionar una mejor comprensión de los conceptos científicos mostrando su desarrollo y perfeccionamiento.* Como por ejemplo la actividad llevada a cabo por matemáticas como Katherine Johnson en la carrera espacial norteamericana, cuyas operaciones y comprobaciones de cálculo eran críticas para los ingenieros aeronáuticos, pero sin embargo no se le atribuía el mismo prestigio.^[21]
4. *Dar un valor intrínseco la comprensión de ciertos episodios cruciales en la historia de la ciencia.* Bajo esta perspectiva se puede explicar cómo se “han tapado” a las mujeres a lo largo de la historia, incluso aquellos casos que se dan cuando hay un hombre y una mujer en los que, en general, el mérito se lo lleva el hombre, dejando fuera a la mujer, como en el caso de Franklin. Además, se podría explicar cómo, según la época, la mujer ha tenido más o menos acceso al estudio, bien sea por barreras legales o invisibles.
5. *Demostrar que la ciencia es mutable y cambiante y que, en consecuencia, el conocimiento científico actual es susceptible de ser transformado.* En este sentido, se pondría de manifiesto la justificación de teorías que tienen un origen social o cultural como si tuvieran un fundamento teórico, es decir justificar un prejuicio social o cultural definiéndolo como algo natural y por tanto basado en la razón y la ciencia. Por ejemplo, cuando se trataba de demostrar que la mujer era intelectualmente inferior al hombre por la comparación del tamaño de sus cerebros, entre otros factores. Algo que, se justificó de manera “científica” y que acabó por demostrarse que no era cierto, modificando las teorías.
6. *Proporcionar un conocimiento más rico del método científico y mostrar las pautas del cambio de la metodología aceptada.* Bajo esta idea, los estudios de *ciencia y género* muestran como la inclusión de las concepciones femeninas de la ciencia de por sí van a modificar los métodos, las estructuras, la concepción, la transmisión y la práctica de la ciencia, tal y como ocurrió con los estudios de la primatóloga Jane Goodall acerca de los chimpancés, cuyos resultados modificaron totalmente la concepción que se tenía de esta especie.^[22]

POTENCIALES APLICACIONES DIDÁCTICAS

Para introducir el tema de ciencia y género (u otras cuestiones relacionadas con la historia de la ciencia) se debe trabajar en su inclusión dentro de los contenidos y ense-

ñanzas de los currículos. El fin es que el alumnado tenga conocimiento del tema, pero sin que éste sustituya conocimientos de contenido puramente científico. El objetivo en palabras de Matthews es que “*captén algo de los aspectos intelectuales que están en juego en estos asuntos, que captén que hay preguntas a hacer y que comiencen a pensar no solamente las respuestas, sino sobre lo que podría considerarse como respuesta y qué tipos de evidencias pueden respaldar nuestras respuestas*”.^[19]

El tema de *ciencia y género* en particular casa perfectamente con el Bloque 1 “La actividad científica” de los currículos de los cursos de Física y Química (2.º, 3.º y 4.º de ESO y 1.º Bachiller), Física (2.º Bachiller) y Química (2.º Bachiller) de la Comunidad Valenciana. Además, este bloque hace especial hincapié al uso de lenguaje no discriminatorio. A continuación, se proponen algunas actividades, a modo de ejemplo, que podrían realizarse en función de un criterio específico:

Actividad 1: En todos los currículos mencionados se propone la interpretación de textos de naturaleza científica para obtener información y reflexionar sobre el contenido. Se podría proponer el análisis de este texto:

“Si queremos que la mujer cumpla plenamente su deber de madre, no podemos pretender que posea un cerebro masculino. Si las mujeres desarrollaran su capacidad en la misma medida que los hombres, sus órganos materiales sufrirían y las veríamos transformarse en híbridos repugnantes e inútiles”. August Moebius, 1860, matemático alemán.^[23]

Actividad 2: En todos los currículos mencionados se propone la búsqueda y selección de información para elaborar textos y ampliar sus conocimientos citando adecuadamente a las fuentes. Se podría proponer la siguiente actividad relacionada con el Premio Nobel y la mujer: ¿Sabes que es el Premio Nobel? Busca quien ha recibido este premio en el área de química los últimos 50 años, ¿hay alguna mujer? Nombra algunas mujeres que haya recibido el premio Nobel en materias científicas e identifica en qué año lo recibieron. ¿Qué porcentaje representan las mujeres premiadas (en materias científicas)?^[23]

Actividad 3: Dentro de los currículos de 3.º y 4.º de ESO y en los dos de 2.º de Bachiller también se incluye la búsqueda de información sobre entornos laborales, profesiones y estudios vinculados con los conocimientos del nivel educativo para generar alternativas ante la toma de decisiones vocacional. Se podría proponer la siguiente actividad relacionada con el techo de cristal y la búsqueda de modelos femeninos en ciencia: ¿Sabes que es el techo de cristal? ¿Y el “Efecto Matilda”? Busca información sobre estos temas. ¿Sabes quiénes son Margarita Salas, María Blasco, Rosalind Franklin, Gertrude Belle Elion, Rachel Carson, Émilie du Châtelet y Margaret Cavendish? ¿Crees que han podido experimentar el efecto del techo de cristal o el “Efecto Matilda” a lo largo de sus carreras?

Fuera del Bloque 1 también es posible acercarse al tema de *ciencia y género* al alumnado. Por ejemplo, al estudiar la Ley de Lavoisier (Bloque 3 de 2.º, 3.º, 4.º de ESO y

1.º Bachiller), se puede explicar cómo era la vida de la época y la importancia de los salones para la actividad científica. A continuación, se podría tratar la presencia de las mujeres, como Émilie du Châtelet, en estos salones y por supuesto, hablar de la obra de Anne Marie Pierrette Paulze. O al estudiar el tema de radioactividad y energía nuclear, en el Bloque 6 de Física (2.º Bachiller) explicar el descubrimiento de la fisión nuclear y la invisibilización que sufrió Lise Meitner. Estos dos casos son solo dos ejemplos que se podrían incorporar fuera del Bloque 1 de los currículos, pero podrían darse muchos más.

CONCLUSIONES

Todo lo expuesto anteriormente muestra cómo la historia de la ciencia ha estado plagada de desigualdad hacia la mujer, y esto es una idea que, debido a las características de “bondad e imparcialidad” que se le suelen atribuir a la ciencia, puede resultar difícil de asumir. Nada más lejos de la realidad, la ciencia es un producto humano y no puede librarse del contexto en el cual se desarrolla, con el sesgo que eso puede suponer. Algo importante a señalar, es que el análisis de las cuestiones *ciencia y género* no debe permanecer como un campo de estudio marginal que estudie casos del pasado o que explique el por qué se siguen dando ciertos desniveles en el mundo de la ciencia, sino que debe servir para enfrentarse a factores esenciales dentro de las relaciones de CTSM.

La integración total de la mujer al ámbito científico se convierte, no sólo en una cuestión de justicia social e igualdad de derechos, sino también en la búsqueda y aprovechamiento de talento que de otra forma se vería desperdiciado. La normalización de la ciencia llevada a cabo por ambos sexos por igual conllevará a evitar posibles sesgos generados al desarrollar la ciencia en sí. Esto no significa que las mujeres vayan a ser más objetivas o con menos sesgos que los hombres, significa que la ausencia de éstas va a producir una ciencia sesgada y menos objetiva que si se dan condiciones de igualdad de sexos. La búsqueda de la excelencia científica no puede pues mirar hacia otro lado en este tipo de cuestiones, así, el logro de la equidad y la igualdad de las mujeres en ciencia también implica una mayor objetividad dentro de la propia ciencia. Esta optimización en el uso de los recursos humanos llevaría a una ciencia más robusta y plural, sin perspectivas parciales, es decir una ciencia de excelencia y, por tanto, de mayor calidad.

El hecho de tratar las relaciones *ciencia y género* dentro del aula de educación secundaria y bachillerato, sin duda, va a ayudar a normalizar la visibilidad de las mujeres en el ámbito científico, algo esencial en la educación del alumnado como la futura ciudadanía adulta, rompiendo posibles futuras barreras. Además, puede impulsar el desarrollo de vocaciones dentro de las alumnas al identificar modelos que de otro modo quedarían fuera de su conocimiento, así como promover el pensamiento crítico en el alumnado ante el trato injusto de la mujer en la ciencia.

Con todo lo expuesto, se considera que los estudios de *ciencia y género* son de gran importancia para alcanzar socie-

dades más justas y también para el desarrollo de la propia ciencia. Por tanto, deben de tenerse muy presentes tanto a la hora de promover iniciativas y proyectos a nivel científico, como en las primeras etapas de contacto con la ciencia en los colegios e institutos.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor José Ramón Bertomeu, por sus consejos en la elaboración de este manuscrito y por sus clases de *Història i Epistemologia de les Ciències*.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] V. Sanz González, *Argum. Razón Téc.* **2005**, 8, 43-66.
- [2] a) M. González García, E. Pérez Sedeño, *Revista CTS+I* **2002**, 2, 5-24; b) S. García Dauder, E. Pérez Sedeño, *Las “mentiras” científicas sobre las mujeres*, vol. 614, Catarata, Madrid. España, **2017**.
- [3] J. C. Blickenstaff *Gend. Educ.* **2005**, 17, 369-386.
- [4] B. Maddox, *Rosalind Franklin: The dark lady of DNA*, Harper Collins, Nueva York, **2002**.
- [5] E. Pérez Sedeño, *Quark.* **2003**, 27, 10.
- [6] I. Fernández, D. Gil, J. Carrascosa, A. Cachapuz, J. Praia, *Ensen. Cien.* **2002**, 20, 477-488.
- [7] L. Moreno Martínez, M. A. Calvo Pascual, *Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias* **2019**, 16, 1101.
- [8] M. W. Rossiter, *Soc. Stud. Sci.* **1993**, 23, 325-341.
- [9] C. Wennerås, A. Wold, *Nature* **1997**, 387, 341.
- [10] J. K. Swim, L. L. Cohen, *Psychol. Women Q.* **1997**, 21, 103-118.
- [11] C. A. Moss-Racusin, J. F. Dovidio, V. L. Brescoll, M. J. Graham, J. Handelsman, *PNAS USA* **2012**, 109, 16474-16479.
- [12] A. Gómez Rodríguez, *Arbor.* **2005**, 181, 479-492.
- [13] N. Laguna Goya, F. A. Rodríguez Trelles, *Rev. Esp. Salud Pública* **2008**, 82, 343-350.
- [14] I. Rohlfs, M. M. García, L. Gavaldà, M. J. Medrano, D. Juvinyà, A. Baltasar, C. Saurina, M. T. Faixedas, D. Muñoz, *Gac. Sanit.* **2004**, 18, 55-64.
- [15] M. T. Ruiz-Cantero, M. Verdú-Delgado, *Gac. Sanit.* **2004**, 18, 118-125.
- [16] *TED Talk: Sexualidad y roles de género en primates y seres humanos.* **2016**.
- [17] A. Caamaño, *Alambique* **1996**, 8, 43-51.
- [18] a) J. F. Praia, *Ensen. Cien. Tierra* **1996**, 4, 30-37; b) A. García-Belmar, J. R. Bertomeu Sánchez, *Alambique* **1998**, 17, 20-37; c) E. Pedrinaci, *Alambique* **1996**, 8, 4-6.
- [19] M. R. Matthews, *Ensen. Cien.* **1994**, 12, 255-277.
- [20] M. J. Casado Ruiz de Lóizaga, *Las damas del laboratorio: mujeres científicas en la historia*, Debate, España, **2006**.
- [21] M. Kumar, *New Scientist* **2017**, 233, 42-43.
- [22] *Jane Goodall biography: www.janegoodall.org.uk/jane-goodall/biography*
- [23] D. Bermejo, P. Morera Marante, T. Perdomo Lorenzo, P. López Pérez, C. Luque Llamas, P. Botín Hernández, *Ciencia y género. La mujer en la historia de la ciencia. Una propuesta de enseñanza y aprendizaje para la física y química de la ESO y bachillerato.* **2002**, XX Encuentros de Didáctica de las Ciencias Experimentales, Universidad de la Laguna.



XXXVII
REUNIÓN BIENAL
DE LA REAL SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE QUÍMICA

Donostia – San Sebastián
26 / 30 de mayo de 2019 | Auditorio Kursaal

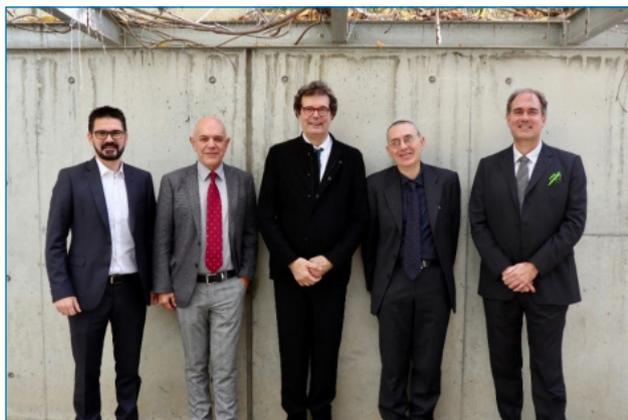
www.bienal2019.com



Universidad
del País Vasco
Euskal Herriko
Unibertsitatea



Entrega de los Premios Internacionales de la RSEQ 2018



De izquierda a derecha, Dr. Paolo Melchiorre, Dr. Antonio M. Echavarren (presidente de la RSEQ), Sr. Paul Knochel, Dr. Pier Giorgio y Dr. Kilian Muñoz

El pasado miércoles 5 de diciembre de 2018, tuvo lugar en el Institut Català d'Investigació Química la entrega de los premios Hispano-Italiano (González-Ciamician) e Hispano-Alemán (Elhuyar-Goldschmidt) a Pier Giorgio Cozzi (Universidad de Bologna) y Paul Knochel (LMU, Munich) respectivamente.

La conferencia de Pier Giorgio Cozzi tuvo por título: "Developing New and Effective Photoredox Processes in the Ciamician Department"; y la de Paul Knochel: "Polyfunctional Organometallics in Organic Synthesis".

Estos premios se conceden de forma bilateral por parte de la RSEQ y las respectivas sociedades extranjeras.

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA

Firma acuerdo Lilly-RSEQ

El día 28 de enero se firmó el acuerdo anual de colaboración con la compañía farmacéutica Lilly para el patrocinio de la Conferencia Lilly 2019 y otras actividades científicas de nuestra Sociedad. La firma tuvo lugar en el Centro de Investigación de Lilly en Alcobendas por parte del doctor Juan Velasco, director del centro, y del Dr. Antonio M. Echavarren, presidente de la RSEQ.

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA



De izquierda a derecha, los asistentes al acto, doctor Juan Antonio Rincón, miembro de European Academic Contacts Committee-EUACC, Lilly, Dr. Antonio M. Echavarren, presidente RSEQ, doctor Juan Angel Velasco, Director Europeo Lilly y la doctora Sonia María Gutiérrez, miembro de European Academic Contacts Committee-EUACC, Lilly

Todas las noticias deberán enviarse a la secretaria de publicaciones (pyanezs@ucm.es)
Su publicación es discrecional al Comité Editorial de *Anales*.

Entrega de los X Premios SusChem-Jóvenes Investigadores Químicos 2018

El pasado 11 de diciembre de 2018, tuvo lugar la ceremonia de entrega de la décima edición de los Premios SusChem-Jóvenes Investigadores Químicos, que tienen por objeto reconocer, incentivar y promover la actividad científica y divulgativa entre los jóvenes investigadores. Este año, el acto ha sido apadrinado por el ministro de Ciencia, Innovación y Universidades, Pedro Duque.

Premio Innova Mestrelab

Al mejor trabajo (patente, publicación científica y/o proyecto fin de carrera o máster) desarrollado en los dos últimos años (2016-2017), a partir de una colaboración público-privada en cualquier área relacionada con la Química Sostenible, ha sido otorgado a María Jesús Rodríguez Álvarez, máster en Química, por su trabajo “Combination of Metal-Catalyzed Cycloisomerizations and Biocatalysis in Aqueous Media: Asymmetric Construction of Chiral Alcohols, Lactones, and Hydroxy-Carbonyl Compounds”, desarrollado en la Universidad de Oviedo, con la colaboración de Entrechem, S. L.

Premio Predoc Mestrelab

Al autor de la mejor publicación científica en cualquier área de la química, con número de página de 2017 y que no estuviera en posesión del título de doctora 31 de diciembre de 2017, ha sido otorgado a Eva María Gallego Sánchez, licenciada en Química, por su trabajo “Abinitio

synthesis of zeolites for preestablished catalytic reactions”, desarrollado en el Instituto de Tecnología Química (Universitat Politècnica de Valencia-CSIC).

Premio Postdoc Mestrelab

Al autor de la mejor publicación científica en cualquier área de la química, con número de página de 2017 y que estuviera en posesión del título de doctor a 31 de diciembre de 2017, ha sido otorgado a Francisco Juliá Hernández doctor en Química, por su trabajo “Remote carboxylation of halogenated aliphatic hydrocarbons with carbon dioxide”, desarrollado en el Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ).

Premio Futura Mestrelab

Al mejor expediente académico de la licenciatura o grado de Química o cualquier otro relacionado con la ciencia y la tecnología Química y cuyo título se hubiera obtenido en 2017, ha sido otorgado a Alicia Rioboo Vidal, graduada en Química por la Universidad de Santiago de Compostela con una nota media de 9,6 sobre 10.

Al término de la ceremonia de entrega de los X Premios SusChemJIQ, tuvo lugar la mesa de debate Jóvenes talentos de la Química: investigación e innovación para un futuro sostenible, en la que se ha evaluado la situación de los jóvenes investigadores químicos españoles y su papel protagonista como impulsores de la innovación y la investigación como herramienta para aportar las soluciones globales que la Sociedad demanda en los ámbitos de la sostenibilidad y el cuidado del planeta.

En la mesa han participado Javier García Martínez, director del Laboratorio de Nanotecnología Molecular de la Universidad de Alicante y fundador de Rive Technology; Adriana Orejas, directora de Proyectos de Downstream de Repsol; Gonzalo Jiménez Osés, director del Laboratorio de Biología Química Computacional de la Universidad de La Rioja; y presidente del Grupo de Jóvenes Investigadores Químicos de la Real Sociedad Española de Química, Mercedes Vila, CEO de CTECHNANO eIrakusne López, Ejecutiva de Cuentas y directora Científica de la Relación con el Usuario de Mestrelab Research.



De izquierda a derecha, Carles Navarro presidente de Feique, Alicia Rioboo Vidal, María Jesús Rodríguez Álvarez, Francisco Juliá Hernández, Eva María Gallego Sánchez y Luisa Fraga presidenta de la Plataforma Tecnológica de Química Sostenible (SusChem-España)

Premios GEPRONAT 2018

La doctora doña **Mercedes Amat Tusón** ha obtenido el Premio GEPRONAT 2018 a la Excelencia en la Investigación en Química de Productos Naturales. Catedrática por la Universidad de Barcelona desde 1997, obtuvo el grado de Doctor en Farmacia por la misma Universidad y realizó estudios postdoctorales en la Universidad de Virginia (EE. UU.) gracias a la concesión de una beca Fulbright/MEC. Desde el año 2000 ha liderado ininterrumpidamente proyectos de I+D+i cuyo objetivo fundamental es el desarrollo de nuevas metodologías enantioselectivas de aplicación a la síntesis de productos naturales y compuestos bioactivos estructuralmente relacionados. Es autora de más de 140 publicaciones científicas y ha impartido 49 conferencias invitadas y 3 conferencias plenarias en congresos, universidades y centros de investigación nacionales e internacionales. Ha dirigido 23 tesis doctorales y ha supervisado el trabajo realizado en estancias temporales de unos 30 estudiantes extranjeros. Ha desempeñado diversos cargos académicos, entre los que cabe destacar el de directora del Departamento de Farmacología y Química Terapéutica de la Universidad de Barcelona (2005-2013). En el año 2015 fue galardonada con la medalla Fèlix Serratosa concedida por el Grupo Especializado de Química Orgánica (GEQOR) de la RSEQ. Actualmente es presidenta de la Sección Territorial Catalana de la RSEQ y vocal de la Junta Directiva del GEQOR.

La doctora doña **María Jesús Durán Peña** ha obtenido el Premio GEPRONAT 2018 al investigador novel del Grupo Especializado en Química de Productos Naturales.

Realizó su tesis doctoral en la Universidad de Cádiz, enfocada al aislamiento de metabolitos secundarios procedentes de plantas y al desarrollo de nuevas metodologías de ciclopropanación. A continuación, obtuvo un contrato post-doctoral en la Universidad de Warwick (Reino Unido) y posteriormente regresó a la Universidad de Cádiz, donde actualmente continúa trabajando en la búsqueda de nuevos agentes antibacterianos y nuevas metodologías de reacción orientadas a la síntesis de productos naturales.

El doctor don **Manuel Norte Martín** ha obtenido el Premio GEPRONAT 2018 a la trayectoria científica en investigación en química de productos naturales. Catedrático por la Universidad de La Laguna donde se licenció y se doctoró en 1976, en 1983 realizó una estancia posdoctoral en la Universidad de Rhode Island (EE. UU.). Su investigación está principalmente enfocada en el estudio de las toxinas marinas de las mareas rojas y su biosíntesis. Es autor de más de 130 publicaciones internacionales, ha dirigido más de 20 tesis doctorales y ha contribuido a la formación de un número mucho mayor de investigadores y profesionales que han pasado por su laboratorio.

Asimismo, ha sido vicerrector de Investigación de la Universidad de La Laguna y director del Instituto de Bio-Orgánica Antonio González de esta universidad. Ha formado parte de un panel de expertos de la Unión Europea sobre el tema. También está interesado en la búsqueda de metabolitos bioactivos de macroorganismos marinos y en el desarrollo de nuevas metodologías en RMN.

El doctor don **Alexandre Miguel Gregorio Pinto** ha obtenido el premio a la mejor tesis doctoral en el área de Química de Productos Naturales.

Alexandre Pinto nació en Lisboa (Portugal) donde se graduó en Farmacia en 2008. En 2010 completa un máster en Química Médica para luego en 2011 trasladarse a Barcelona. Donde desarrolla la tesis doctoral enfocada a la síntesis total de productos naturales. Durante este período, realiza una estancia en la Universidad de Viena y regresa como investigador posdoctoral. Actualmente, trabaja como Patent Adviser en las oficinas de Barcelona de ABG Intellectual Property.

GRUPO ESPECIALIZADO QUÍMICA
DE PRODUCTOS NATURALES



D.ª Mercedes Amat



D.ª María Jesús Durán Peña



D. Manuel Norte Martín



D. Alexandre Miguel Gregorio Pinto

El profesor Luis Liz Marzán, premio Nacional de Investigación 2018

El pasado mes de febrero tuvo lugar la ceremonia de entrega de los premios Nacionales de Investigación. El profesor Luis Liz Marzán recibió el Premio Nacional Enrique Moles de Ciencia y Tecnología Química, en reconocimiento por sus numerosas y significativas contribuciones a los campos de la química coloidal y la nanociencia.

Liz Marzán, es en la actualidad profesor de Investigación Ikerbasque y director Científico del CICbiomaGUNE. Sus investigaciones se centran en la síntesis y ensamblaje de nanopartículas, desarrollo de métodos de detección basados en nanopartículas como herramientas de diagnóstico, y nanoplasmonia.

Entre los diversos y numerosos cargos y distinciones que ha obtenido Liz Marzán a lo largo de su carrera científica, cabe destacar el de profesor invitado por la Jiangnan University de China (2018-2020), profesor visitante en la École Normale Supérieure Paris-Sclay en Francia (octubre de 2017) o profesor adjunto en la King Saud

University en Arabia Saudí (2014-2015). Ha recibido dos ERC Advanced Grant (2011-2016; 2018-2023), ha recibido el prestigioso premio Rey Jaime I de Investigación Básica (2015) y la medalla de la Real Sociedad Española de Química (2014).

Además, es autor de 450 artículos científicos siendo el único español en el ámbito de Ciencia de Materiales que ha sido nombrado *Highly Cited Researcher* durante cinco años consecutivos (2014-2018) por el alto impacto de sus publicaciones, ha dirigido 30 tesis doctorales, es coinventor de 8 patentes y coeditor de dos libros.

La ceremonia estuvo presidida por el rey Felipe VI junto a la reina Letizia, y contó con la presencia del ministro de Ciencia, Innovación y Universidades, Pedro Duque y de la secretaria de Estado de Universidades, Investigación, Desarrollo e Innovación, la profesora Ángeles Heras.

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA



De izquierda a derecha, el profesor Luis Liz Marzán, el ministro Pedro Duque, el rey Felipe VI, la reina doña Letizia y la profesora Ángeles Heras

Los profesores Hermenegildo García, Nazario Martín y Carmen Nájera, distinguidos como *Fellows* por ChemPubSoc Europe 2016-2017

En el último Congreso de Química EuChemS, que se celebró el pasado mes de agosto en Reino Unido, se presentó la lista de los nuevos socios que forman parte de la ChemPubSocEurope. En esta ocasión han sido reconocidos como *Fellows* los profesores Hermenegildo García, catedrático de Química Orgánica de la Universidad Politécnica de Valencia, Nazario Martín, catedrático de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid y vicedirector del Instituto de Estudios Avanzados en Nanociencia de Madrid (IMDEA-Nanociencia) y Carmen Nájera, catedrática de Química en la Universidad de Alicante, todos ellos miembros de la Real Sociedad Española de Química.

ChemPubSoc-Europe, asociación que aglutina a dieciséis sociedades químicas europeas con 700.000 miembros en 15 publicaciones y la revista gratuita *ChemViews Magazine*, contribuye a la excelencia científica y la ética editorial, y reconoce con estas distinciones a personas que han apoyado y trabajado de una forma extraordinaria durante muchos años, llevando el espíritu de ChemPubSoc-Europe alrededor del mundo.

Los nuevos socios fueron nominados por las Sociedades Nacionales para “reconocer su extraordinario com-

promiso con la excelencia científica, con la ética en las publicaciones y con los estándares más altos en la diseminación de los resultados científicos, las bases del éxito de ChemPubSoc Europe...”

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA



Hermenegildo García



Nazario Martín



Carmen Nájera

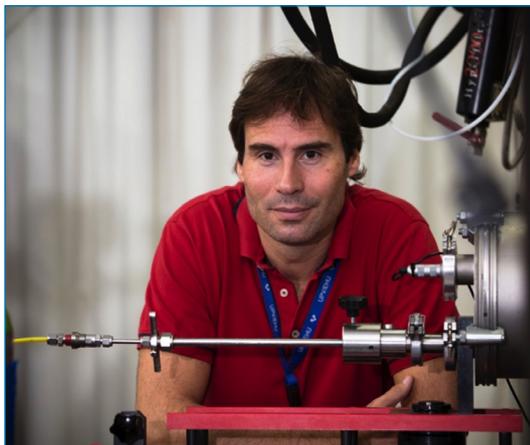
Alberto Lesarri y Emilio J. Cocinero, reciben el Premio Internacional Dra. Barbara Mez-Starck

El catedrático de Química-Física de la Universidad de Valladolid, Alberto Lesarri y el investigador y profesor del Departamento de Química-Física de la Universidad del País Vasco e Instituto de Biofísica, Emilio J. Cocinero, han recibido el reconocimiento por parte de la Fundación Dra. Barbara Mez-Starck (Friburgo). Este galardón internacional se otorga anualmente en memoria de la doctora Barbara Mez-Starck y reconoce las contribuciones más significativas en el campo de la química estructural y la física molecular. Ambos investigadores han sido premiados por sus estudios sobre las estructuras moleculares de biomoléculas.

Este premio que se entregó durante el transcurso de la 25th International Conference on High Resolution Molecular Spectroscopy celebrado en Bilbao del 3 al 7 de septiembre en 2018 y tras dieciséis ediciones es la



Alberto Lesarri



Emilio J. Cocinero

primera vez que recae en un investigador español. Además, el doctor Emilio J. Cocinero se ha convertido a sus cuarenta años, en el investigador más joven en recibir dicho reconocimiento.

Lesarri ha sido secretario de la Sección Territorial de Castilla de la RSEQ de 2014 a 2018 y actualmente es Secretario del Grupo Especializado de Física Atómica y Molecular de las RSEF/RSEQ.

Emilio J. Cocinero fue presidente del grupo de investigadores jóvenes químicos (JIQ) de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ) de 2014 a 2017.

EMILIO J. COCINERO
ALBERTO LESARRI

La profesora Otilia Mó elegida “IUPAC 2019 Distinguished Woman in Chemistry”

La profesora Otilia Mó, catedrática de Química Física en la Universidad Autónoma de Madrid, ha sido elegida “Distinguished Woman in Chemistry or Chemical Engineering” por la IUPAC en reconocimiento a su excelencia en investigación básica y a su capacidad de liderazgo en Química.

Doctora en Ciencias Químicas por la Universidad Autónoma de Madrid, con Premio Extraordinario en 1974. Fue *Postdoctoral Research Associate* en la Carnegie Mellon University (Pittsburgh, Pennsylvania), con el profesor John A. Pople (premio Nobel de Química 1998).

Entre otros cargos Otilia Mó ha desempeñado el de secretaria y directora del Instituto Universitario de Estudios de la Mujer de la Universidad Autónoma de Madrid (1990-95), vicedecana de Estudiantes de la Facultad de Ciencias (1996-1999), presidenta de la Sección Territorial de Madrid de la Real Sociedad Española de Química (2002-08), y directora del Departamento de Química de la UAM (2004-08, 2014-18), es miembro del Management Committee y vicepresidenta de la European Chemistry Thematic Network Association, y de la Comisión de Acreditación de Profesores Titulares de Ciencias de la ANECA. En el período 2008-2009 fue directora general de Programas y Transferencia de Conocimiento de la Secretaría de Estado de Universidades del Ministerio de Ciencia e Innovación y evaluadora de diferentes instituciones como del premio Rey Jaime I en Investigación Básica, en 2017 y 2018.

Especialista en Química Teórica y Computacional, ha publicado más de 400 artículos y capítulos de libros. Fue coresponsable del máster Erasmus Mundus Theoretical Chemistry and Computational Modelling (en la actualidad



La doctora Otilia Mó

máster Erasmus+), y miembro del grupo Promotor de la Innovative Training Network (ITN) para el European Joint Doctorate on Theoretical Chemistry and Computational Modelling (2014-2019).

La concesión del premio tendrá lugar durante el Congreso Mundial de la IUPAC en París del 5 al 12 de julio de 2019, coincidiendo con el Simposio Especial sobre Women in Chemistry.

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA

La doctora Coral Barbas “Honoris Causa” por la Universidad Médica de Bialystok (Polonia)

La doctora Coral Barbas, directora del Centro de Metabólica y Bioanálisis de la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo CEU en Madrid, ha sido nombrada Doctora “Honoris Causa” por la Universidad Médica de Bialystok en Polonia. Durante la ceremonia, que tuvo lugar el día pasado día 14 de diciembre, el Rector mencionó entre sus méritos haber contribuido al desarrollo científico de dicha universidad, que en la actualidad se encuentra entre las 5 mejores de Polonia en el área biomédica. La profesora Barbas es miembro del Comité Editorial del *Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, del Comité Asesor del Hospital La Fe de Valencia, es Visiting Professor en el Imperial College Londres, ha sido vicerrectora de Investigación en la Universidad San Pablo CEU y en la actualidad es directora de la Escuela Internacional de Doctorado de las tres Universidades CEU. Entre las distinciones más recientes cabe destacar la medalla de la Sociedad Belga de CC Farmacéuticas o haber sido nominada entre las 50 mujeres más influyentes en el área de la Química Analítica por la revista *The Analytical Scientist*.



En la foto la Dra. Coral Barbas en el acto de entrega

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA

La Universidad de Alcalá acoge la reunión del Comité Ejecutivo de la IUPAC

El Comité Ejecutivo de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), celebró su reunión número 156 en la Universidad de Alcalá los días 16-18 de noviembre. El encuentro tuvo lugar en el Colegio de San Ildefonso-



Los miembros del Comité Ejecutivo y con los representantes de la Real Sociedad Española de Química, la profesora Pilar Gómez Sal y el profesor Bernardo Herradón, en el Colegio de San Ildefonso de la Universidad de Alcalá

so y estuvo promovido por la Real Sociedad Española de Química y el Comité IUPAC-España. Además, contó con el apoyo del Vicerrectorado de Investigación y Transferencia de la UAH, que hizo posible su celebración en la Universidad de Alcalá.

Esta reunión del Comité ejecutivo en España tuvo como objetivo hacer más visible la organización y animar a los investigadores españoles a participar de forma más activa en sus trabajos. En este sentido, representantes de la Real Sociedad Española de Química (la profesora Pilar Gómez Sal), de EuChMS (la profesora Pilar Goya) y de la Universidad de Alcalá (el profesor Javier de la Mata y el profesor Ernesto de Jesús) asistieron a la cena que se celebró con los miembros del Comité Ejecutivo de la IUPAC en la Hostería del estudiante en Alcalá. Esperamos que esta reunión y los contactos establecidos con la IUPAC en Alcalá contribuyan a incrementar la participación de los químicos españoles en esta organización internacional, especialmente ahora que estamos a punto de celebrar el centenario de la IUPAC y el Año Internacional de la Tabla Periódica.

JAVIER GARCÍA-MARTÍNEZ, Universidad de Alicante
PILAR GÓMEZ SAL, Universidad de Alcalá

Los profesores Pedro Pérez y Miguel Ángel Alario elegidos *Fellows* de la European Academy of Sciences

Pedro J. Pérez (Aroche, Huelva, 1965) obtuvo su licenciatura en Ciencias Químicas en 1987 y su doctorado en 1991, ambos en la Universidad de Sevilla. Tras finalizar el mismo, realizó una estancia posdoctoral en la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill. En 1993, recibió una plaza de ayudante en la recién creada Universidad de Huelva, donde ha realizado su carrera hasta el momento. Ha sido investigador invitado en la Experimental Station de la compañía Dupont en Wilmington, Delaware. En 1996 funda su propio grupo de investigación y comienza a trabajar en el desarrollo de sistemas catalíticos para la funcionalización de hidrocarburos, su principal línea de investigación a lo largo de las últimas dos décadas, con el objetivo de convertir moléculas asequibles pero poco reactivas en otras con valor añadido. Es uno de los fundadores del Centro de Investigación en Química Sostenible (CIQSO) de la Universidad de Huelva.

Su trayectoria científica ha sido reconocida por la Real Sociedad Española de Química, con sus Premios de Química Inorgánica en 2007 y el de Investigación y Medalla de Oro en 2016. La Royal Society of Chemistry lo reconoció con la categoría de *Fellow* en 2014 y lo galardonó en 2016 con el Homogeneous Catalysis Award. Dentro de la RSEQ ha sido secretario general, presidente del Grupo de Química Organometálica y vicepresidente de la Sección Territorial de Andalucía Occidental, además de vocal de la Junta de Gobierno en varios períodos.



El profesor Pedro J. Pérez



El profesor Miguel Ángel Alario

El profesor Miguel Ángel Alario y Franco, catedrático Emérito de la Universidad Complutense y profesor Honorífico en el Departamento de Química Inorgánica ha sido elegido *Fellow* de la European Academy of Sciences.

Miguel Ángel Alario que fue presidente de la Real Academia de Ciencias, recibió de la Real Sociedad Española de Química, el premio para Investigadores Noveles en 1974, la medalla de oro en 1996, y la de los cincuenta años como miembro en 2017.

Es autor de más de 300 publicaciones, citadas una media de 125 veces/año en los últimos 20 años y coautor, con J. L. Vicent, del primer texto sobre Superconductividad en lengua española.

Entre las diferentes líneas de investigación que ha cultivado, destacan sus estudios sobre no-estequiometría y defectos extensos así como las relaciones entre estructura, microestructura, composición y propiedades de materiales no-moleculares, superconductores de alta temperatura crítica y conductores iónicos.

EMILIO MORÁN
Dpto. Química Inorgánica UCM

Inauguración del Año Internacional de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos en la sede de la UNESCO

El pasado 29 de enero tuvo lugar en la sede de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en París, la inauguración del Año Internacional de la Tabla Periódica de los Elementos Químicos (AITP2019) para conmemorar su 150 aniversario. A este acto asistieron el presidente de la RSEQ, Antonio M. Echavarren, la Secretaria General, Sonsoles Martín Santamaría y nuestra vocal y presidenta de EuChemS Pilar Goya.

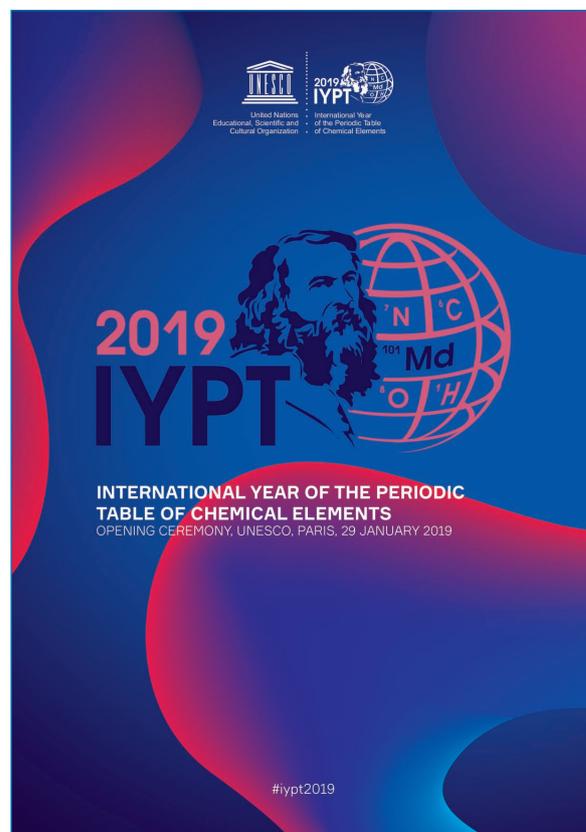
Se puede ver el programa completo de la ceremonia inaugural en el siguiente enlace: https://www.iypt2019.org/userfiles/iypt2019.org/files/iypt2019-programme-opening_en_website.pdf

A lo largo todo el año están previstas una serie de actividades orientadas a celebrar este aniversario de la tabla periódica, como la conferencia “150 años de la tabla periódica” en el marco del 47º Congreso Mundial de Química, Francia del 5 al 12 de julio, el Congreso Mendeleev sobre Química Aplicada que se celebrará en Rusia del 9 al 13 de septiembre, o el simposio celebrado en Murcia el pasado mes de febrero sobre “Las Mujeres y los elementos de la tabla química”.

Por su parte, la RSEQ tiene previsto editar un número monográfico de *Anales de Química* sobre los elementos de la tabla periódica para unirse a estas celebraciones.

El Año Internacional de la Tabla Periódica se cerrará oficialmente en el 5 de diciembre en una ceremonia que tendrá lugar en Japón.

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA



De izquierda a derecha: Antonio M. Echavarren (presidente de la RSEQ), Pilar Goya (presidenta de EuChemS) y David Cole-Hamilton (anterior presidente de EuChemS)

Presentación del sello conmemorativo del AITP de Correos

El pasado día 9 de enero tuvo lugar la presentación del sello conmemorativo de Correos en la Residencia de Estudiantes del CSIC. El acto estuvo presentado por Modesto Fraguas (director de Filatelia de Correos), Pascual Román Polo (catedrático de Química Inorgánica de la Universidad del País Vasco) y la secretaria de Estado de la España Global, Irene Lozano.

Durante el acto se presentó el programa de actividades del Año Internacional de la Tabla Periódica por parte de Antonio M. Echavarren (presidente de la RSEQ), Pilar Goya (presidenta de EuChemS), Javier García Martínez (Miembro del Comité Ejecutivo de la IUPAC) y José Elguero Bertolini (académico de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales).

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA



Asistentes al acto de presentación del sello. En la mesa presidencial, Antonio M. Echavarren, presidente de la RSEQ, Pilar Goya Laza, vocal de la RSEQ José Elguero, del Instituto de Química Médica-CSIC y Javier García Martínez, Universidad de Alicante

Mujeres y Tabla Periódica en la Universidad de Murcia

Con motivo de la celebración del 150 aniversario de la creación del sistema definitivo de ordenación de los elementos propuestos por el químico Dimitri Mendeléiev: Naciones Unidas han declarado el año 2019 como Año Internacional de la Tabla Periódica de los Elementos (AITP).

A lo largo del año se van a celebrar, por todo el mundo, diferentes actos para conmemorar este hecho. Uno de ellos ha sido el simposio que ha tenido lugar en la Universidad de Murcia bajo los auspicios de la Unesco y en colaboración con la RSEQ, la IUPAC, y la Sociedad Europea de Química los días 11 y 12 de febrero. Al encuentro "Setting their Table: Women and the Periodic Table of

Elements" asistieron Antonio M. Echavarren, presidente de la RSEQ y Pilar Goya presidenta de EuChemS y vocal de la RSEQ.

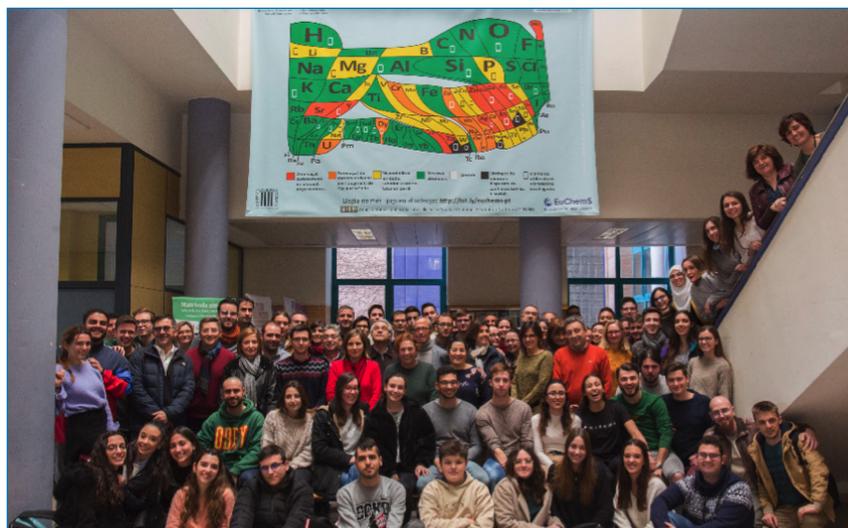
La finalidad del simposio de Murcia ha sido poner en valor las aportaciones y los conocimientos, que en ocasiones han sido pasados por alto, de las mujeres involucradas en el descubrimiento y establecimiento de la Tabla Periódica. Durante el simposio tuvo lugar un desayuno de mujeres científicas en el que participaron importantes personalidades del mundo de la Química.

SECRETARÍA ANALES DE QUÍMICA



Asistentes al simposio de Murcia

Universitat Jaume I (Castellón)



Miembros de los departamentos de químicas y alumnos de la Universitat Jaume I, frente a una tabla de EuChems de 4x3m, desplegada en el hall de la Escuela Superior de Tecnología y Ciencias Experimentales (ESTCE), para conmemorar el 150 aniversario de la Tabla Periódica

Exposición “Ellas tienen la fórmula”

El Museo de las Ciencias Príncipe Felipe de Valencia ha inaugurado el jueves 7 de marzo de 2019 la exposición «Ellas tienen la fórmula», una muestra de la contribución de las mujeres al desarrollo de la química. La muestra destaca (entre otras), la labor investigadora de socias de la RSEQ, como Pilar Goya, Conchita Gimeno, Mónica Perrez-Temprano, Maria Vallet-Regi, Carmen Nájera, Purificación Escribano o Cristina Nevado.

La iniciativa ha sido presentada por Eduardo Peris, catedrático de Química Inorgánica de la UJI, y asesor científico del Museo de las Ciencias Príncipe Felipe de Valencia, quien ha participado activamente en la elaboración de la lista de investigadoras y en la redacción de las reseñas de las científicas.

La exposición consta de 24 paneles retroiluminados con dibujos de las investigadoras y un breve resumen de sus aportaciones en tres lenguas (valenciano, castellano e inglés) y se enmarca en las actividades previstas por esta institución con motivo del Año Internacional de la Tabla Periódica y del Día Internacional de la Mujer. La exhibición representativa recoge una muestra histórica de los trabajos realizados por 39 mujeres en el mundo de la química, desde Tapputi-Beletakallim (1200 a.C.), considerada la primera química de la historia, hasta investigadoras de primer nivel en la química de hoy, como Cristina Nevado.



De izquierda a derecha: Paco Camallonga (dibujante), Amelia Simó (directora de la Escuela de Tecnología y Ciencias Experimentales de la Universitat Jaume I), Jesús Lancis (vicerrector de Investigación de la Universitat Jaume I), Enrique Vidal (director general de la Ciudad de las Artes y las Ciencias de Valencia), Eduardo Peris, M. Á. Sierra (representante de la RSEQ en el acto), Gloria Server (documentalista del Museo de las Ciencias Príncipe Felipe), Miriam Atienza (directora de Contenidos del Museo de las Ciencias Príncipe Felipe)

EDUARDO PERIS
Catedrático de Química Inorgánica
UJI-Castellón
eperis@qio.uji.es

Pedro Molina Buendía (1945-2019)

In memoriam

En estos tristes momentos en que se nos ha ido el maestro, compañero y amigo, el profesor Pedro Molina Buendía, quiero, con estas líneas, dejar memoria de aquél con quien muchos compartimos un buen número de años de vida profesional y personal. Una persona que siempre decía lo que pensaba, un amante de la Química Orgánica y del trabajo minucioso y concienzudo, que contagiaba a todos sus colaboradores, y con una gran seguridad y confianza en todas las decisiones que tomaba, fuesen de carácter docente, investigador o de gestión.

Pedro Molina, nació en Totana (Murcia) en 1945 y siempre tuvo muy a gala presumir de su origen totanero. Cursó sus estudios de Licenciatura en Química en la Universidad de Murcia consiguiendo el Premio Extraordinario de Licenciatura. Posteriormente, y tras conseguir una beca de la Fundación Juan March, realizó su tesis doctoral (1971-1973) que también mereció la distinción de Premio Extraordinario, tras lo cual se trasladó a Norwich (Reino Unido) a realizar una estancia posdoctoral (1976-1978), bajo la supervisión del profesor A. R. Katritzky.

Su magisterio, en la Universidad de Murcia, se inició en 1978 cuando consiguió ganar la oposición de Profesor Adjunto y, más tarde, en 1980 la de Catedrático de Universidad. Eran éstos unos momentos en los que en España, en general, y en Murcia, muy en particular, se vivían tiempos donde los medios para llevar a cabo una investigación de calidad eran bastante limitados. Sin embargo, con el empuje que siempre le caracterizó, y a pesar de las deficientes condiciones de trabajo existentes en aquellos momentos, consiguió transmitir su ilusión por la Química Orgánica a un grupo de estudiantes jóvenes con los que inició el despegue y crecimiento de la investigación en Química Orgánica de esta Universidad de Murcia, y a los que condujo a forjar su futuro académico-profesional. Ahora, que ya sólo vive en nuestro recuerdo, es de justicia que todos dejemos memoria viva del maestro, compañero y amigo con el que compartimos ilusiones, trabajos y anhelos por dar visibilidad, al resto del país y al mundo, de la Química Orgánica realizada en una universidad de provincias, como es la Universidad de Murcia. Y cierto es que lo consiguió. Pero además, siempre estuvo dispuesto a contribuir con su excelente *curriculum vitae* a la consecución de los fondos adecuados para dotar al Servicio



El profesor Pedro Molina Buendía

de Apoyo a la Investigación, de esta Universidad, de la infraestructura necesaria para desarrollar de forma apropiada el trabajo de todos los grupos de investigación de la Universidad.

De todos son conocidas sus grandes aportaciones científicas a campos tales como la aplicación de los iminofosforanos a la síntesis de sistemas heterocíclicos, de distinto grado de complejidad, y su aplicación a la síntesis total de una gran variedad de productos naturales, así como sus investigaciones dentro de la química del ferroceno mediante la preparación de nuevos tipos de metalocenos mononucleares y polimetallocenos homo- y heterometálicos con la característica estructural de ser portadores de uno o varios puentes de naturaleza aza-heterocíclica, aza-diénica o heterocumulénica. Estos sistemas, portadores de diadas dador-aceptor constituyeron modelos excelentes para estudiar fenómenos de transferencia electrónica intramolecular. Por otra parte, las metodologías desarrolladas para el fácil acceso a diferentes tipos de sistemas heterocíclicos funcionalizados con unidades de ferroceno permitió, adicionalmente, utilizar

estas especies en procesos de reconocimiento molecular y en la preparación de nuevos tipos de sensores de análisis de naturaleza aniónica, catiónica o de moléculas neutras, de interés clínico y medioambiental, y que pudieran actuar por distintos canales: electroquímico, óptico o fluorescente.

Como consecuencia de todo este trabajo, fue invitado a pronunciar numerosas conferencias en Simposios y Congresos nacionales e internacionales (Bélgica, Reino Unido, Francia, Italia, etc.) siendo a su vez invitado a participar en la Gordon Research Conference.

Por otra parte, y como consecuencia de sus aportaciones a la Química Heterocíclica son de destacar, también, sus colaboraciones con industrias farmacéuticas como Lilly y PharmaMar, así como los premios y distinciones recibidas a lo largo de su trayectoria: Académico Honorario de la Academia de Ciencias de la Región de Murcia y Premio de la RSEQ 2007 (Especialidad Química Orgánica).

Si su labor investigadora es perfectamente contrastable a través de sus más de 400 publicaciones, es de justicia subrayar, también, su dedicación a la docencia donde destacó siempre entre sus estudiantes por la manera tan fácil y brillante de presentar y describir la belleza de la Química Orgánica, utilizando una manera lógica y elegante de explicar todos los conceptos que entraña esta disciplina, lo que ha incentivado a muchos de ellos a optar por elegir ésta como materia de su especialización.

Su capacidad de trabajo fue tal que pudo compartir, sin merma alguna, todas sus obligaciones docentes e investigadoras con la responsabilidad de la gestión de aquellos cargos que ocupó a lo largo de su vida académica: director del Departamento de Química Orgánica, Vicerrector de Extensión Universitaria, Vicerrector de Campus, Vicerrector de Investigación, y Vicepresidente del Grupo de Química Orgánica de la RSEQ (2006-2012).

Todos los que hemos tenido la fortuna de trabajar y colaborar con él hemos aprendido que la tenacidad junto con el trabajo y esfuerzo continuo, han de ser factores esenciales que deben acompañar siempre a un trabajo de investigación bien hecho y de calidad. Y por ello, y por habernos transmitido todos estos valores y el gran cariño a la Química Orgánica, todos hemos de estarle eternamente agradecidos.

A su viuda, compañera, colega y amiga, María Jesús, y a sus hijos, nuestro fuerte abrazo y cariño. Tened la seguridad de que, aunque ya no se encuentre entre nosotros, su obra y recuerdo siempre formarán parte de nuestras vidas.

D. E. P.

ALBERTO TÁRRAGA TOMÁS
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Murcia

Structural Models of Inorganic Crystals: From the Elements to the Compounds

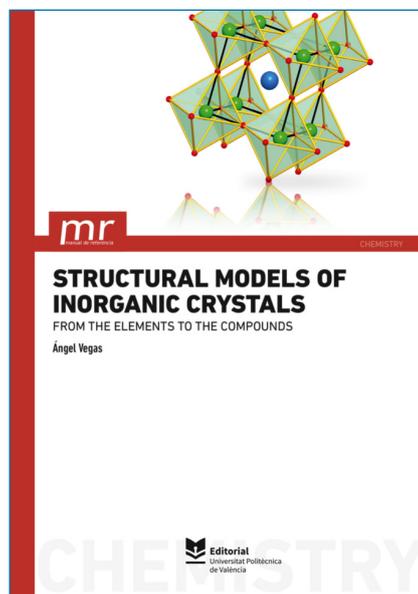
El autor de este libro cita un par de veces la siguiente frase de Jack Dunitz: “Las bases de datos de estructuras cristalinas contienen cientos de miles de respuestas esperando preguntas”. Si esas preguntas que buscan las estructuras cristalinas fueran los “Seis personajes en busca de autor” de la obra de Pirandello, me atrevería a decir que lo han encontrado en Ángel Vegas. Y, como suele suceder en Ciencia, cuando nuevos Principios comienzan a tomar cuerpo y cobrar sentido, esos cientos de miles de respuestas no requieren un enorme número de preguntas, sino las fundamentales. Con las preguntas en la mano se empieza a percibir que las respuestas son, muchas veces, una misma.

Confieso que, como docente de Química Inorgánica, la aproximación descriptiva a los sólidos como un empaquetamiento de esferas fue uno de los temas del inicio de las asignaturas de Química Inorgánica que siempre me incomodó y odié tener que explicar. Sigue siendo un asunto frustrante en igual medida para profesores y alumnos que quieran compartir el porqué de los hechos observables.

El avance de las metodologías ha llevado a la posibilidad de manejar con creciente precisión las funciones de localización electrónica (ELF) que demuestran con meridiana claridad la irrealdad de concebir los “sólidos iónicos” como un empaquetamiento de aniones y cationes, o los sólidos metálicos como empaquetamientos de esferas catiónicas en un mar homogéneo de cierto número de electrones libres. Esas imágenes “de colegio” pueden ser simples de transmitir pero son incómodas de defender cuando ya sabemos que no son ciertas. Solo la falta de alternativas ha venido haciendo justificable que esa aproximación se mantenga en la docencia universitaria. Yo, personalmente, en cuanto pude elegir, huí de ocuparme de la docencia en esa materia.

El libro de Ángel Vegas, ve la luz tras cinco años dedicados a ordenar y plasmar sus novedosas ideas sobre esta parte de la ciencia. Es el fruto de la madurez de un científico que ha dedicado más de treinta años a explorar caminos no convencionales en el campo de la Cristalografía, a aprender a mirar las estructuras cristalinas con ojos nuevos. El esfuerzo del autor a lo largo de esos treinta años de investigación parte de una impresionante capacidad para reconocer entre esos cientos de miles de estructuras en las bases de datos cristalográficas miles de asociaciones que sugieren que esas incontables *respuestas* lo son a esas pocas preguntas que las asocian. Sus planteamientos le conducen a la necesidad de realizar un impresionante trabajo de investigación experimental, examinando el efecto de altas presiones sobre las estructuras cristalinas para confirmar sus hipótesis basadas en las observaciones de las bases de datos.

Como resultado de todo ello el cuidadoso y clarificador relato del libro de Ángel Vegas nos ofrece una nueva lectura de los hechos que permite avanzar muy notablemente en la **comprensión** de las estructuras de los sólidos sobre la base de tres propuestas novedosas: 1) La formulación de un nuevo concepto que relaciona oxidación y presión; 2) La observación de la permanencia de las distancias



Autor: Ángel Vegas. Editorial: Universitat Politècnica de València (2018). xxviii + 444 páginas y ca. 600 figuras en color. Tapa dura. ISBN: 978-84-9048-602-3. <http://hdl.handle.net/10251/114050>

metal-metal en los óxidos metálicos y otros compuestos relacionados; y 3) La extensión del Concepto de Zintl-Klemm a los ordenamientos catiónicos de los óxidos.

Es sabido que los pioneros no encuentran sus caminos pavimentados y que el resultado de sus recorridos no suele ser la confirmación de lo convencional. Este libro ofrece una nueva visión de los cristales inorgánicos, no sólo muy diferente de la convencional sino indudablemente mejor. Si los modelos de interpretación en ciencia reemplazan a otros es porque extienden la comprensión de lo observado a lo que los anteriores no explicaban. Este libro tiene todas las características de un **nuevo modelo** de los cristales inorgánicos que reemplaza al anterior. Personalmente, me redime del remordimiento por mi sentimiento de incomodidad con el modelo anterior y me reconcilia con el tema, por lo que estoy muy agradecido al autor.

Creo que este libro es indispensable en las bibliotecas de todos los departamentos y facultades que tratan con la enseñanza e investigación de sólidos inorgánicos. Invito a todos los interesados, a todos los que comparten mi vieja incomodidad con el modelo clásico, a examinar las figuras 18.9 y 18.10 (págs. 412 y 413) que cotejan distribuciones de la ELF en la red a alta presión de Ca, y de la aleación BaSn, con las estructuras tipo NaCl y CsCl del CaO y de la perovskita BaSnO₃, respectivamente. Quien no sienta el impacto inmediato de esas imágenes que tiene un umbral de sensibilidad científica suficientemente bajo para poder continuar conviviendo con el viejo modelo.

PABLO ESPINET
Catedrático de Química Inorgánica
Universidad de Valladolid

Los colores de los átomos

Javier de Mendoza

Aunque seas científico, la primera vez que tu hijo te pregunta por qué un átomo es capaz de producir una cantidad de energía tan grande que con unos cuantos se puede destruir el mundo, no sabes cómo responder. Aparte de soltarle vaguedades, como hablarle de las fuerzas de cohesión nuclear y otras entelequias, tienes ganas de despacharle con el clásico *cállate niño y acábate la sopa* o simplemente decirle que le pregunte a su profesor de física. Lo primero no lo haces porque cuando tu hijo te pregunta esas cosas el problema no es que se acabe la sopa sino cómo tener la nevera siempre bien llena, y lo segundo tampoco se lo dices porque resulta que el profesor de física de tu hijo es también su profesor de química, de biología y de todo lo relacionado con el mundo que nos rodea, como uno de esos hombres-orquesta que pululan por el Hyde Park londinense, y lo más probable es que se encontrara tan embarrado como tú y acudiera a algún símil de fácil digestión, aún a riesgo de llegar a decir algo incorrecto. A diferencia de los físicos, que como sus colegas matemáticos tienden a un estado de permanente levitación, los docentes químicos nos movemos en un plano más terrenal, y en vez de llenar una o varias pizarras de ecuaciones cada vez que queremos explicar algo complejo, tendemos a emplear recursos didácticos sacados de la vida corriente. Por eso, no resulta extraño leer en los exámenes que la resonancia es como una mula, sin que por ello nos podamos enfadar, pues tal vez hayamos recurrido a ese híbrido entre yegua y burro al hablar de la estructura del benceno.

Lo mismo ocurre con los colores de los átomos del sistema periódico, que por cierto cumple en 2019 su 150 aniversario. Cuando se manejan modelos moleculares, de plástico o en la pantalla de un ordenador, los átomos tienen siempre colores bien definidos. Al menos los más corrientes tienen colores asignados que no creo procedan de ningún convenio internacional ni de determinaciones espectroscópicas, sino de una mezcla de tradición y de lógica. La lógica, obviamente, se basa en el color del conjunto de millones y millones de átomos idénticos, que forman un objeto, una entidad macroscópica que nos resulta familiar. Así, es normal que al carbono se le represente siempre de negro, o de gris, lo que facilita su visión en pantalla, y si a algún programa de modelado molecular, con el ánimo de ser original, se le ocurre emplear otro color, nos ponemos sumamente nerviosos. También parece lógico que el azufre sea amarillo, el bromo marrón o el yodo mora-

do. El cloro, aunque sea un gas amarillo-verdoso, se pinta de verde intenso, dejando el verde claro para el flúor, que es en realidad un gas amarillo pálido. Los metales, cualesquiera que sean, siempre son gris plata. Todo bastante razonable, incluso el color del hidrógeno, que suele ser blanco o de un color muy pálido, tal vez aludiendo a su carácter liviano y minimalista. El que el blanco sea el color del espectro del hidrógeno no parece razón suficiente, pues también lo es del mercurio y otros átomos. Por otra parte, como el hidrógeno siempre se encuentra unido a otros átomos de colores fuertes, así destaca y se visualiza rápidamente si está unido a un átomo tetraédrico, trigonal o de cualquier otra geometría.

Sin embargo, no existen aparentemente razones para que el oxígeno sea siempre rojo y el nitrógeno azul. Desde la revolución rusa el rojo se asocia con la izquierda, y por contraposición, el azul con la derecha, al menos en nuestro país. En una interpretación ideológica, podríamos por tanto justificar que el oxígeno, reactivo y responsable de muchas reacciones y cambios químicos, sea rojo, mientras que el nitrógeno, estable y conservador, es decir, reaccionario, que no es lo mismo que reactivo, sea azul. Por supuesto, hay muchos otros colores que identifican ideologías, como el naranja, morado, o el amarillo, sean lazos, banderas o botes de pintura. Las banderas, que tantos millones de vidas han costado a lo largo de la historia, a la par que han protagonizado miles de actos heroicos de supremo sacrificio, sin entrar en consideraciones sobre cómo políticos de todo signo se envuelven en ellas para justificar sus tropelías, constituyen sin duda el arquetipo de la identificación humana con un código de colores. Y en el deporte, los colores son por supuesto lo más importante. Sin banderas, los Juegos Olímpicos y las competiciones internacionales probablemente no existirían. Así, en el fútbol, es bien conocido que cuando una estrella cambia de equipo, y por tanto de colores, pasa inmediatamente de ídolo a villano, o viceversa, a los ojos de las aficiones afectadas. Sería interesante averiguar qué ocurriría si en un clásico Madrid-Barça todos los jugadores de ambos equipos saltaran al campo con las camisetas intercambiadas. Aunque ambas indumentarias sean sutilmente *equidistantes* (blancas unas, rojas y azules las otras), los espectadores tendrían que decantarse en sus apoyos. ¿A qué equipo aplaudirían? Pasada la confusión inicial, apuesto a que ganarían los colores frente a los individuos.

Con el oxígeno y el nitrógeno nos pasa lo mismo. Nos hemos acostumbrado tanto a verlos rojos y azules, que si en una molécula representada en pantalla como modelo compacto intercambiáramos sus colores, seríamos incapaces de interpretar lo que estamos viendo, aunque tal vez ello nos llevaría a descubrimientos científicos inesperados e interesantes. Para mí, de todas formas, la cuestión es sencilla. Vivo rodeado de un mar intensamente azul, reflejo de un cielo también azul, y como sé que la atmósfera está mayoritariamente constituida por nitrógeno, no necesito de mayores explicaciones: el nitrógeno ha de ser azul, *et voilà*.

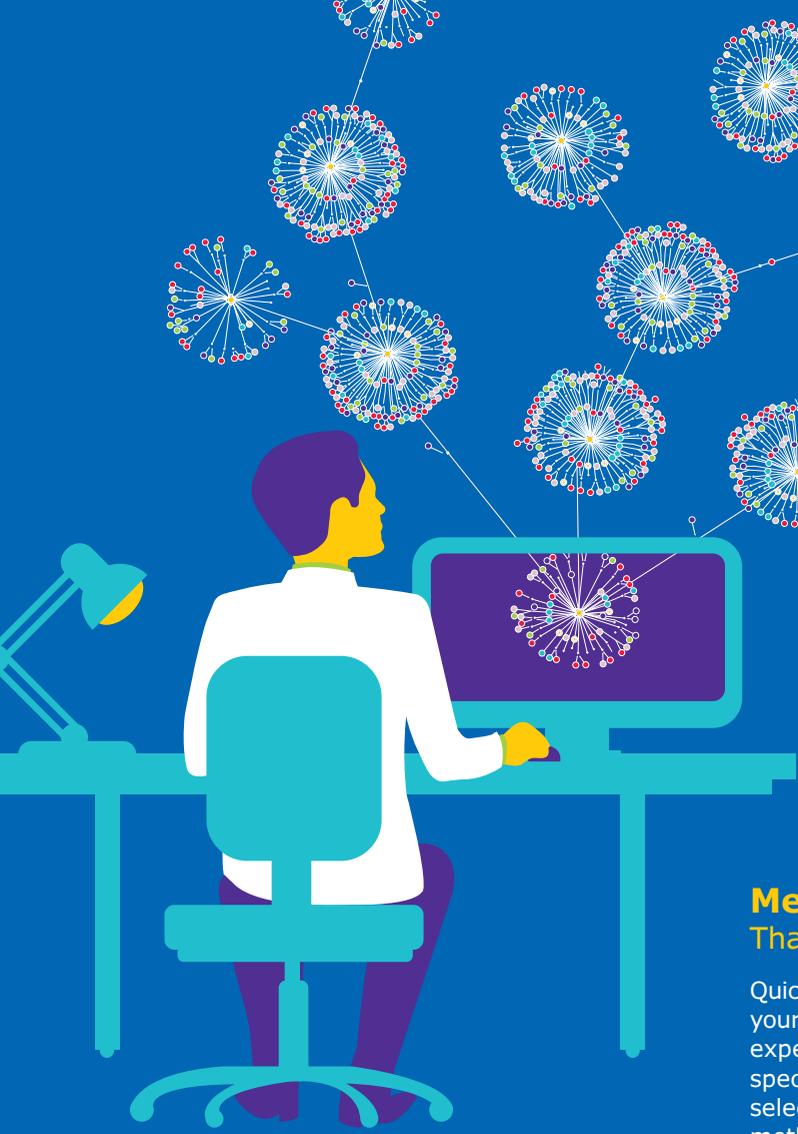


J. de Mendoza

Catedrático jubilado de Química Orgánica
(Universidad Autónoma de Madrid).
Profesor Emérito, Instituto Catalán de Investigación Química
(ICIQ, Tarragona).
C-e: jmendoza@iciq.es



MERCK



THE FUTURE OF RETRO

Meet Synthia™. Retrosynthesis Software
That Augments Your Expertise.

Quickly analyze billions of known and novel pathways against your search criteria. With highly nuanced algorithms and an expertly coded reaction database, Synthia goes beyond specific interactions to factor in potential conflict and selectivity issues, as well as stereo- and regiochemical methods. Or, guide your search by drawing from millions of chemical substances and reactions documented in the chemical literature. Now, you can quickly go from imagining what's possible to testing what's probable.

Design With Synthia™
SigmaAldrich.com/Synthia



The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

Copyright © 2018 Merck KGaA, Darmstadt, Germany and/or its affiliates. All Rights Reserved. Merck, the vibrant M, Synthia, and Sigma-Aldrich are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners.

Sigma-Aldrich®
Lab Materials & Supplies