

Vida Científica

NOVEDADES CIENTÍFICAS EN 2012

EN QUÍMICA

¿Qué tal le ha sentado a la Química su reciente Año Internacional...? ¿Se habrá contentado con recrearse en su imagen, o por el contrario habrá proseguido una labor silenciosa y tenaz? Una vez disipados los fastos propios de la celebración, resulta alentador comprobar que hay novedades en aspectos básicos, tales como la perpetua labor de preparación de nuevos compuestos sintéticos o de materiales desconocidos hasta ahora, así

como en otros aspectos fronterizos con otros campos del conocimiento, ya sean la nanotecnología o el estudio de los fenómenos de la vida y su regulación mediante señales químicas. No han faltado tampoco aportaciones para mejorar la salud y las fuentes de energía. De todo ello se darán a continuación unas breves indicaciones.

Como es costumbre en esta sección, las contribuciones que se incluyen dan cuenta de los autores, el título abreviado de la publicación, el volumen, la página inicial y el año de edición, con objeto de facilitar la localización de las referencias originales a los posibles interesados.

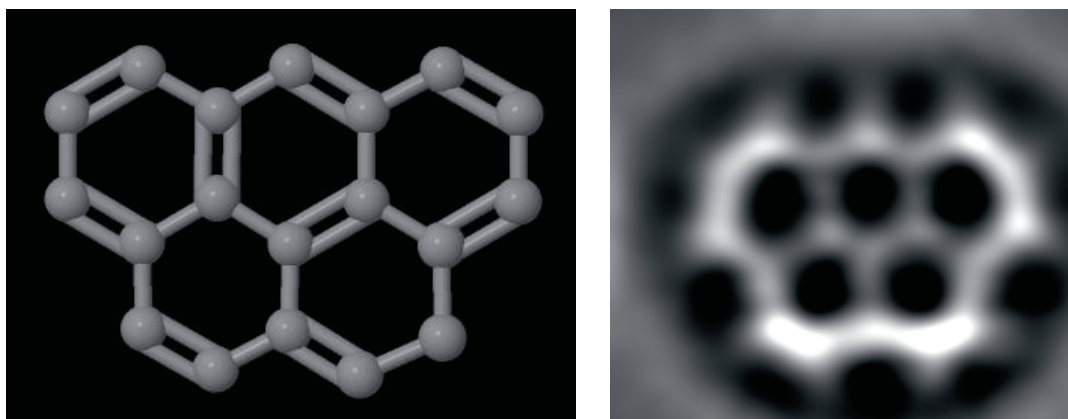


Figura 1. Izquierda: modelo convencional de estructura química del olímpiceno (6H-Benzo[cd]pireno) que muestra los enlaces entre los átomos de carbono. Derecha: confirmación de la estructura por microscopía de fuerza atómica de no contacto. Según *Warwick News & Events*, 28 de mayo de 2012.

SÍNTESIS

Este apartado comienza reseñando un logro que, dentro de su mérito evidente, no deja de ser un pequeño divertimento en el mundo de la Química. La celebración de los Juegos Olímpicos de Londres en el año 2012 ha estimulado a químicos de la Universidad de Warwick para obtener un nuevo compuesto, formado por cinco anillos bencénicos condensados, que ha sido bautizado como “olímpiceno” por la semejanza de su estructura con el conocido símbolo de los anillos olímpicos (Mistry, *RSC ChemSpider*, *SyntheticPage* 542, 2012). En esta ocasión, la destreza en la síntesis química ha recibido apoyo de la tecnología de vanguardia del Centro de investigación IBM de Zurich, a fin de confirmar la estructura del

nuevo compuesto mediante microscopía de fuerza atómica con una resolución hasta ahora jamás alcanzada, que permite obtener una imagen nítida de una molécula individual de un tamaño de 1,2 nanómetros, o sea unas 100.000 veces menor que el espesor de un cabello humano (Figura 1). Los fundamentos de esta técnica se habían establecido previamente por investigadores de IBM (Gross y col., *Science*, 325, 1110, 2009).

Algunos avances importantes en el capítulo de la síntesis orgánica se inscriben en el ajuste fino de las reacciones asimétricas, a fin de producir un isómero óptico a voluntad, en contra del comportamiento natural que tiende a dar una mezcla de los isómeros posibles en diferentes proporciones. En concreto, se ha con-

seguido controlar un sistema catalítico mediante luz ultravioleta para producir uno de los enantiómeros *R* o *S*, o bien la mezcla racémica de ambos (Wang y Feringa, *Science*, 331, 1429, 2011).

Dentro de este mismo objetivo de control fino de la estereoquímica, cabe destacar nuevas exploraciones en el campo de la metátesis de olefinas, un método que permite sintetizar dobles enlaces carbono-carbono y reunir así fragmentos para construir moléculas más complejas, que fue reconocido con el Premio Nobel de Química de 2005. Dada la proverbial laboriosidad que se suele atribuir a los químicos, no sorprende que algunos hallazgos se deban precisamente a dos de los premiados, que han proseguido sus investigaciones. Así, en el Caltech de California, Grubbs ha continuado desarrollando catalizadores basados en el metal rutenio para controlar el curso de la reacción y producir selectivamente el estereoisómero *Z* frente al isómero *E*, que está más favorecido desde el punto de vista termodinámico bajo condiciones ordinarias (Endo y Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 8525, 2011; Grubbs y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 693, 2012). En tanto que en el MIT de Massachusetts, Schrock ha logrado este mismo objetivo mediante catalizadores basados en el metal molibdeno a presión reducida (Hoveyda, Schrock y col., *Nature*, 471, 461, 2011) o bien basados en el wolframio, otro metal más pesado del grupo del molibdeno (Hoveyda, Schrock y col., *Nature*, 479, 88, 2011).

NUEVOS MATERIALES

El desarrollo de nuevos materiales que presenten mejoras en cuanto a su rendimiento y funcionalidad es un objetivo prioritario de la I+D en los últimos años en diferentes países (Comisión Europea, *Innovation Landscapes*, EUR 25157 EN, 2012; FUMAT 2011, *Position Paper*, 2012). Estos materiales emergentes están contribuyendo a cambiar los hábitos de trabajo de diseñadores y fabricantes, y en consecuencia cambian también las expectativas de los consumidores hacia los productos comerciales que se les ofrecen, lo que está impulsando una revolución invisible.

Un ejemplo de estos avances se encuentra en el mundo de los plásticos. La producción de estos materiales suele incluir un proceso denominado reticulación, por el que se forma una estructura tridimensional mediante la unión de diferentes cadenas poliméricas, cuyos movimientos quedan restringidos. Con ello se favorece la ri-

gidez del material y su resistencia frente a los disolventes. El inconveniente de este procedimiento es que los plásticos resultantes no se pueden remodelar de nuevo. Por tanto, tendría un gran interés técnico conseguir materiales plásticos que fuesen a la vez resistentes y remodelables, pues se facilitaría su reciclado, prolongando su duración. En relación con este objetivo, se ha conseguido un procedimiento químico de preparación de una nueva resina epoxi que presenta propiedades maleables reversibles. Tal comportamiento se debe a que la viscosidad del producto no varía abruptamente, como en muchos plásticos de estructura rígida, sino de forma gradual, como en el vidrio ordinario (Leibler y col., *Science*, 334, 965, 2011). Por ello, los objetos fabricados con este material se pueden remodelar fácilmente para regenerar su forma inicial (Figura 2).

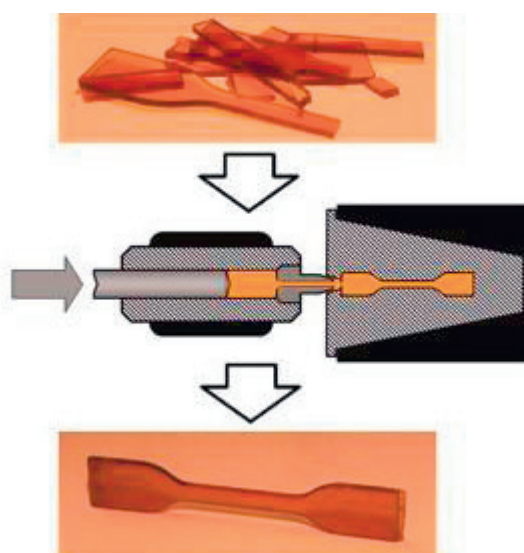


Figura 2. Una muestra de la nueva resina epoxi, rota en pedazos, puede ser reprocesada en una máquina de inyección para recuperar su aspecto y propiedades iniciales. No se observa encogimiento tras el desmolde. Según Leibler y col. (2011).

Otro ejemplo de interés se encuentra en los materiales cerámicos que se aplican como estimulantes para la regeneración guiada de los huesos. Para ello han de presentar una gran resistencia mecánica inicial y ser reabsorbidos por el organismo de forma gradual. Uno de los materiales más idóneos es el hidroxiapatito, un fosfato de calcio cristalino que puede obtenerse artificialmente y además resulta biocompatible por existir de modo natural en el tejido óseo. Se ha conseguido con el método sol-gel una preparación altamente porosa de este compuesto, cuidadosamente seleccionada para optimizar sus propiedades mecánicas y estabilidad frente a otras varie-

dades morfológicas, gracias a lo cual presenta evidentes ventajas para usos terapéuticos (Gervaso y col., *Int. J. Appl. Ceram. Technol.*, 9, 507, 2012).

NANOTECNOLOGÍA

La nanotecnología ocupa una nueva etapa especializada de la ciencia de materiales que opera a escala nanométrica, o sea al tamaño propio de las moléculas individuales. A esta escala se encuentran propiedades de la materia diferentes de las ordinarias, cuya explotación requiere en muchos casos un enfoque interdis-

ciplinar. La nanotecnología hace uso de sistemas más pequeños y ligeros y con mejores prestaciones que los sistemas macroscópicos, frente a los que ofrecen en principio una mayor eficiencia en el uso de los recursos disponibles. Algunas de estas aplicaciones son ya operativas, pero la mayor parte se encuentran todavía en desarrollo. Por ello resulta necesario estar al corriente de los avances efectuados en campos de aplicación muy diversos y de su posible evolución futura (Andreta, *Techne*, 1, 18, 2011; Comisión Europea, *Successful European Nanotechnology Research*, EUR 24524 EN, 2011).

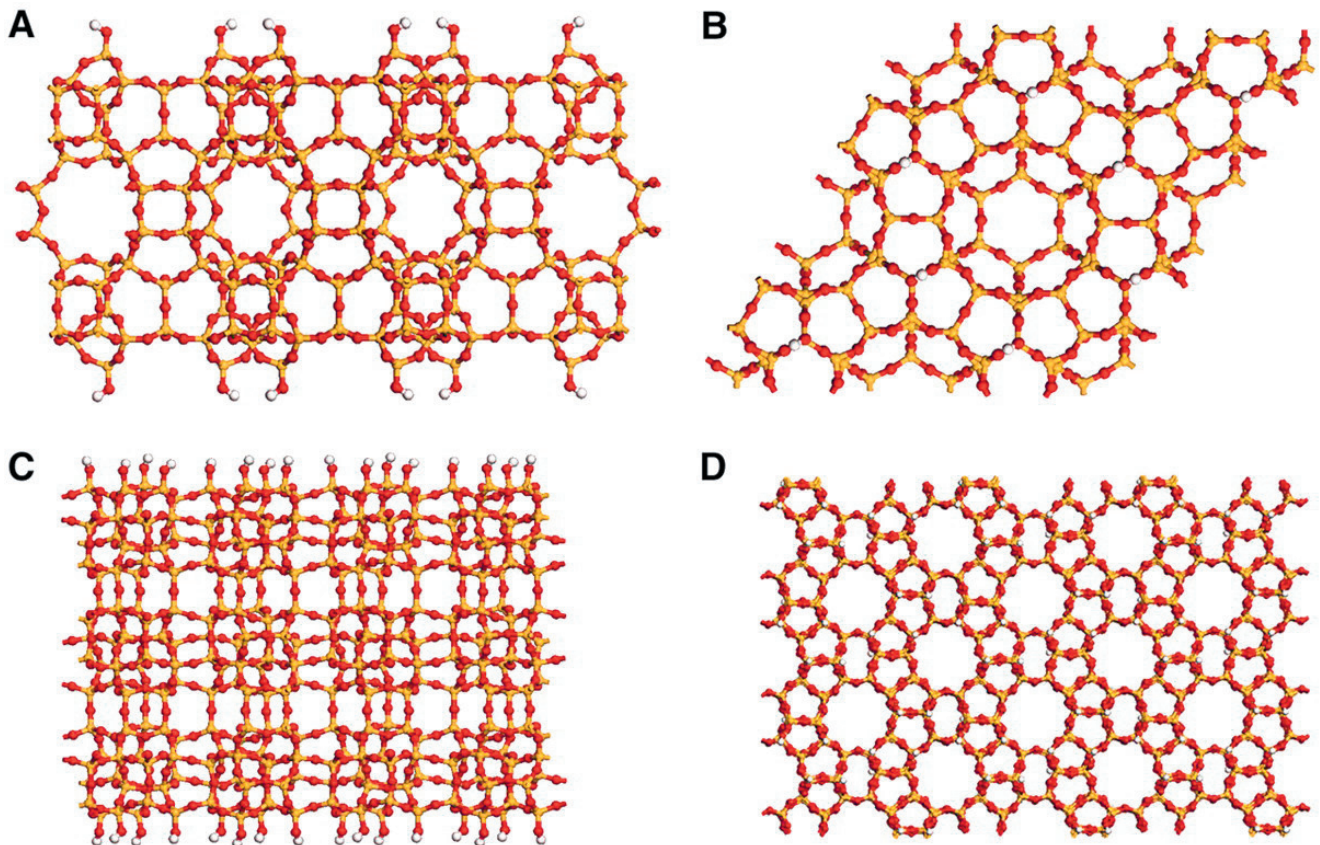


Figura 3. Estructuras de nanoláminas de zeolitas vistas desde diferentes ejes, optimizadas por métodos computacionales. Los colores representan átomos de Si (amarillo), O (rojo) y H (blanco). Según Tsapatsis y col. (2011).

Así por ejemplo, las zeolitas son una gran familia de silicatos de aluminio cuya estructura microporosa posibilita que se apliquen como intercambiadores de iones para ablandar el agua, así como fertilizantes, catalizadores, y otras muchas cosas. Los monocristales con un espesor de nanómetros forman unas nanoláminas (Figura 3) que debido a su pequeña escala presentarían ventajas en su utilización. No obstante, su preparación resulta muy dificultosa, ya que suelen producirse dete-

riorios en la estructura que los invalida para usos prácticos. Se ha propuesto un método que permite obtenerlos en un estado altamente cristalino de gran integridad y pureza, por lo que ahora ofrecen interesantes posibilidades como tamices moleculares o nanomateriales de baja permitividad dieléctrica (Tsapatsis y col., *Science*, 334, 72, 2011).

Pese a encontrarse todavía en su infancia, la nanotecnología presenta ya algunos aspectos problemáticos.

El primero de ellos es el de definir con precisión el propio concepto de “nanomateriales”, a fin de elaborar una normativa que regule su uso como se ha hecho con otras clases de productos químicos. ¿Debería atenderse simplemente al tamaño de partícula, o más bien a la forma, porosidad, área superficial o comportamiento químico? ¿Cuál de estas propiedades caracteriza mejor el salto cualitativo que surge al cambiar de escala? No hay una respuesta sencilla, ni siquiera para los especialistas (Maynard, *Nature*, 475, 31, 2011).

Otro problema importante es el de los riesgos potenciales derivados de la acumulación de nanopartículas en materiales de vertido, que puede acarrear a la larga un impacto negativo en el ecosistema terrestre, cuya evaluación es incierta. Como aproximación a este problema se ha estudiado por diferentes técnicas analíticas el transporte y concentración progresiva de nanopartículas de oro en una cadena alimentaria que se extiende en varios organismos asociados con el cultivo del tabaco, desde la fuente vegetal primaria hasta los consumidores. Se ha encontrado una acumulación de dichas partículas que debería tomarse en consideración, a la vista de experiencias similares con sustancias tales como el DDT, el metil-mercurio o los bifenilos policlorados (Bertsch y col., *Environ. Sci. Tech.*, 45, 776, 2011). Un problema similar se ha encontrado también en la propagación de puntos cuánticos de CdSe en una simple cadena alimentaria que afecta a protozoos predadores de bacterias, y que ilustra que los nanomateriales se pueden acumular desde los organismos inferiores hasta otros organismos superiores a ellos, con consecuencias imprevisibles para estos últimos (Holden y col., *Nature Nanotechnology*, 6, 65, 2011).

QUÍMICA DE LA VIDA

Los avances en la interpretación molecular de los fenómenos vitales presentan siempre un atractivo especial. En esta ocasión pueden destacarse unas contribuciones que ilustran la regla de que en los sistemas moleculares de interés biológico, la resolución de su estructura química es requisito indispensable para poder conocer su función con detalle. En muchos casos, esta condición es muy difícil de conseguir, pues la estructura global resulta del auto-ensamblaje de gran número de subunidades más pequeñas, que adoptan un orden preciso, el cual es absolutamente necesario para el funcionamiento del sistema.

Así por ejemplo, el espliceosoma es un complejo de ribonucleoproteínas que tiene como función eliminar los intrones, o sea las secuencias no codificantes procedentes del ADN, de los precursores del ARN mensajero, en un proceso similar al montaje de una película de cine. De este modo se asegura que sólo se procese la información significativa del mensaje del ADN. A su vez, cada una de dichas ribonucleoproteínas está formada por otras proteínas más pequeñas, asociadas a una pequeña molécula de ARN del núcleo. Por supuesto, cada pieza juega su papel dentro del conjunto. A partir de unos experimentos sobre extractos de células de levadura en los que se han combinado técnicas de ingeniería genética, marcado químico y microscopía de fluorescencia, se ha podido desentrañar cómo se realiza el ensamblaje jerárquico de las diferentes subunidades para formar el complejo funcional, lo que es necesario para comprender el mecanismo de la expresión del mensaje genético (Gelles, Moore y col., *Science*, 331, 1289, 2011).

Otros ejemplos de complejos de proteínas son los fotosistemas que realizan la fotosíntesis, de los que se conocen dos tipos, designados como I y II. Se ha conseguido poner en claro la estructura cristalina del fotosistema II a alta resolución, en concreto a 1,9 angstrom (Figura 4). Esta estructura resulta muy instructiva por lo compleja que es, ya que incluye diversos cofactores asociados de naturaleza diversa, así como gran número de moléculas de agua, las cuales forman una red de enlaces de hidrógeno que sirven de canales para el transporte de protones, moléculas de oxígeno y otras moléculas de agua (Shen, Kamiya y col., *Nature*, 473, 55, 2011).

Y volviendo a la expresión del mensaje contenido en el ADN, actualmente se sabe que uno de los mecanismos que permiten silenciar ciertos genes en los organismos superiores es la introducción de un sencillo grupo metilo en la nucleobase citosina, lo que se conoce con el nombre de regulación epigenética. La desmetilación posterior tiene lugar por mecanismos químicos poco conocidos. Algunas incógnitas se han podido resolver al identificar a las dioxigenasas Tet (abreviatura de “ten eleven translocation”) como responsables de la oxidación de la 5-metilcitosina a 5-carboxilcitosina, que es seguida de la escisión de esta nueva base por efecto de la enzima TDG, o sea la timina ADN glicosilasa (Xu y col., *Science*, 333, 1303, 2011).

Otro campo fronterizo entre la química y la biología se refiere a los problemas de evolución molecular, que al abar-

car muchas generaciones exigen experimentos muy lentos y laboriosos. Esta tarea se ha aliviado con un sistema basado en el uso del fago M13, que produce la evolución dirigida de proteínas o ácidos nucleicos de modo continuo y no sujeto a atentas inspecciones del operador, como se ve-

nía haciendo hasta ahora. Esta metodología posibilita que la generación de biomoléculas dotadas de nuevas actividades sea más rápida, mejorando mucho la productividad de los experimentos de evolución que se desarrollan en el laboratorio (Liu y col., *Nature*, 472, 499, 2011).

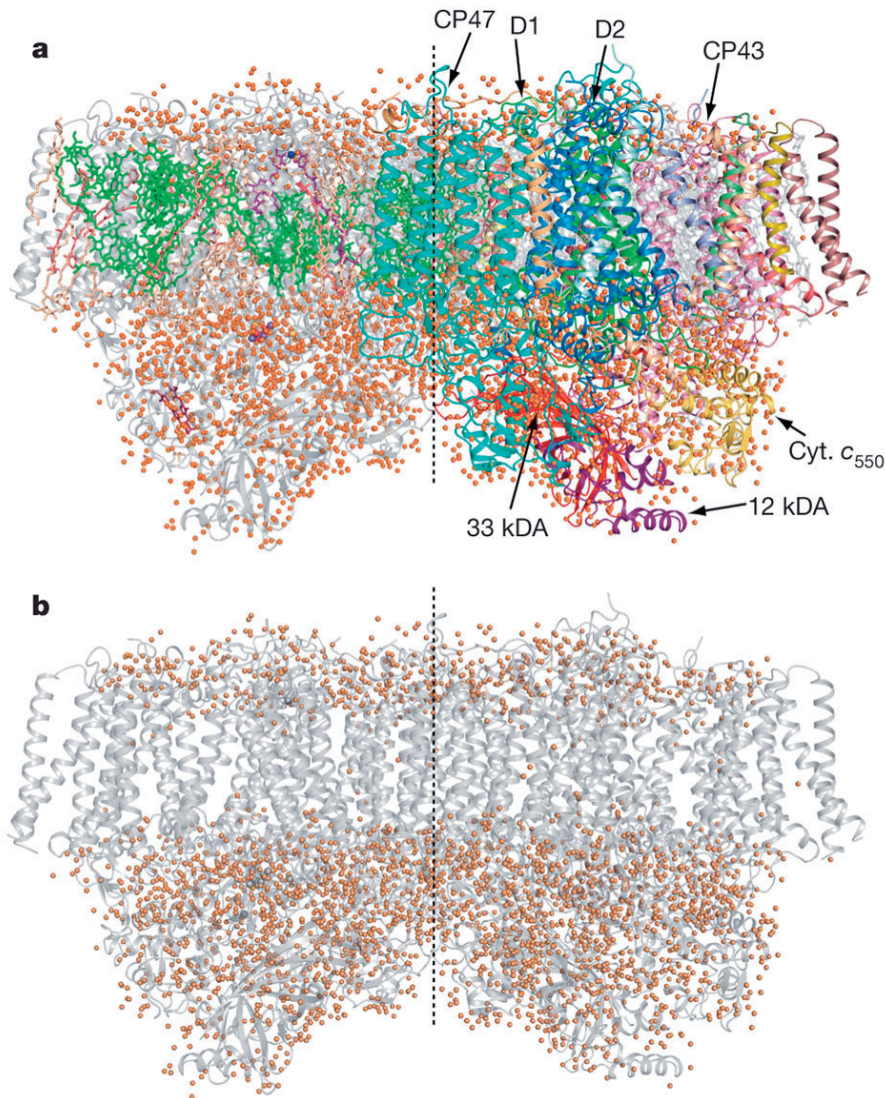


Figura 4. Estructura del dímero del fotosistema II obtenida a la resolución de 1,9 angstrom. (a) Estructura global que incluye las moléculas de agua. Para mayor claridad, las subunidades de proteínas se representan coloreadas en el monómero de la derecha y grises en el de la izquierda, en tanto que los diversos cofactores asociados siguen el convenio inverso. Las moléculas de agua se representan por bolitas pequeñas. (b) Detalle con la disposición de las moléculas de agua. Las subunidades de proteínas se representan en color gris. Se omiten los cofactores. Las líneas discontinuas del centro representan el eje del dímero respecto de ambos monómeros. Según Shen, Kamiya y col. (2011).

SEÑALES QUÍMICAS

Otro capítulo del estudio químico de los fenómenos biológicos de importancia creciente es el de la transmisión de señales dentro de la maquinaria celular. Un papel destacado es el de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). Se trata de una gran familia de proteínas capaces de detectar señales externas a las células y disparar

los mecanismos de transducción de señales que producen una respuesta ante tales estímulos dentro de las células. Además de su interés como sistemas de comunicación ante alteraciones del medio, están implicados en muchas enfermedades, por lo que son el destino de una gran parte de los fármacos que se diseñan en la actualidad.

De nuevo se trata de un caso en que la función biológica depende de los detalles concretos de un mecanismo químico subyacente. Se sabe que cuando un GPCR es activado por una molécula, por ejemplo un nucleótido, pueden producirse cambios espaciales que provoquen la activación de su proteína G correspondiente, dando lugar a un efecto que es específico de dicha proteína. No obstante, los mecanismos de estos cambios de forma y de la transducción de la señal a través de la membrana celular no se conocen bien. Por ello tiene gran interés una serie de trabajos en los que se analiza

una secuencia de cambios en la conformación del complejo formado por el receptor β_2 AR con la proteína Gs (Kobilka y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 108, 16086, 2011; Kobilka, Sunahara y col., *Nature*, 477, 549, 2011; Sunahara, Kobilka, Woods y col., *Nature*, 477, 611, 2011). En ellos se destaca el papel clave que juega la interacción de un nucleótido mensajero con un dominio estructural específico del complejo receptor – proteína, para disparar la transmisión de señales en cascada que constituye la respuesta al estímulo (Figura 5).

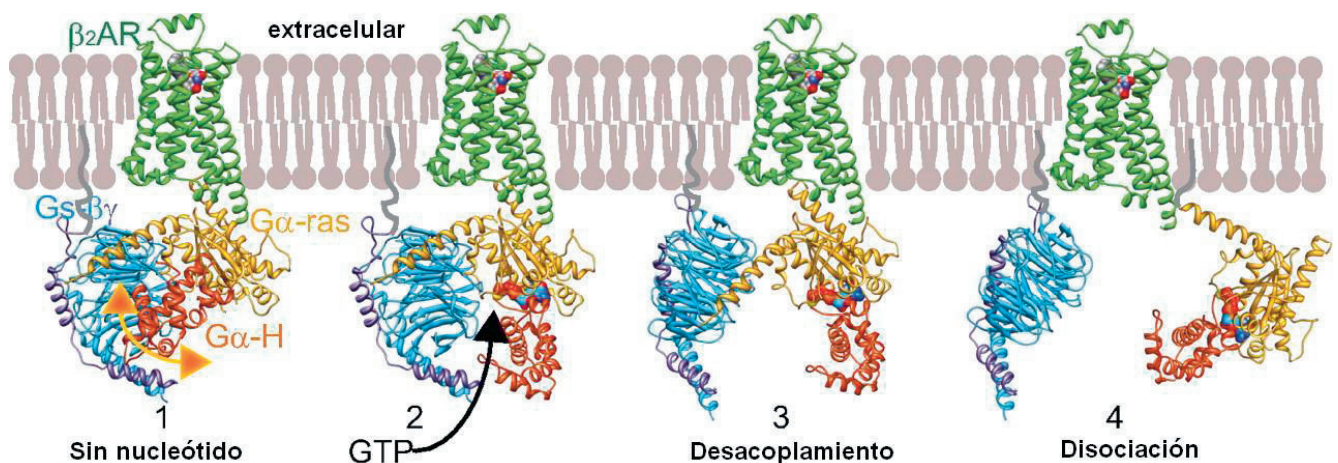


Figura 5. Modelo de transiciones conformacionales en el complejo entre el receptor β_2 AR (de color verde) y la proteína Gs, en forma de trímero no covalente $G\alpha\beta\gamma$. El complejo inactivo β_2 AR-Gs, libre de nucleótido, presenta un dominio $G\alpha-H$ muy flexible (etapa 1). El enlazamiento de un nucleótido guanosin-trifosfato (GTP) estabiliza este dominio aumentando su rigidez (etapa 2). Ello provoca el desacoplamiento parcial del complejo (etapa 3). Finalmente se produce la disociación de $G\alpha$ and $G\beta\gamma$, separándose la proteína G del receptor, que queda disponible para iniciar un nuevo ciclo (etapa 4). Según Kobilka y col. (2011).

SALUD

Una línea de investigación de gran interés y utilidad es la identificación de moléculas que sirvan como biomarcadores para determinar con garantía el riesgo potencial de una enfermedad o la respuesta a un tratamiento terapéutico. En este sentido se publican muchos estudios que dan buenos resultados en las condiciones reducidas y aisladas bajo las cuales se han ensayado, pero que no llegan a influir en la práctica clínica, donde hay que enfrentarse con gran número de casos diversos. De ahí el interés de los meta-análisis que evalúen estas propuestas, y de otras revisiones posteriores con mayor perspectiva aún. En esta ocasión, los resultados no han sido muy alentadores.

Por ejemplo, la asociación propuesta entre 35 biomarcadores muy citados en la bibliografía y las enfermedades correspondientes resulta ser mucho más débil que la indicada originalmente (Ioannidis y Panagiotou,

JAMA, 305, 2200, 2011). Por otra parte, un estudio comparativo del rendimiento de otros 35 biomarcadores para el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, supuestamente mejores que la CA125, un tipo de glicoproteína de elevada masa molecular que se utiliza con algunas limitaciones para el seguimiento de este tipo de cáncer, indica que no presentan realmente tales ventajas (Cramer y col., *Cancer Prev. Res.*, 4, 365, 2011). Por supuesto que el hecho de que en estos casos no se haya encontrado nada nuevo bajo el sol, no debe disuadir a los investigadores de seguir buscando nuevos biomarcadores para aplicaciones futuras.

Otras novedades mucho más optimistas se refieren a dos de las enfermedades más temidas en los últimos tiempos. El estudio de una población de unos 1800 islandeses ha revelado una mutación genética que inhibe la formación de placas de péptidos beta-amiloides en el cerebro, y que parece protegerles de la enfermedad de Alzheimer e incluso del declive intelectual asociado con

el envejecimiento (Stefansson y col., *Nature*, **488**, 96, 2012). El hallazgo sugiere un posible tratamiento contra la enfermedad basado en el desarrollo de fármacos inhibidores de la enzima BACE 1, que está implicada en la producción de los amiloides, pero todavía se requiere evitar que los productos químicos utilizados provoquen efectos secundarios indeseados en el sistema nervioso.

Por otra parte, un ensayo clínico a gran escala designado como HPTN 052 ha conseguido superar duras controversias del pasado y demostrar de manera concluyente que los fármacos anti-retrovirales que actúan contra el VIH reducen el riesgo de transmisión del SIDA nada menos que en un 96%, un resultado que se considera tan importante que se ha desvelado 4 años antes del final previsto del ensayo, por lo que se anuncia que podríamos encontrarnos ante el principio del fin de esta enfermedad (HPTN, *Press Release*, 12 de mayo de 2011; Cohen, *Science*, **334**, 1628, 2011).

ENERGÍA

La necesidad actual de sustituir los combustibles fósiles por otros productos más abundantes y baratos es un aliciente para el desarrollo de los biocombustibles (Environmental Entrepreneurs (E2), *Advanced Biofuel Market Report*, 2012). Paradójicamente, el modelo a seguir sigue siendo el petróleo, debido a sus muchas características favorables, tales como una elevada relación energía/peso, potencia motriz, facilidad de transporte en estado líquido, inmiscibilidad con el agua, ausencia de corrosión, etc., que hacen que no resulte nada fácil encontrarle un buen sustituto (Savage, *Nature*, **474**, 59, 2011).

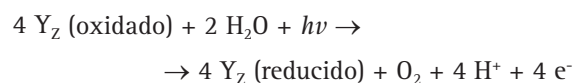
El hidrógeno es un combustible alternativo, limpio y renovable, del que se habla continuamente como alimentador de las pilas de combustible que se podrían montar en los automóviles. Uno de sus inconvenientes es que su producción convencional a partir de agua requiere el uso de un catalizador de platino, cuya escasez y alto precio limitan la aplicación del proceso. Ello impone la necesidad de encontrar otros catalizadores que utilicen metales de mayor abundancia natural, y por tanto más baratos y de más fácil reposición. Entre ellos, se han descrito unos complejos de cobalto que catalizan con buen rendimiento el desprendimiento de hidrógeno a partir de disoluciones ácidas, un proceso cuyo mecanismo ha sido analizado en detalle para optimizar el

proceso en la práctica (Marinescu, Winkler y Gray, *PNAS*, **109**, 15127, 2012).

Otra alternativa completamente distinta se basa en la explotación de la energía solar fotovoltaica para la producción de electricidad. Este campo puede beneficiarse de los avances, tanto en materiales nanoestructurados como en nanotecnología, que están efectuando varios equipos de empresas europeas (Comisión Europea, *Photovoltaics and nanotechnology: from innovation to industry*, EUR 24887 EN, 2011).

En todo caso, los expertos opinan que muy probablemente la solución al problema energético no se obtendrá aplicando una sola tecnología, por potente que parezca, sino que cada vez será más importante en el futuro disponer de una batería de recursos que se puedan aplicar de forma conjunta. Entre ellos, la gran asignatura pendiente sigue siendo la fotosíntesis artificial, pues hasta ahora ningún dispositivo ideado en el laboratorio ha alcanzado la madurez adecuada para ser utilizado a escala industrial (Comisión Europea, *Forward looking Workshop on materials for emerging energy technologies*, EUR 25350 EN, 2012). En parte, ello se debe a que muchos factores del proceso natural siguen sin comprenderse lo suficientemente bien para ser imitados con éxito.

De ahí que convenga atender a los aspectos básicos. El ciclo de reacción de la oxidación del agua, que es la clave de la obtención de energía por la fotosíntesis natural y el modelo que se aspira reproducir en los sistemas artificiales de combustible solar, se desencadena cuando la luz excita un residuo específico de tirosina localizado en una subunidad del fotosistema II (que está representado en la Figura 4). Este residuo, designado como Y_z , funciona como oxidante de 2 moléculas de agua para producir 1 molécula de oxígeno, lo que puede describirse mediante la siguiente reacción redox:



El estudio experimental del mecanismo de este proceso ha revelado recientemente una alternancia estricta en la transferencia de los 4 protones y 4 electrones que se ponen en juego durante el ciclo completo (Figura 6). Este puede ser un dato importante para servir de guía a las investigaciones que pretendan reproducir la fotosíntesis natural (Klauss, Haumann y Dau, *PNAS*, **109**, 16035, 2012).

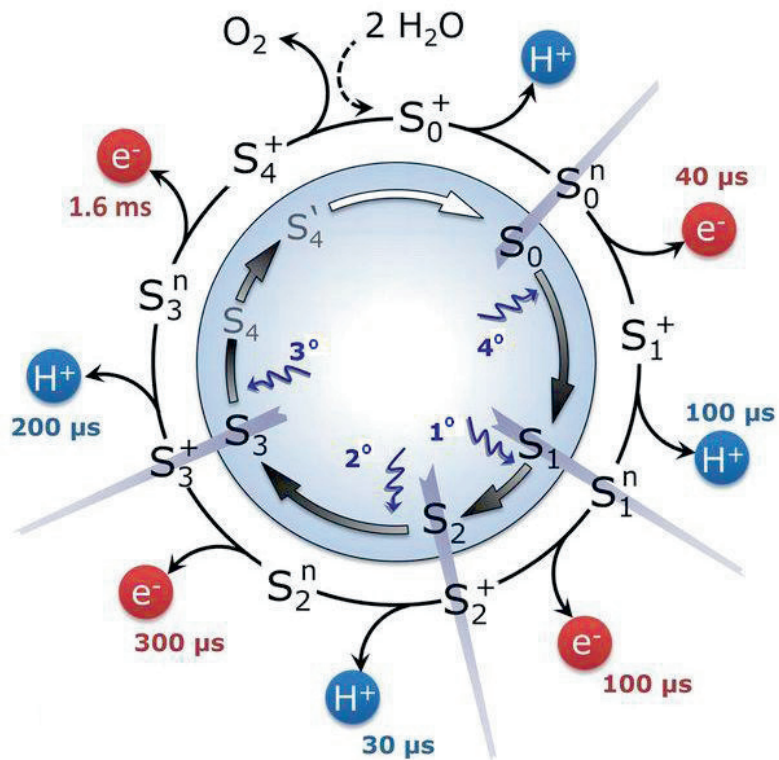


Figura 6. Ciclo de reacción completo de la oxidación del agua para producir oxígeno en la fotosíntesis, que muestra la alternancia en la transferencia de cuatro electrones y cuatro protones desde el sitio catalítico localizado en el fotosistema II. Según Klauss, Haumann y Dau, 2012.

Fernando Peral Fernández
Dpto. de Ciencias y Técnicas Fisicoquímicas