



cicCartuja

centro de  
investigaciones científicas  
isla de la cartuja

# Cuadernos de Divulgación Científica

∞

## Encuentros con la Ciencia

4



# **Cuadernos de Divulgación Científica**

∞

## **Encuentros con la Ciencia**

**4**



“La ciencia ha revolucionado nuestra vida y nuestro modo de ver el mundo,  
y nos presagia maravillas en el futuro”

Severo Ochoa

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	5
<i>El valor de la cultura científica</i> Miguel Ángel de la Rosa Acosta.....	7
INSTITUTO DE BIOQUÍMICA VEGETAL Y FOTOSÍNTESIS .....	9
<i>Influencia de los metales en la evolución de la fotosíntesis</i> José Antonio Navarro Carruesco .....	11
<i>Pero mira lo que comen los peces en el agua: uso de microalgas en acuicultura</i> Cristina Hoys Hernández .....	14
INSTITUTO DE CIENCIA DE MATERIALES DE SEVILLA .....	19
<i>Química ecosostenible (verde): nuevos productos y menos residuos</i> Juan Pedro Holgado Vázquez .....	21
<i>Ciencia de luz y color</i> Ana Isabel Becerro Nieto .....	26
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS .....	31
<i>Del laboratorio químico a la farmacia: un largo y entretenido viaje</i> Juan Carlos Morales Sánchez .....	33
<i>¿Sirve para algo la ciencia (básica)? Dos ejemplos: del magnetismo y la física cuántica a la medicina y los coche eléctricos</i> Joaquín López Serrano .....	36
NOTAS SOBRE LOS AUTORES.....	40
COMISIÓN DE DIVULGACIÓN cicCARTUJA.....	41

# INTRODUCCIÓN



## *El valor de la cultura científica*

**MIGUEL ÁNGEL DE LA ROSA ACOSTA**

Director del cicCartuja

Extender la cultura científica, hacer visible el trabajo de los investigadores o aproximar a la ciudadanía los estudios que se desarrollan en los laboratorios han sido, desde sus comienzos en 1995, algunos de objetivos principales del Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (cicCartuja). Como institución pública centrada en la generación de conocimiento, el cicCartuja ostenta un compromiso con la sociedad en este sentido, un vínculo irrenunciable a la hora de trasladar los resultados de las investigaciones científicas a la calle. A través de sus tres Institutos –Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF), Instituto de Ciencia de Materiales de Sevilla (ICMS) e Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ)–, este Centro ha promovido y ha respaldado numerosas iniciativas encaminadas a divulgar y popularizar la ciencia, entendiendo éstas no como actividades menores o secundarias, sino, todo lo contrario, como herramientas útiles para familiarizar a la población con los contenidos científicos.



Entre esas actividades de divulgación en las que participa el cicCartuja, se hallan las visitas guiadas por sus instalaciones, la Feria de la Ciencia, el Café con Ciencia o la Semana de la Ciencia y la Tecnología, evento que nos reúne cada año, en el mes de noviembre, y que celebra en 2012 su duodécima edición, manteniendo intactos el dinamismo y la ilusión iniciales. Este ánimo es, sin duda, compartido por el cicCartuja, donde, a diario, conviven más de trescientos investigadores relacionados con distintos campos de la ciencia, como son la biología, la química o la física de materiales. Estos científicos son conscientes de que tienen no sólo un cometido en el ámbito académico, como motores de la innovación y de la excelencia investigadora, sino también una responsabilidad de cara al público en general, al contribuyente, que espera que la inversión económica realizada en el sector de la investigación revierta en progreso, en la mejora de la salud de las personas o en el bienestar social, por citar un par de ejemplos.

Proyectos como el de la Semana de la Ciencia y la Tecnología se encaminan a ofrecer una imagen positiva de la ciencia a través de sus protagonistas, los investigadores. Asimismo, pretende fomentar la vocación científica entre los más jóvenes, estudiantes de secundaria y bachillerato, que perfilan su futuro universitario y que pueden plantearse una carrera dedicada a la investigación; una carrera que, a buen seguro, estará cargada de

obstáculos y que exigirá un gran esfuerzo, pero que, con el paso del tiempo, puede reportar muchas más satisfacciones de las que se vislumbran en un principio, al intervenir activamente en la resolución de problemas y al sentirse partícipes de una comunidad científica implicada en el avance de nuestra vida cotidiana.

Los *Cuadernos de Divulgación Científica cicCartuja* que aquí se presentan, en su cuarta edición, vienen a corroborar esa apuesta de nuestro Centro por revalorizar la cultura científica. En esta publicación se encuentran recogidas las charlas ofrecidas por seis investigadores del cicCartuja durante la Semana de la Ciencia y la Tecnología, con ánimo de que sus textos sean útiles para aquellos lectores interesados por el conocimiento científico. Concretamente, estos *Cuadernos* constituyen un instrumento de apoyo para alumnos y profesores de secundaria, en especial para aquellos que imparten la asignatura de Ciencias para el Mundo Contemporánea; y, además, sus contenidos están en consonancia con las inquietudes y las reflexiones planteadas en este curso científico de 2012, declarado como "Año Internacional de la Energía Sostenible para Todos".

Fruto de esas seis ponencias son los artículos que podrán leer a continuación, en los que se abordan temas de notable relevancia científica y social en tres bloques diferentes, de acuerdo con las investigaciones que se llevan a cabo en nuestros tres Institutos. Así pues, desde el IBVF se resaltarán el estudio de la fotosíntesis y su aprovechamiento en el campo de la biotecnología, así como el uso de las microalgas en la acuicultura; desde el ICMS se aportará una descripción física de la luz y del color en los materiales; y desde el IIQ se destacarán los avances producidos en los nuevos fármacos, y se comentarán las aplicaciones que puede suscitar la ciencia básica en terrenos tan dispares como la medicina o la industria automovilística.

Cada uno de estos textos surge del esfuerzo y del compromiso de nuestros investigadores en la extensión de la cultura científica. Por ello, esperamos que dicho trabajo tenga su merecida respuesta en todos ustedes.

INSTITUTO DE BIOQUÍMICA  
VEGETAL Y FOTOSÍNTESIS



# Influencia de los metales en la evolución de la fotosíntesis

JOSÉ ANTONIO NAVARRO CARRUESCO

## Resumen

Las diatomeas son constituyentes esenciales del fitoplancton oceánico, pero sufren limitaciones en su crecimiento ante el estrés por metales, en particular por la falta de hierro como nutriente. Este crecimiento limitado en deficiencia de hierro puede ser debido a la ausencia de proteínas alternativas a algunas hierro-proteínas fotosintéticas. Una diatomea modificada que muestre una reducción de los requerimientos de hierro podría mejorar la productividad y capacidad de las diatomeas de secuestrar carbono bajo condiciones de deficiencia de hierro, así como presentar importantes aplicaciones biotecnológicas.

## Introducción

Las diatomeas (Figura 1) constituyen uno de los grupos más abundantes y diversificados del fitoplancton oceánico, compuesto por algas y bacterias fotosintéticas microscópicas. Aproximadamente el 40% de los 45-50 mil millones de toneladas de materia orgánica generadas al año en los océanos proviene de la productividad fotosintética de las diatomeas. Estos organismos están en la base de las cadenas alimentarias marinas y, por tanto, constituyen o sustentan las fuentes de alimento que mantienen las pesquerías costeras a gran escala y las granjas marinas.

A nivel mundial, la contribución de las diatomeas es equivalente a la de todos los bosques tropicales combinados. Además, debido a sus paredes de sílice, son los principales actores de la bomba biológica de carbono, ya que el hundimiento de las diatomeas muertas contribuye a secuestrar el carbono fijado en las profundidades del mar. Las aplicaciones biotecnológicas de las diatomeas incluyen su uso como fuente de fitoplancton en acuicultura, bioindicadores de la contaminación y la calidad del agua, así como aplicaciones nanotecnológicas (biosensores, nanomateriales y farmacéutica), de química de materiales (por sus paredes silíceas), producción de biocombustibles y alimentos para animales, debido a su alto contenido en lípidos y proteínas y a la ausencia de celulosa.

## La fotosíntesis en diatomeas

En última instancia, la productividad de las diatomeas está relacionada con su eficiencia fotosintética. Las diatomeas llevan a cabo una fotosíntesis oxigénica similar a la de otras algas y plantas superiores, pero también a la de cianobacterias, en la que los electrones energizados por la energía luminosa se transfieren a través de tres grandes complejos de proteínas de membrana (fotosistema II –PSII-, citocromo b6f y fotosistema I –PSI-), conectados por transportadores móviles (quinonas y proteínas solubles) (Figura 2).

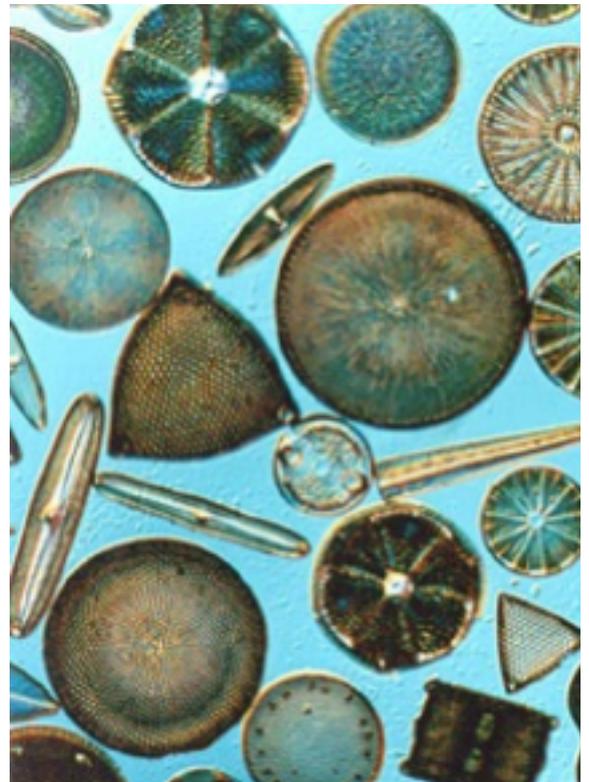
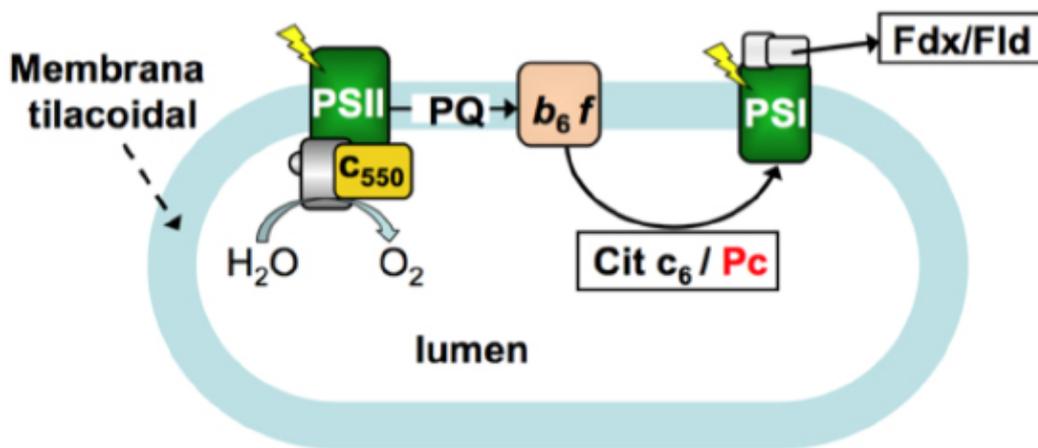


Fig. 1. Células de diatomeas

Aunque la cadena de transferencia de electrones fotosintética de las diatomeas se asemeja pues a la de las plantas superiores, también posee algunas peculiaridades derivadas de su particular origen evolutivo (Figura 2). Así, aunque la mayoría de las cianobacterias y algas verdes unicelulares contienen tanto la cobre-proteína plastocianina como la hierro-proteína citocromo c6 como donadores alternativos de electrones entre los complejos b6f y PSI, en general las diatomeas carecen de plastocianina, por lo que el citocromo c6 actúa en estos organismos como único transportador soluble entre estos complejos.



**Fig. 2.** Complejos de membrana y transportadores solubles en fotosíntesis. Las algas verdes y cianobacterias poseen citocromo c6/plastocianina (Cit c6/Pc) y ferredoxina/ferredoxina (Fdx/Fld) como pares alternativos de donadores y aceptores al fotosistema I (PSI). Las diatomeas carecen de plastocianina. Las plantas carecen de citocromo c6 y de ferredoxina.

### Diatomeas y metales

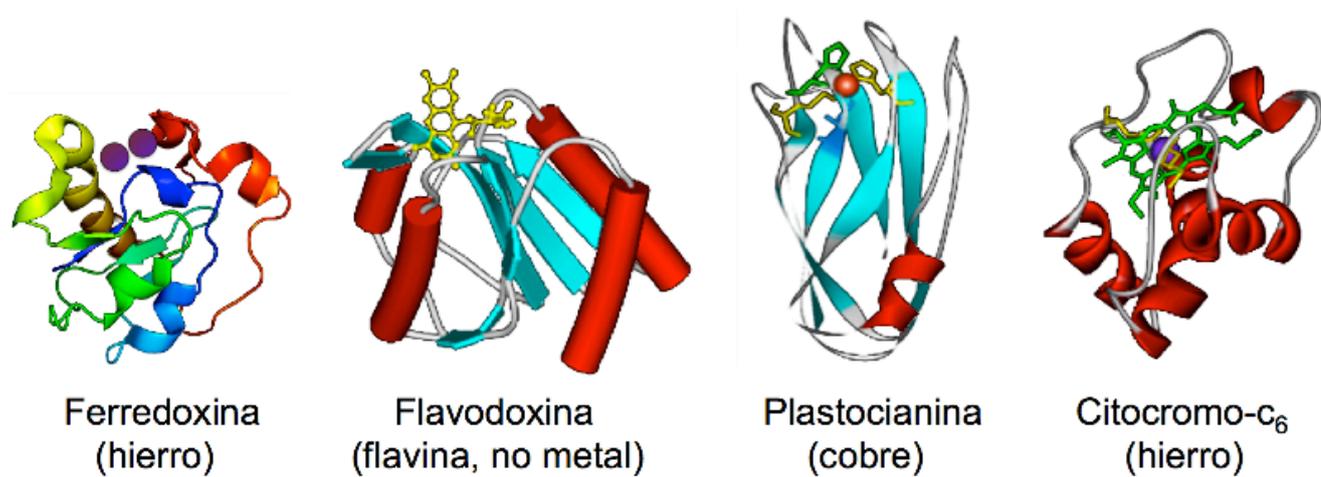
Uno de los principales factores que limitan la productividad primaria de las diatomeas es la necesidad de micronutrientes, como metales (hierro, zinc, manganeso), vitaminas, etc. En este contexto, está bien establecido que muchos ecosistemas marinos presentan bajos niveles de hierro disuelto. La demanda de hierro del fitoplancton es alta y, con frecuencia, superior a la disponibilidad de este metal. En consecuencia, se acepta que la limitación por hierro del crecimiento del fitoplancton es la causa principal de la existencia de zonas con bajo contenido de clorofila (desiertos marinos) en océanos abiertos, como el Pacífico subártico y ecuatorial, los mares del Sur y tal vez el Atlántico Norte. Así, experimentos de fertilización por suministro artificial de hierro en mar abierto han demostrado que las diatomeas tienden a dominar en la recolección de fitoplancton tras dicha fertilización a gran escala, e incluso que gran parte del carbono fijado se deposita en el fondo oceánico por la deposición de diatomeas, aunque es evidente que esta aproximación presenta importantes inconvenientes técnicos y ecológicos.

### Metaloproteínas alternativas en fotosíntesis

Los organismos fotosintéticos se han enfrentado a las limitaciones provocadas por la falta de hierro mediante el desarrollo de sistemas alternativos de proteínas, como son las parejas alternativas ferredoxina/ferredoxina y plastocianina/citocromo c6 en cianobacterias y algunas algas (Figura 3). Concretamente, las dos proteínas solubles plastocianina/citocromo c6, actúan como transportadores alternativos de electrones entre los complejos de membrana b6f y PSI, sintetizándose la plastocianina en presencia de cobre en lugar del citocromo c6, lo que resulta en un ahorro de hierro. A partir de estudios anteriores ha sido bien establecida la equivalencia general de estas dos proteínas, así como sus características funcionales y estructurales en varios tipos de microorganismos.

Utilizando tanto herramientas de biología molecular como técnicas bioquímicas y biofísicas, en nuestro grupo nos proponemos obtener un conocimiento detallado del funcionamiento general de la fotosíntesis en diatomeas, a fin de establecer los factores que limitan la eficiencia fotosintética. Un objetivo adicional de nuestro trabajo sería la construcción, a partir de la diatomea *Phaeodactylum tricorutum*, de una diatomea modificada capaz de crecer mejor en condiciones de limitación de hierro, mediante la introducción de un gen funcional de plastocianina que pueda reemplazar al citocromo c6. Este cambio bioquímico podría reducir la necesidad de hierro, sustituido funcionalmente por cobre, metal relativamente abundante en mar abierto. Se pretende ahondar así tanto en el conocimiento de los mecanismos de reducción del PSI y la adaptación a la falta de metales, como determinar si la diatomea modificada mejora su productividad y capacidad de secuestrar carbono

bajo condiciones de deficiencia de hierro, y es, por tanto, susceptible de uso para la optimización de cultivos acuícolas y piscifactorías.



**Fig. 3.** Transportadores solubles alternativos de electrones en fotosíntesis y naturaleza de sus cofactores funcionales.

### Conclusiones

La mejora en la productividad de las diatomeas en condiciones de baja disponibilidad de hierro constituye un campo de investigación de gran interés, dado que las diatomeas son organismos extremadamente relevantes desde un punto de vista económico y ecológico en los océanos actuales, y debido además a sus capacidades biotecnológicas. Por ello, el diseño y construcción de nuevas estirpes, cuyo crecimiento sea menos sensible a la falta de hierro en el medio, presenta interesantes aplicaciones en el campo de la biotecnología de microalgas y acuicultura.

### Para saber más:

<http://www.awi.de/en/home/>

<http://www.biologie.ens.fr/smdgs/spip.php?article16>

<http://www.csic.es/web/guest/home>

# *Pero mira lo que comen los peces en el agua: uso de microalgas en acuicultura*

CRISTINA HOYS HERNÁNDEZ

## **Resumen**

En este artículo, se explica el estudio de la calidad del agua que se ha llevado a cabo en una piscifactoría situada en la finca “Veta La Palma”, atendiendo fundamentalmente a la composición del fitoplancton (microorganismos fotosintéticos responsables de la producción primaria). A lo largo del trabajo, se comprueba que la excelente calidad del pescado que allí se cría tiene relación con la composición bioquímica de las principales especies de microalgas presentes en el agua, identificadas como *Monoraphidium circinale* y *Nannochloris oculata*, que sirven de alimento a los peces.

## **Introducción**

Debido al demostrado mejoramiento de la salud y de la calidad de vida al incorporar pescados a la alimentación humana, se ha producido un brusco aumento de su demanda, que sólo podrá satisfacerse produciéndolos mediante la acuicultura. Por ello, este método de producción se ha situado en las últimas décadas como actividad complementaria a la pesca, para así poder hacer frente a la creciente demanda de productos de origen marino. Uno de los factores limitantes en acuicultura es la obtención y producción de alimentos que cubran las necesidades de los peces que se cultivan para su comercialización a bajo coste. Un avance en este sentido supone el uso de microalgas como alimento de peces en acuicultura, ya que son la base de la cadena trófica, pudiéndose utilizar directamente como alimento vivo o indirectamente, como alimento para animales microscópicos que servirán a su vez de alimento para los peces.

Las microalgas aportan componentes esenciales biosintetizados por ellas (pigmentos, vitaminas, antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados, etc.), y así mejoran la calidad del pescado, proporcionándoles características más saludables. Además, su uso optimizado a escala industrial reduce de manera importante los costos en alimentación, que suponen un 70% de los gastos totales. Al utilizar microalgas en acuicultura, la mejor estrategia es elegir cepas autóctonas, pues se trata de organismos bien adaptados a las condiciones locales, capaces de producir simultáneamente compuestos de interés biotecnológico con una tasa elevada de crecimiento.

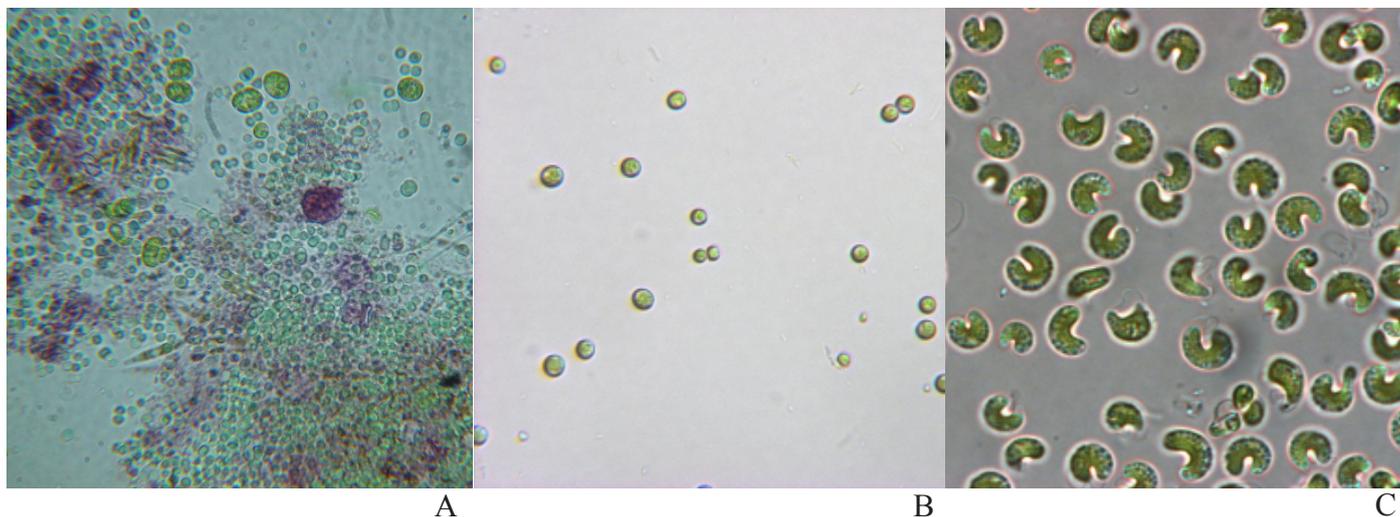
Nuestro estudio se desarrolla en la finca "Veta la Palma", situada en el corazón de las Marismas del Guadalquivir (Figura 1). En 1982, la finca es adquirida por Pesquerías Isla Mayor, S.A. (PIMSA), convirtiéndose desde entonces en una piscifactoría integrada en el medio natural. Su privilegiada situación geográfica, confiere a esta piscifactoría inigualables condiciones para el desarrollo de la actividad acuícola, con una buena calidad de sus productos y una alta aceptación en el mercado. El proyecto aborda el estudio de las poblaciones naturales de microalgas presentes en “Veta la Palma” en todas las épocas del año, para averiguar si son éstas las responsables de la buena calidad del pescado allí cultivado.



**Fig. 1.** Vistas de la finca "Veta la Palma"

## Identificación y aislamiento de estirpes mayoritarias

Al analizar en el microscopio óptico muestras de agua de las balsas de cultivo, se observó una gran homogeneidad en la población de microalgas. Debido a su abundancia y presencia constante durante todo el periodo de tiempo, las estirpes representativas de la población se aislaron mediante diluciones seriadas y/o siembra en placas de agar. Tras unos pasos generales de separación, y un posterior tratamiento con antibióticos para eliminar la contaminación bacteriana, se realizaron técnicas de biología molecular similares a las utilizadas en pruebas de paternidad, que nos permitieron identificar estas especies como *Monoraphidium circinale* y *Nannochloris oculata*.



**Fig. 2.** Imágenes al microscopio óptico de las estirpes autóctonas de la finca: A) Biomasa del agua antes del aislamiento de estirpes (40x); B) *Nannochloris oculata*.(100x); C) *Monoraphidium circinale* (25x)

## Caracterización bioquímica de las estirpes aisladas

En nutrición acuícola en piscifactorías, para alimentar a los peces se utilizan comúnmente varios ingredientes, tales como harina de pescado, tortas de leguminosas o aceite de pescado que forman parte de los piensos. El valor nutricional de éstos depende de su composición en carbohidratos, grasas, vitaminas, minerales y de un nutriente importante: la proteína. Además del aporte proteico, la energía es otra variable a tener en cuenta en el suministro alimenticio, en forma de carbohidratos o lípidos. Por ello, analizamos el contenido bioquímico de ambas microalgas para evaluar si son adecuadas como aporte nutritivo para los peces que se crían en las balsas de donde se aislaron.

Como se puede observar en la Figura 4, *Monoraphidium* tiende a acumular más carbohidratos que lípidos cuando su crecimiento es limitado, y viceversa para *Nannochloris*. Además de ser dos especies complementarias en el aporte energético, podrían tener una ventaja adicional tecnológica, ya que la biomasa de *Monoraphidium* puede ser considerada como fuente de hidratos de carbono para su uso comercial y la de *Nannochloris* también puede tener un interés biotecnológico adicional, pues los ácidos grasos que componen los lípidos se pueden extraer para su uso en la producción de biodiesel. Por tanto, el consumo de estas dos microalgas mayoritariamente, hace que el aporte energético a los peces que allí se crían sea lo suficientemente rico y equilibrado para que constituyan una buena alternativa renovable al uso de piensos artificiales y una apuesta mucho más económica y sostenible, ya que estamos aprovechando los recursos naturales de la finca como alimento para los peces.

Si analizamos el agua de las balsas de cultivo en general, determinando el contenido en pigmentos (clorofila y carotenos), en carbohidratos y proteínas, se observa que el mayor contenido en pigmentos, carbohidratos y proteínas coincide con la época del año en la que estas microalgas son muy abundantes, debido a las condiciones ambientales favorables (primavera-verano), por lo que podemos decir que la calidad nutritiva que aporta el fitoplancton del agua, se debe fundamentalmente a la presencia de estas dos estirpes de microalgas.

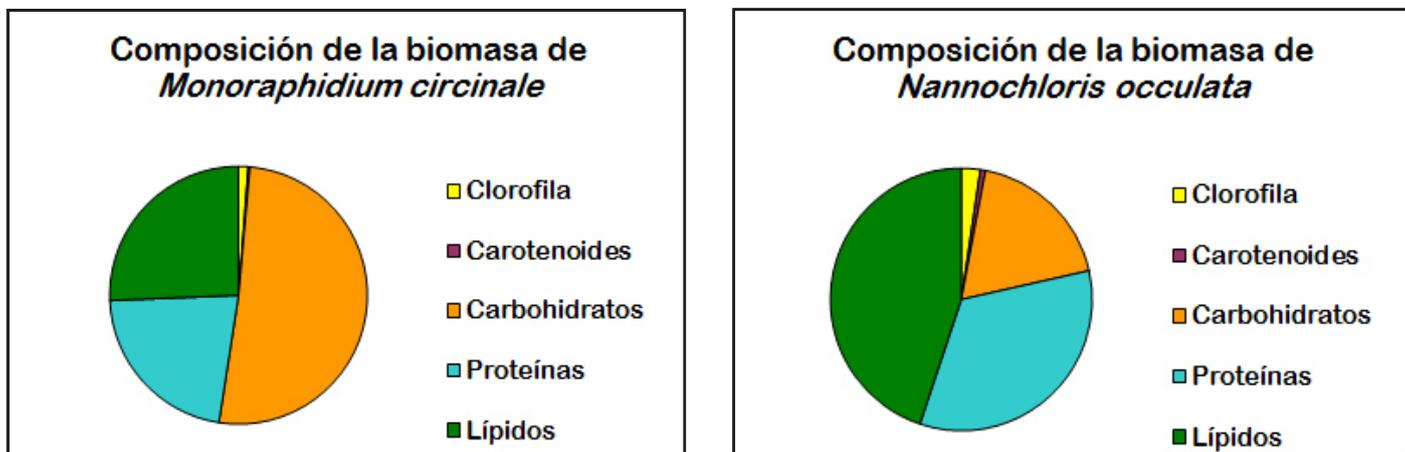


Fig. 4. Composición bioquímica de las estirpes aisladas

### Determinación del perfil de carotenoides

Tanto *Nannochloris* como *Monoraphidium* presentan luteína y beta-caroteno como carotenoides principales. Concretamente, el perfil de carotenoides de *Nannochloris oculata* muestra un alto contenido de luteína que supone un 0,29% de la biomasa, cercano al descrito para otras microalgas como *Chlorella zofingiensis* o *Muriellopsis sp.* Este resultado es importante, ya que, aunque esto no suponga un valor nutritivo para los peces, la luteína es conocida por sus efectos antioxidantes y sus beneficios sobre el sistema inmune de los organismos marinos. Por lo tanto, al ser abundantes estas estirpes en el agua de la finca, pueden estar aportando una alta calidad a los peces criados en sus estanques.

### Determinación del perfil de ácidos grasos

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) son esenciales para la nutrición humana, ya que no somos capaces de sintetizarlos. En particular, existe un interés creciente en una familia típica de PUFA, los omega 3, ya que está demostrado que reducen la incidencia de enfermedades cardiovasculares y previene enfermedades inflamatorias. La carne de pescado es la mejor fuente natural de omega 3, principalmente la de los peces de agua fría como el salmón. Los peces, al igual que nosotros, no son capaces de sintetizarlos, por lo que los obtienen a partir del consumo de las microalgas presentes en el agua.

Por ello, hemos realizado la determinación del perfil de ácidos grasos de ambas estirpes para averiguar si pueden contribuir a la calidad al pescado en cuanto a su contenido en tales sustancias. El perfil de ácidos grasos para ambas cepas muestra similitud con el de *Isochrysis galbana*, una microalga conocida por su uso en acuicultura. Pudimos corroborar que las estirpes aisladas muestran un alto contenido en omega 3, lo que las hace muy atractivas para su uso en acuicultura y constituye otra de las razones que explican la buena calidad del pescado allí cultivado.



Fig. 4. Fuentes de omega 3

### Conclusiones

Los datos obtenidos del análisis de muestras de agua indican una clara correspondencia con la composición de las estirpes mayoritarias de microalgas aisladas. Esto sugiere que las características del agua se pueden explicar por la presencia de estas dos microalgas que constituyen el primer paso en la cadena alimenticia de los peces. Esto apoyaría la hipótesis inicial de que la calidad de los peces que se crían en la finca está relacionada con la composición del fitoplancton del que se alimentan. Gracias a este estudio, los acuicultores dispondrán de una nueva herramienta para mejorar otras explotaciones acuícolas de una forma natural, sin cambios en el ecosistema, fomentando el crecimiento de la flora de las microalgas allí presente.

**Agradecimientos:**

Los autores agradecen a PIMSA (Pesquerías Isla Mayor S.A.) el apoyo financiero para la realización de este proyecto.

**Para saber más:**

<http://www.vetalpalma.es/>

<http://www.fao.org/docrep/field/003/AB473S/AB473S00.htm>

[http://www.uanl.mx/utilerias/nutricion\\_acuicola/IV/archivos/2voltol.pdf](http://www.uanl.mx/utilerias/nutricion_acuicola/IV/archivos/2voltol.pdf)

<http://www.izt.uam.mx/contactos/n48ne/acuicultura.pdf>



INSTITUTO DE CIENCIA DE  
MATERIALES DE SEVILLA



## **Química ecosostenible (verde): nuevos productos y menos residuos**

JUAN PEDRO HOLGADO VÁZQUEZ

### **Resumen**

Durante el último siglo y medio, hemos asistido a un desarrollo científico y tecnológico cuya velocidad parece avanzar de forma exponencial. Este despegue científico y tecnológico ha traído, en primer lugar, unas mejores condiciones de vida (¿o no?) para el ser humano y un incesante desarrollo de nuevos utensilios y dispositivos sin los que hoy difícilmente podemos imaginar una vida “desarrollada”. Sin embargo, la forma en la que esos dispositivos (y los productos o materiales que se necesitan para ello) se han obtenido hasta ahora debe cambiarse hacia una forma más sostenible con el medio ambiente.

### **Es medicina, son moléculas, es química**

Aunque nos parezca un poco extraño, la esperanza de vida a principios del siglo XIX no era muy diferente de la que podía tener un ser humano en el paleolítico (30-40 años). A principios del siglo XX había subido en torno a unos 50-55 años y, a día de hoy, está (al menos en los países desarrollados) por encima de los 75 años. Este incremento, del que todos nos sentimos reconfortados, tiene su origen en las reformas sociolaborales y en la generalización de la sanidad e higiene en la sociedad. A este respecto, a todos se nos viene a la cabeza nombres como el de Louis Pasteur (junto a Edward Jenner) o Fleming, como iniciadores de ese proceso de desarrollo de la medicina moderna. Sin embargo, quizás no tan evidente es el papel que la química ha tenido y tendrá en el desarrollo de todos estos medicamentos, fármacos y todos los demás compuestos sin los que hoy no podríamos gozar de nuestra vida del siglo XXI.



**Fig. 2.** Imagen de una tumba en Mision Dolores (San Francisco, Estados Unidos), donde se observa claramente la esperanza de vida (aproximadamente 40 años) en torno a 1860.

Precisamente, uno de los descubrimientos de Fleming –la penicilina– puede ser un buen ejemplo de lo que acabamos de decir: este compuesto tiene su origen en un producto natural –el hongo *Penicillium notatum*–, pero su aplicación a toda la población tuvo lugar cuando dos químicos (Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey) desarrollaron un proceso para la obtención y purificación a gran escala. Estos dos químicos, junto a Alexander Fleming, compartieron el Premio Nobel de Medicina de 1945, poniendo de manifiesto no sólo la importancia de un descubrimiento, sino de que éste tenga, además, una repercusión a escala global.

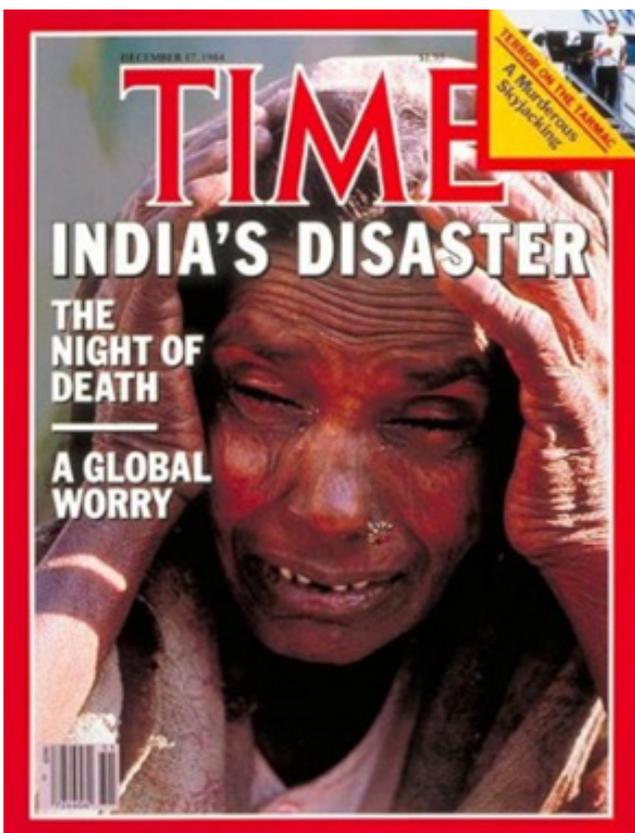
Más tarde, volveremos a hablar de Fleming y Pasteur por otros dos descubrimientos suyos, pero sólo mencionar que tras la penicilina, vinieron otros compuestos tan cotidianos hoy como el ibuprofeno (antinflamatorio), el omeoprazol (regulador del pH gástrico), el diazepam (antidepresivo), el zidovudine (antivírico), propanolol

(b-bloqueante), el sildenafil (disfunción sexual) o los derivados de la progesterona (anticonceptivos orales). Durante estos años, es indudable no sólo el desarrollo de fármacos, sino de muchos otros compuestos en el ámbito de los pigmentos, los perfumes, insecticidas, vitaminas, aditivos y conservantes alimentarios, que conforman nuestra forma de vida actual.

A principios del siglo XIX, podemos fijar también el nacimiento de la química, especialmente en el caso de la química orgánica y la catálisis. En 1828, Friedrich Wohler obtenía urea ( $\text{N}_2\text{H}_4\text{O}$ ) a partir de isocianato de plata ( $\text{AgNCO}$ ), mientras que, en 1845, Hermann Kolbe obtenía ácido acético a partir de  $\text{C}$ ,  $\text{FeS}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Cl}_2$ . En 1835, Berzelius describió el comportamiento de lo que él denominó “catálisis”, y que en realidad recogía el trabajo previo de Kirchoff, Humphrey Davy, Fulhame, Turner o Henry. Aunque durante todo el siglo XIX existieron notables avances en los estudios de la catálisis, como los de Ostwald o Lemoine, habría que esperar hasta principios del siglo XX para asistir a una aplicación de la catálisis a nivel industrial, con el desarrollo de métodos para la producción a gran escala del ácido sulfúrico y el amoníaco (proceso Haber-Bosch), que revolucionaría la industria y la agricultura, respectivamente, aunque también tuvo su repercusión en el desarrollo del mercado de explosivos.

Durante la década de 1920 se desarrolló el proceso Fischer-Tropsch, que permitía obtener metanol y otros hidrocarburos (para su uso como combustible) a partir de  $\text{CO} + \text{H}_2$ . Este proceso, que tuvo gran importancia durante la segunda guerra mundial, y luego cayó casi en el olvido, vuelve a tener grandes perspectivas con la prevista caída en la producción de petróleo en las próximas décadas. Precisamente, el desarrollo de la producción de petróleo a escala mundial posterior a la segunda guerra mundial tuvo su reflejo en el ámbito de la catálisis, con procesos para el reformado de naftas o de polimerización de hidrocarburos (Ziegler-Natta), entre otros como la conversión de etileno a acetaldehído (Proceso Wacker), la metátesis de olefinas (Banks), el reformado de vapor, que revolucionaron la industria petrolífera (y energética), de polímeros y muchos otros materiales.

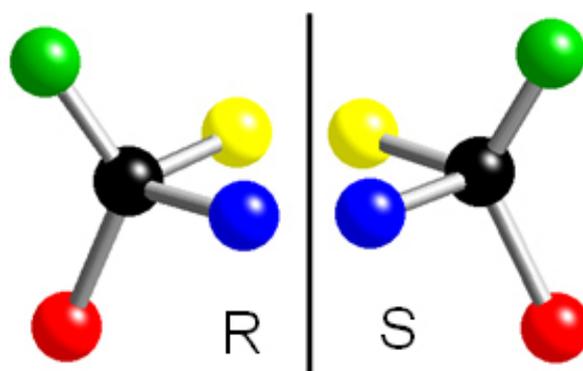
Pero tanto la química de síntesis como la catálisis industrial estaban orientadas en aquellos tiempos a maximizar la producción, sin que hubiera una clara conciencia de los peligros que tal estrategia podía conllevar. Lamentablemente, accidentes tan graves como los de Bophal (India), Seveso (Italia), Love Canal (Estados Unidos) o Minamata (Japón) directamente relacionados con una desacertada producción química pusieron de manifiesto dicha situación, cobrándose la vida de miles de personas y afectando a muchos miles más durante generaciones.



**Fig. 2.** Portada de la revista *Time*, reflejando el desastre de la planta química de Bophal (India) en diciembre de 1984.

## Las manos son el espejo del cuerpo

Casi por definición, las moléculas orgánicas están basadas en uniones entre átomos de carbono. Esto dota a estas moléculas de una notable particularidad, ya que cada átomo de carbono puede estar unido a otros cuatro átomos o grupos de átomos, estando dispuestos en los vértices de un tetraedro. En dicha disposición, una molécula en la que los cuatro grupos unidos a dicho átomo sean diferentes puede existir en dos formas "espaciales" diferentes, si bien tienen la misma composición, tal como ocurre con las manos de una persona, que tienen la misma "forma" pero una es la imagen "especular" de la otra (es por lo que existen guantes distintos para cada mano). Estas dos formas, que se diferencian únicamente por la disposición en el espacio de estos cuatro grupos, se denominan enantiómeros, y dicha propiedad recibe el nombre de quiralidad (mano = *kiros*, en griego).



**Fig. 3.** Las manos son imágenes especulares entre sí. Los enantiómeros de una molécula también son imágenes especulares.

Obviamente, muchas de las moléculas que constituyen los organismos vivos son de naturaleza quiral y, en muchos casos la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiomérica. Así, por ejemplo, las proteínas de todos los organismos vivos están exclusivamente constituidas por las formas L (una de las formas enantiomérica denominada levógira) de sus aminoácidos, mientras que los hidratos de carbono están formados por unidades de azúcares exclusivamente de las formas enantioméricas D (dextrógiras). En otros casos, pueden existir ambas formas, aunque en general eso se traduce en distintas interacciones con los seres vivos, por ejemplo en forma de propiedades organolépticas (olor, sabor, etc). Así, el limoneno es una molécula quiral, de la familia de los terpenos producida de forma natural por las plantas, de la que existen dos enantiómeros: el D-limoneno abunda en los cítricos, dando a éstos su aroma característico, mientras que el L-limoneno abunda en semillas como el eneldo o el comino, con aroma a "pino".

La quiralidad también se manifiesta en su función. Los enzimas son las proteínas que catalizan las reacciones químicas en las que se basa la vida, y están formadas por aminoácidos, que antes ya hemos mencionado que son componentes quirales. Esto, junto a la especial disposición tridimensional que adquieren ("plegamiento") hace que sean capaces de distinguir entre las formas enantioméricas de una molécula quiral, de forma que una de ellas es metabolizada y la otra no. Pero también ocurre con los receptores hormonales, que son el objetivo de los fármacos en muchos casos. A veces, uno de los dos isómeros no es activo, pero no es perjudicial, como en el caso del omeprazol (que contiene un 50% de componente no activo), mientras que el enantiómero activo se comercializa comoesomeprazol (©Astra-Zeneca). En otros casos, uno de los enantiómeros puede llegar a ser letalmente dañino. Así ocurrió con la talidomida, un fármaco para aliviar las náuseas de las mujeres embarazadas: una forma enantiomérica producía la acción farmacológica beneficiosa, mientras que la otra causa malformaciones en las extremidades del feto.

Estos dos ejemplos son indicativos de la enorme importancia que tiene, tanto para la industria farmacéutica como para la de los aromas, perfumes y demás, el contar con métodos que permitan obtener sustancias en sus formas enantioméricas puras, que permitan evaluar la actividad y propiedades de ambos isómeros por separado, u obtener el enantiómero deseado a escala industrial.

## ¿Qué es la síntesis asimétrica catalítica?

La mayoría de las reacciones clásicas de síntesis orgánica no son capaces de producir uno sólo de los dos enantiómeros de un compuesto. Por ello, durante mucho tiempo para obtener formas enantioméricas puras se obtenía la mezcla de los dos enantiómeros (al 50% cada uno, denominadas mezclas racémicas) y se purificaban al final de la síntesis. El principal inconveniente es que la forma enantiomérica deseada únicamente alcanza a ser la mitad del producto obtenido en la síntesis. Una alternativa es usar materiales de partida naturales, que posean ya la quiralidad deseada, y conservar ésta durante el proceso sintético.

Otra estrategia ha sido desarrollar reactivos quirales para diferentes tipos de reacciones, que permitan introducir la quiralidad deseada en el producto obtenido, con excesos enantioméricos ("síntesis asimétrica"). Un caso especial lo constituyen las síntesis asimétricas catalíticas. En éstas, la quiralidad no está en el material de partida o el reactivo utilizado en la reacción, sino en la sustancia que actúa como catalizador. De esta forma, una sola molécula quiral de catalizador es capaz de "introducir" quiralidad en millones de moléculas del producto de la reacción. Estos procesos catalíticos son de una enorme eficiencia, tanto a escala de síntesis de laboratorio como a escala industrial, como ya hemos visto para el caso de la producción de productos de uso industrial (amoníaco, ácido sulfúrico, petróleo y derivados), siendo actualmente responsables de más del 90% de los productos químicos producidos, y por ello están llamados a marcar un hito en la historia de la moderna química orgánica sintética.

## Química verde: valorizar residuos

La preocupación por las cuestiones ambientales comenzó a nivel mundial en la década de los setenta y ochenta, en parte como respuesta a los catástrofes industriales antes mencionados, y a otros desastres ecológicos de gran trascendencia (Petrolero Exxon Valdez, vertido de Sandoz en el Rin, agujero de la capa de ozono). En parte como respuesta a dicha preocupación comenzó el desarrollo de la catálisis medioambiental, con la aplicación en campos como los vehículos (catalizadores de tres vías o TWC), o para la eliminación de emisiones gaseosas contaminantes como los óxidos de nitrógeno (NOx) o de SO<sub>2</sub> en diversos procesos industriales o de producción energética.

Estas situaciones han hecho que en los últimos años surja todo un enfoque dentro de la química, que tiene como objetivo prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación. Es lo que se ha venido a llamar "química verde". Tiene un "dodecalogo" (doce principios), en los que básicamente se recoge que las reacciones químicas deben producirse con la mayor eficiencia posible, eliminando la producción de residuos, antes que su eliminación, utilizar productos y disolventes lo más inocuos posibles, el uso de productos renovables siempre que sea posible y el uso de procesos catalíticos frente a los procesos estequiométricos.



**Fig. 4.** Caricatura de la "química verde": cómo obtener mejores productos a partir de productos naturales y procesos medioambientalmente más respetuosos.

## Catálisis homogénea *versus* heterogénea: el mentol, la L-DOPA y otros fármacos

El desarrollo de catalizadores para la producción de productos quirales tiene su origen precisamente en los años setenta y ochenta. Los catalizadores utilizados son usualmente compuestos de coordinación de metales de transición, en los que alguno de los ligandos coordinados al metal es de naturaleza quiral. De hecho, la primera síntesis asimétrica catalítica industrial (William S. Knowles, ©Monsanto 1974) se produce con catalizadores de hidrogenación basados en metales de transición en los que se incluyó como ligando una fosfina quiral, que producía la síntesis enantioselectiva de L-DOPA. Este aminoácido especial se utiliza en el tratamiento del Parkinson. Otros sistemas basados en complejos de rodio o rutenio con la fosfina quiral BINAP permitieron elaborar métodos de síntesis asimétricas el L-mentol (Riojy Noyory, © Takasago 1980), utilizado como aroma.

Otro ejemplo de síntesis asimétrica es el glicidol, un intermediario importante en la síntesis de beta-bloqueantes, una familia de fármacos para el tratamiento de enfermedades cardíacas (K. Barry Sharpless). Por este avance en la catálisis, William S. Knowles, Riojy Noyory y Barry Sharpless compartieron el Nobel de Química de 2001. Sin embargo, este tipo de catalizadores homogéneos, pese al notable progreso que ha supuesto, no está exento de problemas. Por el contrario, en los últimos años se ha venido desarrollando un nuevo campo de la catálisis heterogénea, dedicada a la producción de productos de química fina y, en especial, compuestos quirales. Esta catálisis asimétrica heterogénea, se está desarrollando de una forma vertiginosa en la última década.

### Conclusiones

El siglo XXI demanda una tecnología que asegure métodos de producción más limpios y más sostenibles, y podemos obtener inspiración de la naturaleza que queremos preservar. Los procesos catalíticos son, en general, más “respetuosos” en la naturaleza que en la industria. Parafraseando a Feinmann, “hay un montón de espacio para imitar”.

El objetivo debe ser desarrollar métodos de producción química que estén controlados y coordinados, con un mínimo de consumo de energía y de subproductos. La producción química debería estar descentralizada, con pequeñas plantas próximas al lugar donde dichos productos vayan a ser utilizados. En el campo de los productos con interacción con los seres vivos (en su mayoría quirales), el uso de recursos naturales y procesos catalíticos heterogéneos (asimétricos), basados en los principios de la química verde deben ser priorizados.

### Para saber más:

Si te interesa conocer algo más sobre la historia de la catálisis:

<http://www.springerlink.com/content/wl51463803777448/>

Para darte una idea de los conceptos de la “química verde”:

<http://www.epa.gov/greenchemistry/>

Para consultar algo más sobre algunos aspectos de la historia de la medicina:

[http://www.historylearningsite.co.uk/history\\_of\\_medicine.htm](http://www.historylearningsite.co.uk/history_of_medicine.htm)

## Resumen

El color nos produce muchas sensaciones, nos transmite mensajes, nos expresa valores y, sin embargo, no existe más allá de nuestra percepción visual. El color ha sido estudiado, por físicos, químicos, psicólogos, médicos y artistas. En este artículo, nos acercaremos al color desde todos estos puntos de vista y terminaremos describiendo la investigación que se desarrolla en el Instituto de Ciencia de Materiales de Sevilla (ICMS) en relación con el color, tanto de pigmentos como de materiales emisores de luz coloreada.

## Introducción: física, fisiología y psicología del color

### ¿Qué es el espectro de luz visible?

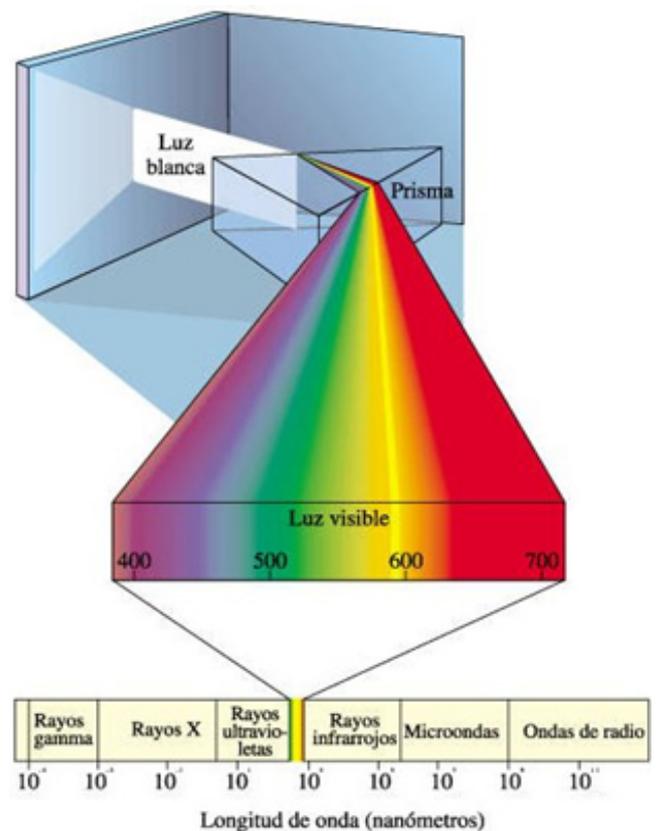
“En el año 1666 conseguí hacer un prisma triangular de vidrio con el fin de emplearlo en el estudio del notable fenómeno de los colores. Con este fin, habiendo oscurecido mi habitación y hecho un pequeño orificio en las persianas de la ventana para dejar entrar una cantidad conveniente de luz solar, coloqué mi prisma en la proximidad de la abertura, de modo tal que la luz se refractara en el prisma, hacia la pared opuesta. Resultó desde el principio un entretenimiento muy agradable el ver así producido un haz de luz de vívidos e intensos colores.” Newton demostró así que la luz solar tiene todos los colores del arco iris (Figura 1).

Con esta observación, Newton estableció el siguiente principio: “Todos los cuerpos opacos al ser iluminados reflejan todos o parte de los componentes de la luz que reciben. Por lo tanto, cuando vemos una superficie roja, realmente estamos viendo una superficie de un material que contiene un pigmento el cual absorbe todas las ondas que contiene la luz blanca con excepción de la roja. Cuando un objeto absorbe todos los colores contenidos en la luz blanca, el objeto parece negro. Cuando refleja todos los colores del espectro, el objeto parece blanco”.

El espectro electromagnético está constituido por todos los posibles niveles de energía de la luz. Hablar de energía es equivalente a hablar de longitud de onda; por ello, el espectro electromagnético abarca todas las longitudes de onda que la luz puede tener. De todo el espectro, la porción que el ser humano es capaz de percibir es muy pequeña en comparación con todas las existentes. Esta región, denominada espectro visible, comprende longitudes de onda desde los 380 nm hasta los 780 nm (1nm = 1 nanómetro = 0,000001 mm). La luz de cada una de estas longitudes de onda es percibida en el cerebro humano como un color diferente.

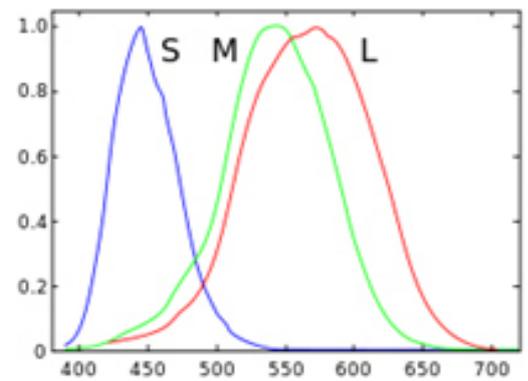
### ¿Por qué vemos los colores?

En la retina del ojo existen millones de células especializadas en detectar la luz procedente de nuestro entorno. Estas células fotorreceptoras, denominadas conos y bastoncillos, recogen parte del espectro de la luz y lo



**Fig. 1.** Descomposición de la luz blanca en los colores del arco iris. Experimento de Newton (año 1666).

transforman en impulsos eléctricos, que son enviados al cerebro a través del nervio óptico, para crear la sensación del color. Los bastones se activan en la oscuridad y sólo permiten distinguir el negro, el blanco y los distintos grises. Los conos, por el contrario, sólo se activan cuando los niveles de iluminación son suficientemente elevados. En la especie humana y en muchos otros primates hay tres clases de conos (denominados S, M y L), cada uno de ellos detecta luz de unas longitudes de onda concretas (las señaladas en la Figura 2) aproximadamente las longitudes de onda que se corresponden a los colores azul, verde y rojo. Existen mamíferos nocturnos que poseen solamente uno de estos pigmentos, mientras que algunas aves y reptiles tienen cuatro pigmentos y son capaces de detectar la luz ultravioleta no visible para los humanos. Por otro lado, la mayoría de los mamíferos tienen sólo dos tipos de receptor de color. Cuando el sistema de conos y bastoncillos de una persona no es el correcto se pueden producir una serie de irregularidades en la apreciación del color, como es el caso, por ejemplo del daltonismo. La palabra daltonismo proviene del físico y matemático John Dalton, que padecía este trastorno.



**Fig. 2.** Rango de longitudes de onda detectadas por cada tipo de cono

### ¿El color nos produce sensaciones?

Göethe (1749-1832) estudió y probó las modificaciones fisiológicas y psicológicas que el ser humano sufre ante la exposición a los diferentes colores. Para Göethe era muy importante comprender la reacción humana a los colores, y su investigación fue la piedra angular de la actual “psicológica del color”. El color desprende diferentes expresiones del ambiente, que pueden transmitirnos la sensación de calma, plenitud, alegría, violencia, maldad, etc. El color blanco es el símbolo de la unidad y de la inocencia, significa paz o rendición y es siempre positivo y afirmativo. El color negro, por el contrario, es el símbolo del error, del mal, del misterio. Además, el color tiene cualidades térmicas, nos transmite sensaciones de temperatura. Así, los colores rojo, naranja y amarillo se asocian con fuentes de calor, como el sol o el fuego; mientras que el azul, verde y violeta se asocian con la frialdad del agua y del hielo (Figura 3). Por último, los colores presentan un dinamismo: mientras que los cálidos se acercan al observador y parecen más pesados, los fríos crean sensación de distancia y profundidad y parecen más ligeros.



**Fig. 3.** El color produce sensaciones térmicas

### ¿Es lo mismo el color de un pigmento que el color de la luz?

Los colores primarios son aquellos que por mezcla producirán todos los demás colores. Existen dos sistemas de colores primarios: colores primarios luz y colores primarios pigmento. Un pigmento es un material que cambia el color de la luz que refleja como resultado de la absorción selectiva del color. Este proceso físico es diferente a la fluorescencia, la fosforescencia y otras formas de luminiscencia, en las cuales el propio material emite luz.

## El color de la luz. Síntesis aditiva

Los colores producidos por luces (en el monitor de nuestro ordenador, en la pantalla del móvil o en la televisión) tienen como colores primarios, al rojo, el verde y el azul (RGB, del inglés Red-Green-Blue), cuya fusión da lugar a la luz blanca, por eso a esta mezcla se le denomina, síntesis aditiva (Figura 4). La ausencia de los tres colores da el negro. Combinando uno de estos colores primarios con otro en proporciones iguales se producen los colores aditivos secundarios, más claros que los anteriores: cian, magenta y amarillo. En la síntesis aditiva, el Modelo de color RGB, cualquier color se representa mediante la mezcla de los tres colores luz primarios, en términos de intensidad de cada color primario con que se forma. Para indicar con qué proporción mezclamos cada color, se asigna un valor a cada uno de los colores primarios, que puede ir desde el 0 al 255. Por lo tanto, el rojo se obtiene con (255,0,0), el verde con (0,255,0) y el azul con (0,0,255). El programa Power Point, por ejemplo, emplea este sistema de color, de manera que uno mismo puede cambiar el valor de cada color luz primario entre 0 y 255 para generar el color deseado.

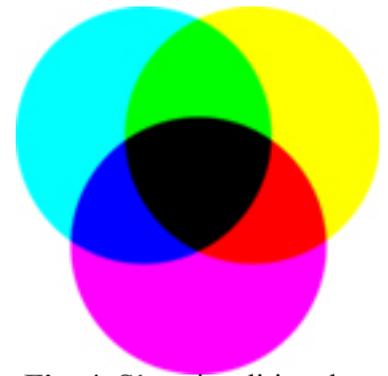


Fig. 4. Síntesis aditiva de colores primarios

## El color del pigmento. Síntesis sustractiva

Si miras de cerca un gran cartel publicitario o usas una lupa para mirar las fotos de una revista, observarás que las imágenes están formadas por puntos de tan sólo tres colores: cian, magenta y amarillo. También habrás observado que los cartuchos de las impresoras a color tienen tintas de estos tres colores, además del negro (que se utiliza para dar más contraste). En este caso, los tres primarios mezclados dan el negro, por eso se denomina “síntesis sustractiva” (Figura 5). Esta mezcla de cian, magenta, amarillo y negro se llama modelo de color CMYK.

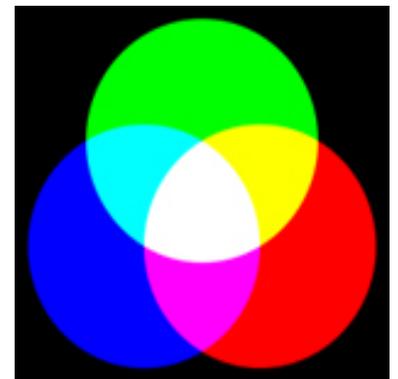


Fig. 5. Síntesis sustractiva de colores primarios

## Un poco de historia y curiosidades en torno al mundo de los pigmentos

Como sabéis, los pigmentos (Figura 6) han sido utilizados desde tiempos prehistóricos y han sido fundamentales en las artes visuales a lo largo de toda la Historia de la humanidad. Antes de la revolución industrial, la variedad de colores disponibles para el arte y otros usos decorativos era técnicamente limitada. La mayoría de los pigmentos usados eran pigmentos minerales o de origen biológico. Algunos eran muy escasos, como el lapislázuli, y los pintores que lo usaban cobraban sus lienzos a precio de oro. La conquista del Nuevo Mundo por parte de España en el siglo XVI introdujo nuevos pigmentos, como el carmín, en las culturas de los pueblos de ambos lados del Atlántico.

Con la llegada de la revolución industrial y científica, aparecieron los pigmentos sintéticos, que desplazaron en gran medida a los naturales y ayudaron a traer prosperidad industrial a Alemania y otros países del norte de Europa, pero provocó la disolución y el declive en otros lugares productores de pigmentos naturales. Y no sólo los pigmentos se enmarcan en el mundo de la cultura y el arte sino que muchas estructuras biológicas contienen pigmentos, como la melanina, presente en la piel, los ojos y el pelo. Además, uno de los pigmentos biológicos más importantes son las clorofilas de las plantas, indispensables para la vida de las mismas. Así pues, el uso de los pigmentos ha tenido aplicaciones muy amplias y curiosas a lo largo de la historia, y ha ejercido gran influencia en la economía mundial.

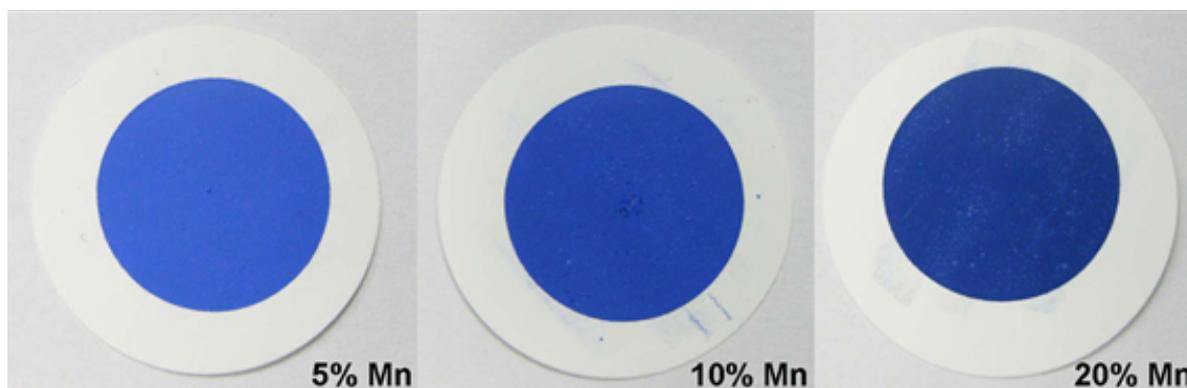


Fig. 6. Pigmentos en un mercadillo de Marrakech

## El color en los proyectos de investigación del ICMS

En el ICMS investigamos tanto el desarrollo de nuevos “colores pigmentos” como en la síntesis de partículas emisoras de “colores luz”. A continuación, se resumen brevemente ambas actividades:

**1) Desarrollo de nuevos pigmentos sintéticos.** El método cerámico tradicional para la síntesis de pigmentos inorgánicos requiere el uso de fundentes que son altamente contaminantes y emplea altas temperaturas para conseguir cristalizar los compuestos. Además, es necesaria una etapa final de molienda para homogeneizar el tamaño de partícula del polvo obtenido. En el ICMS se está trabajando actualmente en la síntesis de pigmentos mediante un método alternativo denominado Spray-Pirólisis, que permite controlar el tamaño de partícula y no requiere, por lo tanto, procesos de molienda finales. Dicho método requiere, en general, temperaturas de síntesis mas bajas que la que conlleva el método tradicional, con el consiguiente abaratamiento de los costes de producción y, además, no necesita la adición de mineralizadores, lo cual resulta beneficioso para el medio ambiente. La Figura 7 ilustra un ejemplo de pigmentos obtenidos mediante este método.



**Fig. 7.** Pigmentos Mn:YInO<sub>3</sub> obtenidos mediante pirólisis de aerosoles en el Instituto de Ciencia de Materiales de Sevilla.

**2) Síntesis de nanopartículas fluorescentes con aplicación tanto en el campo de la medicina como en el de la tecnología.** En el primer caso, se persigue la síntesis de nanopartículas fluorescentes para diagnóstico por imagen. Se trata de sintetizar partículas muy pequeñas que puedan introducirse en el organismo por vía parenteral y que sean atraídas por el tejido tumoral. De esta manera, el tumor se colorea gracias a la emisión de luz por parte de las partículas fluorescentes tras ser iluminadas con luz UV o IR. Si además logramos fabricar nanopartículas fluorescentes que sean magnéticas, se podrá combinar la técnica de imagen óptica (OI) con la de imagen de resonancia magnética (MRI), con la consiguiente mejora en el diagnóstico. Por último, se persigue el diseño de nanopartículas trimodales, es decir, que añadan a esta doble modalidad de diagnóstico, la de la liberación localizada del fármaco en el tejido diana. Con respecto a la segunda de las aplicaciones, trabajamos en la síntesis de partículas fluorescentes que sean capaces de emitir luz blanca con un elevado rendimiento cuántico para ser empleadas en diodos emisores de luz (LEDs).

### Para saber más:

“Pigments through the ages” en: <http://www.webexhibits.org/>

“Color visión and art” en: <http://www.webexhibits.org/>

<http://www.educaplanet.org/luz/colprima.html>

<http://akvis.com/es/articulos/ciencia-luz-color/index.php>

<http://es.wikipedia.org/wiki/Color>

<http://www.fotonostira.com/grafico/historiacolor.htm>

<http://labquimica.wordpress.com/category/luminiscencia/>



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICAS



## Del laboratorio químico a la farmacia: un largo y entretenido viaje

JUAN CARLOS MORALES SÁNCHEZ

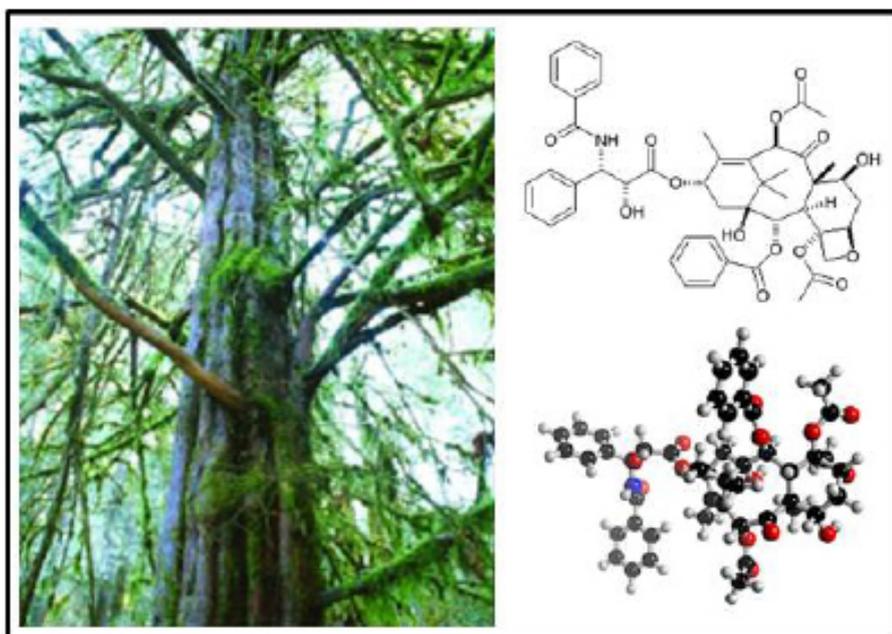
### Resumen

En este artículo se intentará dar respuesta a preguntas como ¿qué es un fármaco? ¿Un fármaco se descubre, se inventa o se diseña? ¿Quién interviene en este proceso? ¿Cómo se prueba su efectividad? ¿Cuánto tiempo transcurre desde el principio del proceso hasta verlo en la farmacia? Además, se comentará con detalle un ejemplo de búsqueda de nuevos fármacos anti-inflamatorios de nuestro laboratorio.

### ¿Qué es y cómo se busca un fármaco?

Según el diccionario de la Real Academia de Lengua, un medicamento es aquella sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar una enfermedad. Éste puede componerse de uno o más fármacos, integrados en una fórmula farmacéutica, siendo por tanto el fármaco el denominado “principio activo”.

Tradicionalmente, los fármacos se han buscado y obtenido de las plantas, muchas de ellas las consideradas plantas medicinales. Un claro ejemplo es la aspirina, cuyo compuesto activo, el ácido salicílico se encuentra en la hoja y la corteza del sauce llorón (*Salix babylonica*). Ungüentos e infusiones de esta procedencia ya eran usados por Hipócrates en Grecia en el año 460 antes de Cristo. No fue hasta el año 1896 cuando químicos de Bayer AG prepararon mediante una reacción química un derivado del compuesto activo y obtuvieron el ácido acetilsalicílico. Otro ejemplo más reciente (1963) es el descubrimiento de un potente efecto anticancerígeno en extractos de la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*). Años después (1971) se identificó el principio activo, el taxol, y finalmente se pudo sintetizar y producir en gran escala. Desde 1993, se usa en los tratamientos de quimioterapia contra el cáncer de ovario, de mama y de pulmón.



**Fig. 1.** Tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) y estructura y modelo molecular del taxol.

Una segunda fuente de nuevos fármacos han sido los microorganismos, como son los virus, las bacterias, los hongos y las algas. Uno de los más importantes es la penicilina y otros fármacos de la misma familia, como la ampicilina o la amoxicilina. El descubrimiento fue realizado por Alexander Fleming (1928) cuando estaba estudiando cultivos de bacterias y tras las vacaciones observó que se habían contaminado con un hongo que

estaba siendo capaz de destruir las bacterias. De este hongo (*Penicillium notatum*) se consiguió aislar el principio activo, la penicilina (1939) y producirlo a gran escala (1943), llegando su uso hasta nuestros días.

La tercera fuente de posibles fármacos se encuentra en el diseño racional. Esta vía es la más utilizada actualmente, aunque no se han abandonado las dos primeras. Para ésta, es fundamental aumentar el conocimiento detallado de las enfermedades y diseñar desde cero compuestos que puedan presentar actividad contra la enfermedad. Por ejemplo, si se conoce el mecanismo de entrada en la célula de un virus, o cómo se reproduce en el interior, y por lo tanto las proteínas que participan en estos procesos, podremos diseñar moléculas que interaccionan con estas proteínas clave y que así impidan alguno de estos pasos. Estas moléculas serán los potenciales fármacos. El diseño se puede hacer por similitud estructural con los compuestos naturales que interaccionan con la proteína clave, en muchos casos con la ayuda de herramientas informáticas. A continuación, se sintetizan en el laboratorio estas moléculas diseñadas y se ensaya su actividad.

La cuarta es la modificación de moléculas de actividad conocida para posibilitar su uso en humanos, o para mejorar sus efectos secundarios, su eficacia y su seguridad. En este apartado nuestro laboratorio desarrolla una línea de investigación que se comenta mas adelante.

### **¿Cómo se sabe si tienen actividad para cierta enfermedad?**

Se utilizan diferentes ensayos para medir la actividad de las moléculas diseñadas. Son experimentos de unión de los potenciales fármacos a la proteína clave que se pueden medir por distintas técnicas como la cristalografía de rayos X, la espectroscopía de resonancia magnética nuclear o de fluorescencia. Así podemos seleccionar los mejores candidatos para realizar experimentos en modelos animales de la enfermedad. Estos modelos animales van desde los ratones de laboratorio hasta los chimpancés.

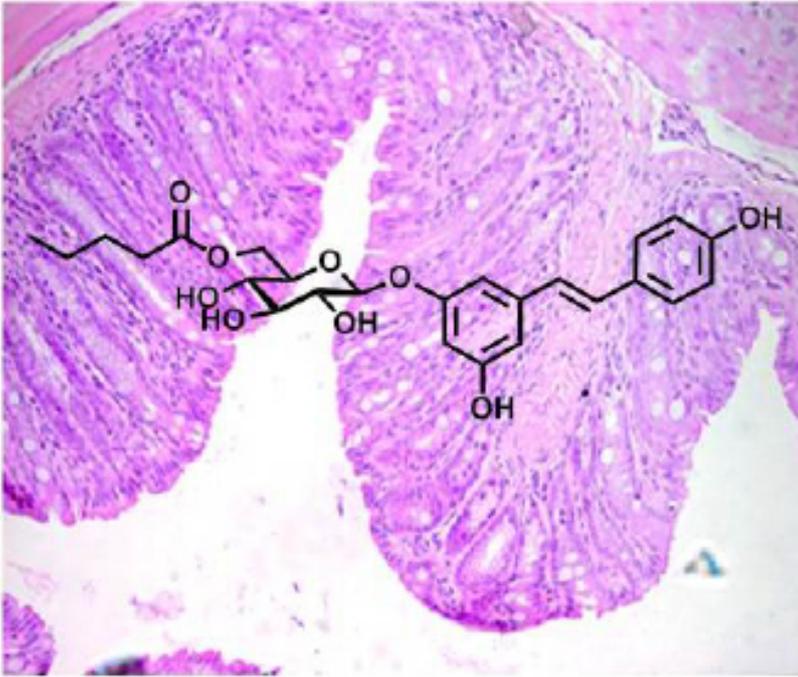
### **¿Cómo se ensayan en humanos?**

Una vez los potenciales fármacos han demostrado su seguridad y efectividad frente a cierta enfermedad entonces comienzan los estudios en humanos. Son los denominados ensayos clínicos y poseen tres fases. En la fase clínica I se ensaya el potencial fármaco en voluntarios sanos para detectar posibles signos incipientes de toxicidad. En la fase clínica II se administra el potencial fármaco a pacientes que sufren la enfermedad para estudiar su efectividad y la dosis necesaria. En la fase III se involucra en el estudio a un número mucho mayor de pacientes y se extiende a otros países.

### **Un ejemplo de nuestro laboratorio: profármacos para combatir la enfermedad inflamatoria intestinal**

El resveratrol es un compuesto fenólico natural presente en las uvas y en productos derivados, como vino, mosto, etc., y en otros alimentos como las ostras, los cacahuets y las nueces. Este compuesto ha sido y es de gran actualidad por su capacidad para alargar la vida de distintos animales (mosca del vinagre, gusanos y peces-cebra), aunque su efecto aún no se ha probado en humanos. Además, ha demostrado beneficios cardiovasculares y una potente actividad anticancerígena y antiinflamatoria. El principal problema es que se metaboliza rápidamente en el organismo y es expulsado rápidamente en la orina lo que disminuye tremendamente su potencial como fármaco.

En nuestro grupo hemos modificado químicamente la molécula de resveratrol para retardar su metabolismo. Es lo que se llama un pro-fármaco. Para ello hemos añadido al resveratrol grupos de glucosa y de ácidos grasos de cadena corta bloqueando con estos grupos los puntos sensibles del resveratrol. En primer lugar, comprobamos que estos derivados se metabolizaban más lentamente en el organismo. A continuación, se probaron en un modelo de inflamación intestinal en ratones. Esta enfermedad cursa con diarreas frecuentes, sangre en heces y pérdida de peso. Cuando administramos de manera preventiva dosis bajas de nuestros derivados a ratones y posteriormente se les provocaba la inflamación, se observó una mejoría muy considerable. Estos estudios dieron lugar a una patente y a una publicación científica. El camino hasta la farmacia aún puede ser muy largo.



**Fig. 2.** Pro-fármaco de resveratrol (en azul, resveratrol; y en negro, las modificaciones de glucosa y butirato) sobre un corte histológico de intestino grueso.

**Para saber más:**

[http://es.wikipedia.org/wiki/Diseño\\_de\\_fármaco](http://es.wikipedia.org/wiki/Diseño_de_fármaco)

[http://es.wikipedia.org/wiki/Ácido\\_acetilsalicílico](http://es.wikipedia.org/wiki/Ácido_acetilsalicílico)

<http://es.wikipedia.org/wiki/Paclitaxel>

<http://es.wikipedia.org/wiki/Resveratrol>

<http://www.diariodesevilla.es/article/vivirenvilla/1149148/las/enfermedades/intestinales/descubierto.html>

<http://www.elcorreoweb.es/sevilla/138985/crohn/sevilla/equipo/investigador/ciencia/enfermedad>

# *¿Sirve para algo la ciencia (básica)?*

## *Dos ejemplos: del magnetismo y la física cuántica a la medicina y los coches eléctricos*

JOAQUÍN LÓPEZ SERRANO

### **Resumen**

A continuación, vamos a mostrar dos ejemplos de aplicaciones de la ciencia básica. Una presente: la resonancia magnética nuclear, que se usa a diario en los laboratorios y los hospitales. Y otra (esperemos) futura: el almacenamiento de hidrógeno en pilas de combustibles. Este artículo pretende mostrar cómo la ciencia básica puede dar lugar a aplicaciones prácticas, y cómo, en ciencia, los mejores resultados suelen obtenerse estudiando un problema con distintas técnicas y desde distintos puntos de vista.

### **Introducción**

A menudo, la ciencia resulta incomprensible para mucha gente. Se habla de la ciencia y de “los científicos” sin entender qué es lo primero y qué hacemos los segundos. Sin embargo, todos usamos los resultados de la ciencia “básica”. Hablamos de ciencia “básica” como lo contrario de ciencia “aplicada”. Veremos cómo sin la una no existe la otra.

Cuando Felix Bloch desarrolló sus ecuaciones sobre el magnetismo e Isaac Rabi, junto con Eduard M. Purcell, hizo los primeros experimentos de resonancia magnética nuclear, la comunidad científica reconoció rápidamente la importancia de sus descubrimientos (los tres recibieron el Premio Nobel de Física). Pero, posiblemente, ni ellos mismos imaginaban que su técnica iba a ser una herramienta cotidiana para los químicos, para los médicos y que iba a ser mencionada a diario en sitios tan insospechados como los periódicos deportivos. En este trabajo hablaremos de la resonancia magnética nuclear y de cómo la usamos a diario.

Uno de esos usos es el estudio del mecanismo de las reacciones químicas, como las reacciones que permiten almacenar hidrógeno de forma segura en moléculas y liberarlo cuando sea necesario, por ejemplo en una pila de hidrógeno. Para entender estos procesos, se usan técnicas tan variadas como la ya mencionada resonancia magnética o el modelado molecular con superordenadores. Este último es un ejemplo de investigación que está todavía en las primeras fases, de momento es investigación “básica”. Pero si prospera, con el tiempo puede ayudar a la lucha contra los problemas medioambientales que están causando las fuentes de energía fósiles.

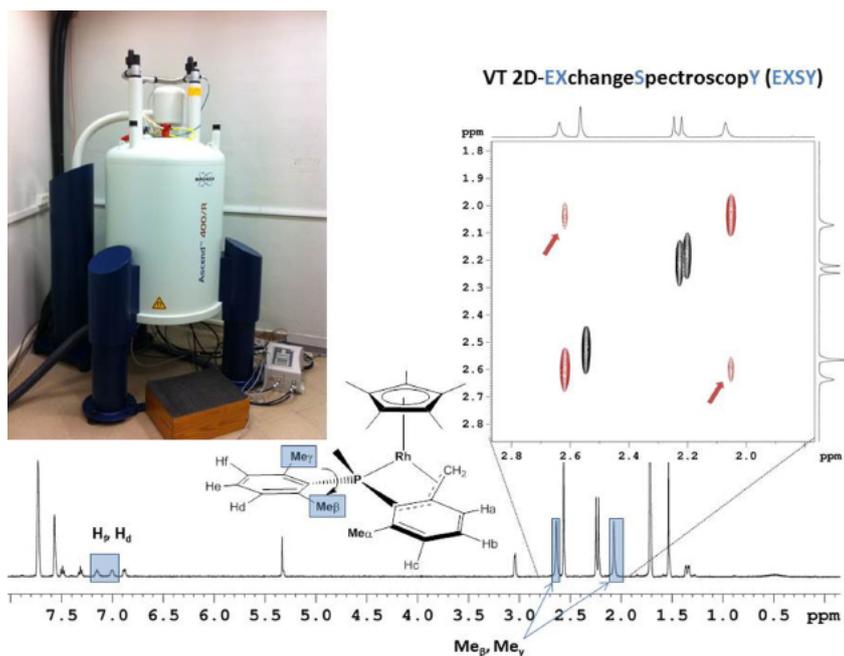
### **Resonancia magnética nuclear**

En los años veinte del siglo pasado, se desarrolló la teoría cuántica. Esa teoría predice que las partículas como los neutrones y los protones del núcleo de los átomos poseen, además de carga y masa, otra propiedad intrínseca a la que se llamó “espín”. Al final de la II Guerra Mundial, Eduard M. Purcell, que había trabajado en el MIT desarrollando el radar, fabricó un aparato que permitía excitar los espines nucleares de ciertos átomos usando ondas de radio. En 1952, Purcell recibió el Premio Nobel de Física, junto con Felix Bloch quien desarrolló las ecuaciones de Bloch del magnetismo. Entre otras cosas habían demostrado algo tan exótico como que el núcleo de ciertos átomos tiene “espín” y “momento magnético”... y habían sentado las bases de una técnica que hoy en día se usa rutinariamente en la mayoría de los laboratorios de química.

### **Aplicaciones**

La resonancia magnética nuclear permite conocer la estructura de una molécula tanto en disolución como en estado sólido. Al ser excitados con ondas de radio, los núcleos de ciertos átomos “resuenan” con una frecuencia característica, que se ve ligeramente modificada por los átomos vecinos, por su entorno. Esto permite

saber, por ejemplo, cuántos átomos de hidrógeno diferentes hay en una molécula, que átomos le rodean y “dónde están”.

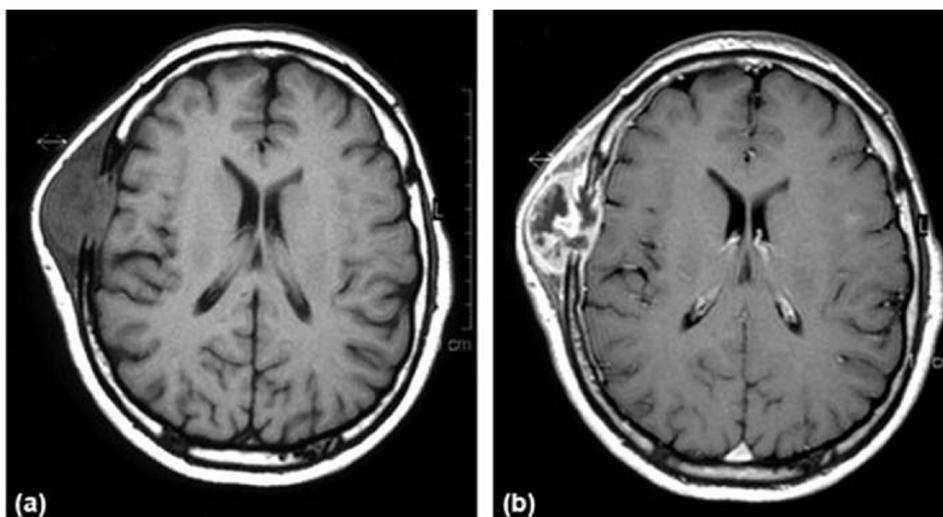


**Fig. 1.** Espectrómetro de resonancia magnética en el Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ) y espectros de una molécula.

Los espectros como los de la figura 1 permiten deducir la estructura bi y tridimensional de las moléculas, desde la de moléculas sencillas como la de la figura, a la de moléculas tan complejas como una proteína. Y no solo eso, se pueden estudiar “en directo” las transformaciones de unas especies químicas en otras, y calcular las energías implicada en esos procesos. La resonancia magnética es una de las herramientas más útiles que poseen los químicos, los biólogos o, como veremos a continuación, los médicos.

### Resonancia magnética de imagen

Unos veinte años después del descubrimiento de la resonancia magnética nuclear, Paul C. Lauterbur y Sir Peter Mansfield desarrollaron la resonancia magnética de imagen (la palabra “nuclear” se cayó del nombre de la nueva técnica). Descubrieron y explicaron cómo se puede emplear la resonancia magnética nuclear para hacer mapas, indicando dónde están ciertos tipos de átomos en el espacio, por ejemplo los átomos de hidrógeno del agua o de la grasa de los tejidos del cuerpo humano. Además, mostraron cómo las propiedades de los distintos tejidos permiten diferenciarlos entre sí. La resonancia magnética de imagen permite distinguir entre los tejidos blandos del cuerpo humano con gran precisión, por ejemplo permitiendo distinguir entre masas tumorales o zonas inflamadas de tejidos sanos. Hoy en día la resonancia de imagen es una herramienta de diagnóstico muy potente y, afortunadamente, casi rutinaria en muchos hospitales.

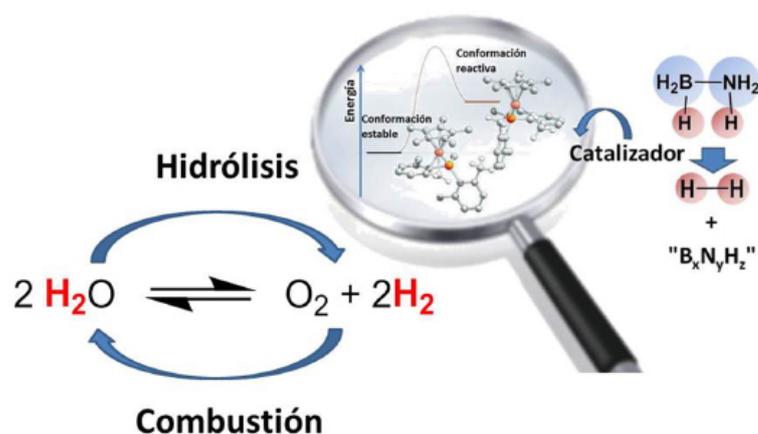


**Fig. 2.** Imágenes de resonancia de imagen de un cerebro con un tumor en el hueso frontal. En la imagen de la derecha, se empleó un agente de contraste con gadolinio. De El Saghir y colaboradores, 2005.

## Almacenamiento de hidrógeno

Hemos visto una aplicación muy exitosa de la ciencia “básica”, de la mecánica cuántica y el magnetismo. Ahora vamos a mostrar un ejemplo de investigación básica en la que participan miembros del Instituto de Investigaciones Químicas, el almacenamiento de hidrógeno por moléculas pequeñas.

El hidrógeno es un almacén de energía. Podemos generar hidrógeno por electrólisis del agua y almacenarlo para emplearlo más adelante. La combustión del hidrógeno sólo genera agua como subproducto y, si empleamos fuentes de energía limpias como la solar o la eólica para producirlo, su uso no emite gases de efecto invernadero (figura 3, izquierda). Sin embargo, el almacenamiento, el transporte y el uso del hidrógeno sí implican riesgos. Actualmente, se están estudiando materiales como el ácido fórmico (HCOOH) o el amoniacoborano ( $\text{NH}_3\text{BH}_3$ ), que se pueden almacenar de forma segura y pueden liberar hidrógeno de forma controlada. En el Instituto de Investigaciones Químicas se trabaja en buscar catalizadores capaces de llevar a cabo este proceso en condiciones suaves. Estos catalizadores se sintetizan en el laboratorio. Su estructura y su actividad se estudian mediante técnicas como la difracción de rayos X o la resonancia magnética nuclear, y para conocer el mecanismo por el que operan, se emplean también cálculos teóricos (modelado molecular) con superordenadores.



**Fig. 3.** La combustión del hidrógeno sólo genera agua como subproducto y, si empleamos fuentes de energía limpias como la solar o la eólica para producirlo, su uso no emite gases de efecto invernadero

Los resultados de todos estos estudios se combinan para entender cómo funcionan estos catalizadores y mejorarlos. En esta primera fase, aún no se pretende fabricar aparatos económicamente viables, sino sentar las bases para que otros los puedan construir. ¿Compraremos algún día coches que se muevan con pilas de hidrógeno que usen ácido fórmico o amoniacoborano?

## Conclusiones

La investigación básica es el primer paso para generar nuevo conocimiento. Sin ella, la investigación aplicada no tendría nada que aplicar y muchos de los avances tecnológicos actuales no habrían sido posibles.

## Para saber más:

Información de la Fundación Nobel relacionada con la resonancia magnética de imagen:

<http://www.nobelprize.org/educational/medicine/mri/index.html>

[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/peace/laureates/2007/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/peace/laureates/2007/)

Página del panel internacional sobre el cambio climático y página de la Fundación Nobel sobre el premio Nobel de la paz 2007 al panel internacional sobre el cambio climático y a Al Gore:

<http://www.ipcc.ch/>

[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/peace/laureates/2007/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/peace/laureates/2007/)

## NOTAS SOBRE LOS AUTORES



**José Antonio  
Navarro Carruesco  
(IBVF)**

Doctor en Biología por la Universidad de Sevilla, desde 1982 trabaja en el Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF), y desde 1990 como Científico Titular del CSIC. Ha realizado estancias postdoctorales en la Universidad de Arizona (Estados Unidos), North E Wales Institute (Reino Unido) e ITQB de Oeiras (Portugal); y ha participado en numerosos proyectos de investigación, entre ellos algunos financiados por la UE y empresas, como Solvay, AgroMedina, Setaram, Heineken o Abengoa. Desde 2010 es Investigador Responsable del grupo “Transferencia de Electrones en Sistemas Biológicos”. Posee una amplia experiencia investigadora en fotobioquímica, así como en la aplicación de la técnica de “láser flash photolysis” en el estudio de proteínas redox. Ha publicado más de un centenar de trabajos en revistas y libros especializados.



**Cristina Hoys  
Hernández  
(IBVF)**

Licenciada en Biología (2008) y máster en Genética Molecular y Biotecnología por la Universidad de Sevilla (2010). Ha trabajado como auxiliar de laboratorio en control de calidad en las empresas Central Lechera Asturiana y Emasesa durante tres años. Desde 2009, está contratada como personal investigador en el grupo de “Biotecnología de Microalgas” del IBVF, encabezado por los investigadores Miguel García Guerrero y Mercedes García González. En este grupo, comenzó trabajando a cargo del proyecto “Estudio del aprovechamiento de las microalgas en el entorno de las marismas del Guadalquivir”. Actualmente, realiza estudios predoctorales en el campo del uso biotecnológico de microalgas; tema que formará parte de su tesis. Sus trabajos se enmarcan dentro de proyectos conjuntos entre empresas y la Universidad de Sevilla.



**Juan Pedro  
Holgado Vázquez  
(ICMS)**

Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad de Sevilla en 1996. Ha realizado varias estancias de investigación postdoctoral en centros del Reino Unido (Cambridge), Estados Unidos (Berkeley), Japón (Chiba) y otros países de Europa. Desde 1995, es Científico Titular del CSIC en el Instituto de Ciencias de Materiales de Sevilla (ICMS). Ha firmado más de setenta trabajos científicos en revistas y libros especializados, pertenecientes al catálogo SCI (Science Citation Index). Actualmente, ejerce como Investigador del grupo “Materiales y Procesos Catalíticos de Interés Ambiental y Energético”, entre cuyos proyectos se encuentra la producción de gas de síntesis e hidrógeno mediante reformado de hidrocarburo con catalizadores nanoestructurados de níquel; lo cual permitiría hallar alternativas renovables frente a los combustibles fósiles.



**Ana Isabel  
Becerro Nieto  
(ICMS)**

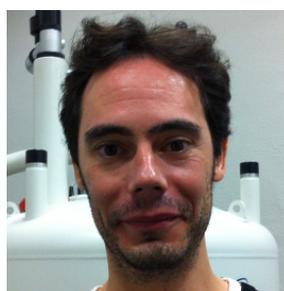
Licenciada en Farmacia por la Universidad de Sevilla (1992), diplomada en Óptica por la Universidad de Barcelona (1993) y doctora en Química por la Universidad de Sevilla (1997). Realizó una estancia postdoctoral en el Forschungsinstitut für Geophysik und Geochemie en Bayreuth (Alemania), entre 1998 y 2000. Se incorporó al Instituto de Ciencia de Materiales de Sevilla (ICMS) con un Contrato Ramón y Cajal (2001-2006). Desde 2006, es Científica Titular y desarrolla su investigación en el grupo Materiales Coloidales de dicho instituto. Ha publicado más de cincuenta artículos científicos en revistas del SCI y ha presentado más de cuarenta contribuciones a congresos científicos en los campos de la química del estado sólido, las ciencias de la tierra, los neutrones y la difracción de rayos X y la espectroscopía de RMN.

## NOTAS SOBRE LOS AUTORES



**Juan Carlos  
Morales Sánchez  
(IIQ)**

Licenciado en Ciencias Químicas por la Universidad de Alcalá (1992) y doctor en Ciencias Químicas por la Universidad Autónoma de Madrid (1996). Realizó estancias postdoctorales en las universidades de Rochester y Stanford (ambas en Estados Unidos) y en el Instituto de Química Avanzada (CSIC, Barcelona). En 2000 se incorporó a la empresa Puleva Biotech, como responsable del área de Química. En 2006, regresó a la investigación pública en el Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ) como Investigador Ramón y Cajal. Es Científico Titular del CSIC desde 2008, y autor de más de cincuenta publicaciones y de seis patentes. Sus estudios giran en torno a la preparación de antioxidantes fenólicos para aplicaciones en alimentación y biomedicina, así como la síntesis de conjugados oligonucleótido-carbohidrato, con potenciales aplicaciones en terapia génica.



**Joaquín  
López Serrano  
(IIQ)**

Doctor en Química por la Universidad de Murcia (2004). Realizó estancias en la universidades de Oxford (2001), Queens de Belfast (2003) y Autónoma de Barcelona (2004 y 2006). Entre los años 2004 y 2008 hizo una estancia posdoctoral en la Universidad de York (Reino Unido), donde se especializó en la aplicación de la Resonancia Magnética Nuclear, en conjunto con técnicas de hiperpolarización (para hidrógeno), al estudio de reacciones inorgánicas y de catálisis. Posteriormente, se incorporó al departamento de Química Organometálica y Catálisis Homogénea del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ) de Sevilla. Desde 2009, es contratado Ramón y Cajal en la Universidad de Sevilla. Su investigación actual se centra en el estudio de mecanismos de reacciones organometálicas, empleando principalmente métodos de química computacional.

## COMISIÓN DE DIVULGACIÓN CICCARTUJA

**M<sup>a</sup> Dolores Vega Pérez.** Gerente del cicCartuja (hasta septiembre de 2012). Licenciada en Biología.

**María Pozas Vizoso.** Gerente del cicCartuja (desde octubre de 2012). Licenciada en Derecho.

**M<sup>a</sup> del Pilar Palma Ramírez.** Investigadora Científica del CSIC. Instituto de Investigaciones Químicas.

**Asunción Fernández Camacho.** Profesora de Investigación del CSIC. Instituto de Ciencia de Materiales de Sevilla.

**M<sup>a</sup> Teresa Ruiz Pérez.** Investigadora Post-Doctoral Contratada del CSIC. Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis.

**M<sup>a</sup> José Plaza Ballesteros.** Funcionaria del Cuerpo de Técnicos Especializados de OPIS. Colaboradora en Gestión I+D+I en el cicCartuja.

## COORDINADOR DE LA EDICIÓN

**José Romero Portillo.** Periodista. Oficina de Comunicación del cicCartuja.





cicCartuja



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



FUNDACIÓN ESPAÑOLA  
PARA LA CIENCIA  
Y LA TECNOLOGÍA

Avda. Américo Vespucio, 49  
Isla de la Cartuja  
41092 Sevilla

T. +34 954 489 501  
F. +34 954 460 165

[www.ciccartuja.es](http://www.ciccartuja.es)  
[ciccartuja@ciccartuja.es](mailto:ciccartuja@ciccartuja.es)