Teodoro S Kaufman
Instituto de Química de Rosario, Conicet-UNR
Alejandro J Vila
Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, Conicet-UNR

Nueva simbiosis

entre la química orgánica y la química biológica

Las novedades provienen de asociar material conocido en forma original. Crear es re-combinar.
François Jacob

La química orgánica de síntesis tiene por objeto estudiar la preparación de compuestos nuevos en el laboratorio, o bien obtener por vías alternativas moléculas que se encuentran en la naturaleza, llamadas *productos naturales*. En muchos casos, las rutas empleadas en el laboratorio se basan en los mismos procedimientos de síntesis química que se conocen en los seres vivos, pero otras veces utilizan reacciones que no pueden ser llevadas a cabo por una célula y solo son factibles in vitro.

En determinadas instancias, se procura sintetizar moléculas que no existen en la naturaleza. Esto, sin embargo, se hace basándose en la estructura de los productos naturales. Así se han diseñado y sintetizado numerosos fármacos. Un ejemplo lo son los anestésicos locales, cuya estructura general se inspiró en la de un producto natural, la cocaína, sustancia aislada de la hoja de coca (*Erythroxylum coca*).

También es posible utilizar las herramientas de la química orgánica para modificar rutas metabólicas presentes en seres vivos. De ese modo, se puede generar una química novedosa utilizando moléculas biológicas como molde y diseñar nuevas moléculas capaces de promover transformaciones químicas distintas de las que constituyen su función natural.

En este artículo reseñamos enfoques novedosos sobre la utilización del conocimiento biológico para extender las fronteras de la química orgánica, y acerca del empleo de procedimientos de química orgánica para expandir nuestra comprensión de la maquinaria biológica.

Espacio químico y espacio biológico

Los seres vivos evolucionaron a lo largo de cientos de millones de años, durante los cuales experimentaron una serie de transformaciones químicas esenciales para la vida en medios acuosos y a temperaturas del agua líquida. Esas reacciones tuvieron lugar gracias a la acción de una variedad de macromoléculas (principalmente enzimas, pero

¿DE QUÉ SE TRATA?

¿Qué es la química orgánica de síntesis? ¿Qué son los productos naturales? ¿Qué es la biología sintética? El conocimiento biológico moderno, en particular la biología molecular, ha ampliado el campo de estudio de la química orgánica y, recíprocamente, esta ha llevado a una mayor comprensión del funcionamiento de los seres vivos.

también otras proteínas y ácidos nucleicos), cuya función es lograr y mantener el control de dichas reacciones, por lo que son, de modo directo o indirecto, responsables de la síntesis, el transporte y la degradación de virtualmente cualquier compuesto químico requerido por los organismos para su supervivencia.

Sin embargo, los compuestos químicos pequeños requeridos para la vida de los organismos vivos constituyen una pequeñísima fracción de todas las *pequeñas moléculas orgánicas*. Estas poseen una masa molecular inferior a 500 daltons, equivalente a la de unos 500 átomos de hidrógeno. Las moléculas biológicas, en cambio, poseen masas que pueden llegar a los millones de daltons.

Estimaciones del llamado *espacio químico* sitúan el número de pequeñas moléculas posibles en más de 10^{60} (el número uno seguido de sesenta ceros), lo que se puede comparar con las gotas de agua de todos los océanos del mundo, que serían unas 10^{28}. Los organismos vivos más simples pueden funcionar con unos pocos cientos de tales moléculas, mientras que los más evolucionados, como los humanos, requieren unos pocos miles de ellas en lo que se conoce como el *espacio químico biológicamente relevante*. De modo similar, el número de ingredientes farmacológicamente activos que conforman el arsenal de medicamentos de la humanidad apenas supera las 4000 entidades químicas independientes.

Tras secuenciar los genomas de numerosos organismos vivientes se observó que los más simples pueden dar lugar a unas mil proteínas diferentes, mientras que los más complejos pueden generar por la acción de sus genes un número hasta veinte veces mayor. Pero esas cifras son extraordinariamente pequeñas comparadas con la cantidad de proteínas teóricamente posibles de formar con los veinte aminoácidos comunes, un número estimado en 10^{390}. Si se produjese una sola de cada una de esas moléculas, se tendría una colección de ellas cuya masa total excedería la del universo conocido, cuyo tamaño es $10^{84}cm^3$. Por eso se puede afirmar que las proteínas naturales constituyen un conjunto especialmente distinguido del mundo de las grandes moléculas, el cual ha sido seleccionado por la evolución.

Es sorprendente que tantos procesos complejos puedan llevarse a cabo con un conjunto tan limitado de proteínas. Sin embargo, las características de este selecto grupo están estrechamente relacionadas con aquellas que exhiben las pequeñas moléculas que emplean los sistemas vivientes y con las propiedades de las pequeñas moléculas que la ciencia ha desarrollado como fármacos.

La comprensión de las relaciones entre las proteínas y las pequeñas moléculas con las que interactúan es crucial para develar el funcionamiento de los sistemas biológicos. Asimismo, ella permite encontrar formas inéditas de tratar enfermedades, por el diseño de pequeñas moléculas nuevas o mediante renovados usos de las conocidas.

Sin duda que el campo de posibles descubrimientos es enorme. Hasta el presente, se han tomado menos de quinientas proteínas humanas como objetivo terapéutico, una cantidad minúscula comparada con el total de proteínas del cuerpo, que alcanza el orden de las veinte mil. A pesar de que el número máximo de proteínas pasibles de ser consideradas blancos terapéuticos no se puede establecer hoy, es razonable suponer que sería mucho más grande.

Química orgánica y biología

Si bien la relación de la química con la biología es antigua, el arsenal de técnicas utilizables para su mutuo desarrollo tuvo un crecimiento exponencial en los últimos tiempos. Ello fue fruto de múltiples conexiones encontradas entre ambas disciplinas, al punto que no es exagerado afirmar que en años recientes la química orgánica cambió nuestra comprensión de los procesos biológicos, y que la biología molecular modificó nuestro entendimiento de los aspectos moleculares de la química de los medicamentos.

Recordemos que en los seres vivos las macromoléculas constituyen la base de los mecanismos de la herencia, por los que se transmite información genética de una generación a la siguiente. Se ha llamado a esta transmisión el dogma central de la biología. Los ácidos nucleicos mantienen y transmiten dicha información: el ADN es su

BIOLOGÍA MODERNA Y NUEVOS MEDICAMENTOS

Los productos naturales pueden producir una amplia variedad de efectos biológicos. Por ello, se los emplea con creciente frecuencia como sondas moleculares para estudiar fenómenos biológicos.

Habitualmente, actúan como inhibidores químicos, por lo que tales estudios permiten identificar las macromoléculas a las que se unen y designarlas como blancos relevantes para el diseño de fármacos.

Entender cómo los productos naturales alteran las funciones celulares normales en el nivel molecular es un paso clave para realizar descubrimientos, no solo de proteínas y de las vías de señalización en las que estas participan, sino también de nuevas entidades químicas de interés.

Estas pequeñas moléculas líderes pueden actuar como molde o fuente de inspiración para el diseño de novedosos agentes terapéuticos, gracias al arsenal de procedimientos, reactivos y transformaciones químicas de la química orgánica sintética moderna, usados a modo de herramientas de planificación y ejecución.

SONDAS QUÍMICAS INSPIRADAS EN LIGANDOS NATURALES Y LA BIOINFORMÁTICA

Se ha demostrado recientemente que el *ácido nicotínico adenina dinucleótido fosfato* (designado por lo común por NAADP) es un segundo mensajero en la señalización mediada por iones calcio (Ca^{+2}). Se ignoran la mayoría de las funciones del NAADP, lo mismo que la estructura de su receptor biológico. Para conocer mejor su biología e identificar su receptor, se recurrió a una sonda química capaz de interferir los procesos mediados por el NAADP.

Para ello, se realizó una búsqueda en bases de datos conectadas –capaz de evaluar millones de compuestos de manera rápida y económica– de moléculas que tuviesen tanto forma tridimensional como un patrón de distribución electrostática similar al del NAADP. Como resultado se obtuvo la molécula NED-19, que demostró inhibir la liberación de iones de calcio mediada por el NAADP en erizos de mar. Además, la NED-19 reveló que el NAADP es el enlace causal clave entre el sensoramiento de glucosa y la liberación de iones calcio en las células pancreáticas beta del ratón. Por otra parte, siendo una molécula fluorescente, la NED-19 permitió localizar los receptores del NAADP, como paso importante en los estudios para develar su estructura.

portador y encargado de mantenerla de generación en generación, y el ARN oficia de intermediario o mensajero en la síntesis de las proteínas, las encargadas de ejecutar las funciones del organismo.

Las pequeñas moléculas orgánicas son las piezas con las que opera el mencionado flujo de información. Actúan bajo la forma de hormonas, neurotransmisores y elementos de señalización intracelular e intercelular. Son pequeñas moléculas los productos naturales de defensa contra infecciones y de ataque por organismos infectantes, es decir, permiten la interrelación entre organismos; e intervienen en la adquisición de conocimiento, la memoria y el funcionamiento de los sentidos, además de constituir la mayoría de los agentes terapéuticos más efectivos.

El empleo de pequeñas moléculas orgánicas bioactivas como *sondas moleculares*, es decir como elementos que nos permiten explorar un determinado estado o proceso, posibilita evaluar el comportamiento de sistemas biológicos complejos. Estas pequeñas moléculas son capaces de provocar perturbaciones cuyo análisis permite desentrañar la constitución misma y el funcionamiento del sistema estudiado.

Los productos naturales como herramientas químicas de uso biológico

Los productos naturales son sustancias químicas producidas por animales, vegetales y microorganismos. Su interés como fuente de nuevos medicamentos se debe a la inmensa diversidad de la naturaleza y a los amplios antecedentes de su uso para tratar enfermedades humanas desde los comienzos mismos de la medicina. Además, en su estado habitual o modificados químicamente, los productos naturales pueden ser adaptados para actuar en un sinnúmero de situaciones biológicas.

Lo último se debe en buena parte a la interacción entre la química orgánica y la biología, y es el resultado de entender que las pequeñas moléculas en general, y los productos naturales en particular, son instrumentos sencillos capaces de alterar procesos biológicos complejos. Además, los productos naturales constituyen herramientas atractivas para los biólogos celulares, ya que muchos son sintetizados por organismos en respuesta a situaciones de estímulo, y pueden dar lugar a una amplia diversidad de actividades biológicas.

A menudo los químicos aíslan los productos naturales siguiendo la pista de alguna actividad biológica destacada, y sin necesariamente saber cómo ella se genera en el nivel molecular. Se ha observado reiteradamente que, una vez aislados, los productos naturales pueden emplearse como herramientas para desentrañar o mejorar la comprensión del funcionamiento celular, descubrir importantes procesos biológicos y validar tratamientos farmacológicos. Para esto resulta útil su capacidad de interferir funciones biológicas, ya que pueden modificar el normal desarrollo de funciones celulares. Por ejemplo, los antibióticos son moléculas sintéticas o naturales que se utilizan en la terapia clínica para detener el crecimiento bacteriano, por lo general porque interfieren en una ruta metabólica esencial para la vida del microorganismo indeseado mediante la interacción con una macromolécula específica.

El uso de productos naturales bioactivos ofrece varias ventajas para la biología celular, en comparación con los enfoques genéticos tradicionales. Las pequeñas moléculas pueden utilizarse para simular mutaciones letales, o para inhibir funciones de proteínas en momentos específicos del ciclo celular o durante el proceso del desarrollo. Este enfoque químico-genético también provee nuevos instrumentos para investigar las funciones de las proteínas en un marco temporal acotado.

La capacidad de los productos naturales de alterar funciones intracelulares también demostró ser útil como una herramienta de la biología molecular. La primera cuestión de interés para este uso se relaciona con descubrir qué pro-

teína es el blanco relevante de la acción del producto natural. En muchos casos, la actividad de este puede explicarse en términos generales como una interferencia de las funciones de las proteínas, sea por inhibición o sobreactivación de enzimas, o por la disrupción de interacciones entre proteínas. De esta manera se han podido identificar familias enteras de nuevas proteínas, lo cual permitió, además, establecer las vías de señalización de las que estas participan.

Un ejemplo concreto de esta serie de hallazgos, y uno que tuvo grandes consecuencias, fue el descubrimiento del fenómeno biológico de la *angiogénesis* o proceso de generación de vasos sanguíneos, que actualmente se estudia minuciosamente como una vía para encontrar nuevos agentes anticancerígenos. Los tumores, en efecto, no pueden crecer sin la concomitante formación de nuevos vasos sanguíneos, por lo que se obstaculiza su desarrollo si se impide la generación de estos. Los fármacos creados aplicando este razonamiento ya han demostrado reducir el crecimiento tumoral en animales. El diseño de inhibidores de la generación vascular, que actualmente es una de las más promi-

DEL PRODUCTO NATURAL AL FÁRMACO

Uno de los más grandes éxitos farmacéuticos del estudio químico de plantas empleadas en la medicina popular, y un ejemplo paradigmático de la interacción entre química y biología que facilitó el avance de ambas disciplinas, es el de los anestésicos locales, el primero de los cuales fue la cocaína, una sustancia aislada de la hoja de coca (*Erythroxylum coca*).

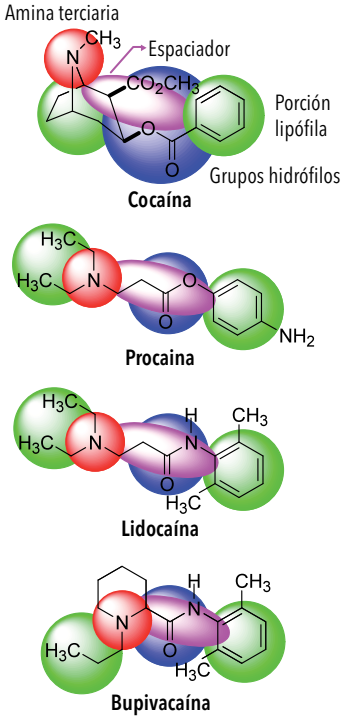
Se sabe actualmente que la acción anestésica demanda la inhibición de los canales de iones en las membranas de las células nerviosas. Para enviar la señal de dolor al cerebro, se requiere la apertura y el cierre de las compuertas de los canales de iones de sodio en los axones de las células nerviosas, formadas por complejas proteínas glicosiladas. Al abrirse un canal en una célula nerviosa en reposo, iones sodio son bombeados al axoplasma, lo que induce la liberación de un neurotransmisor que hará llegar el mensaje de dolor a la próxima célula. Cumplida esa misión, el cierre del canal de sodio inicia el retorno de la célula nerviosa a su estado de reposo.

Para que un anestésico local ejerza su acción, debe ser lo suficientemente lipófilo como para migrar a través de membranas de las células nerviosas, de naturaleza no polar, hasta llegar al ambiente citoplasmático, donde las condiciones fisiológicas permiten la ganancia de protones o *protonación*. En este estado, el anestésico se encuentra cargado positivamente y puede migrar hasta el borde de la compuerta del canal iónico y unirse a las proteínas que lo componen mediante interacciones con grupos lipófilos e hidrófilos, que inactivan su funcionamiento y producen un efecto anestésico. La intensidad y duración de dicho efecto dependen de la fuerza de la interacción y de la resistencia del anestésico a ser metabolizado.

La cocaína tiene todas las características necesarias para la actividad anestésica: un esqueleto carbonado y un grupo fenilo con propiedades lipófilas, a la vez que dos grupos éster y una amina terciaria que constituyen sitios hidrófilos. Las características de la amina garantizan que en condiciones fisiológicas una porción de ella se encontrará protonada.

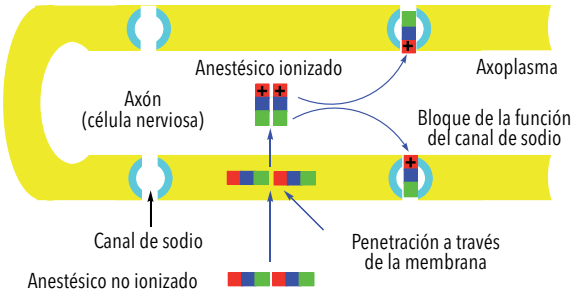
A pesar de su potente actividad, la cocaína tiene otras características que hacen desaconsejable su uso como anestésico. Pero la química orgánica de síntesis actualmente dispone de una variedad de anestésicos locales inspirados en la cocaína y sin esas características negativas.

Relaciones estructurales entre cocaína y anestésicos locales de uso farmacéutico.



Un anestésico local potente requiere por lo menos grupos lipófilos e hidrófilos dispuestos de manera particular y una amina terciaria situada a distancia apropiada, capaz de protonarse en condiciones fisiológicas. Los cambios estructurales que alteran sea el carácter lipófilo, el tamaño o la forma molecular afectarán la unión del anestésico al receptor y en consecuencia la velocidad y potencia de su acción.

Mecanismo de acción de los anestésicos locales.



Uno de esos anestésicos locales es la procaína, que tiene una importante tendencia a protonarse, lo que hace que se encuentre más protonada fuera del axón y le resulte muy difícil atravesar la membrana axonal, por lo que el inicio de su acción es más lento que el de su congénere la bupivacaína, la cual se encuentra escasamente protonada en condiciones fisiológicas y por ello puede traspasar más fácilmente la membrana del axón.

Compuestos con funciones éster (O = C-O), como la procaína, se descomponen con relativa facilidad, por lo que su acción resulta más fugaz que anestésicos amídicos (O = C-N), como lidocaína y bupivacaína, más estables y de más lenta metabolización.

sorias vías de búsqueda de agentes anticancerígenos, fue posible gracias al descubrimiento de diversos productos naturales que demostraron tener esa acción.

En sentido contrario, la falta de irrigación sanguínea es una característica de las enfermedades vasculares periféricas y coronarias. La búsqueda de factores estimulantes del crecimiento vascular es, en consecuencia, un camino promisorio para encontrar sustancias capaces de incrementar el flujo sanguíneo en lugares tan críticos como las arterias coronarias. Pruebas realizadas en animales han revelado casos de dramática mejoría, por lo que es esperable que en las próximas décadas se encuentren compuestos eficaces para tratar a seres humanos.

En el caso del diseño de nuevos fármacos, los productos naturales pueden ser empleados para develar no solo la aptitud de los blancos terapéuticos sino, también, para comprobar la bondad del enfoque químico-medicinal. Comprender el fenómeno en el nivel molecular ayuda a los químicos que trabajan en farmacología a discernir las relaciones apropiadas entre la estructura molecular de la sonda, la actividad biológica observada y el blanco terapéutico atacado.

Un ejemplo de esta actividad ha sido el diseño de *inhibidores del proteasoma*. Este es un complejo proteico que degrada proteínas; sus inhibidores son compuestos que bloquean su acción y actualmente constituyen una de las más promisorias vías de búsqueda de agentes anticancerígenos. Está resultando posible tomar esa vía gracias al hallazgo de diversos productos naturales que demostraron tener esa acción.

Ahora que la secuencia del genoma humano se encuentra disponible, esta estrategia de producir perturbaciones para estudiar respuestas promete llevar a éxitos similares en uno de los desafíos más fascinantes para los biólogos celulares modernos: la comprensión de las funciones proteicas como parte de complejas redes intracelulares.

De la química orgánica de síntesis a la biología sintética

Se llama *biología sintética* a la disciplina que estudia la síntesis o creación de sistemas biológicos con propiedades que no se encuentran en la naturaleza. Esos sistemas biológicos pueden ser desde macromoléculas hasta microorganismos. Es una rama novedosa de la biología, que se nutre de la química orgánica, la bioquímica y la biología molecular. Su avance promete, entre otras cosas, la producción masiva de biocombustibles a partir de fuentes renovables, la detección de toxinas en el ambiente o la liberación de las cantidades exactas de insulina requeridas por el organismo de un diabético. La biología sintética se basa en la idea de que es posible dotar a un organismo de funciones, del mismo modo que los ingenieros ensamblan componentes electrónicos para dar al producto funciones de computadora. Así, podrían crearse bacterias programadas para producir en gran escala moléculas que sirvan de biocombustibles, o compuestos de interés farmacológico, cuya síntesis química (en vez de biológica) demandaría costos enormes en insumos químicos y horas de trabajo.

Un ejemplo de estos avances es la producción económica del producto natural *artemisinina*, aislado de una especie de ajenjo natural de Asia (*Artemisia annua*). Su interés reside en que mata al parásito (*Plasmodium falciparum*) causante de la malaria, enfermedad responsable de un millón anual de muertes. Su eficacia como fármaco permitió curar a centenares de miles de enfermos. La principal barrera para su uso masivo es su elevado costo si se lo obtiene de la planta o por síntesis química, situación agravada por la concentración de la malaria en países pobres. Utilizando biología sintética se espera reducir significativamente ese costo de producción. En los últimos tiempos se logró hacerlo con cepas de la levadura *Pichia pastoris* y de la bacteria *Escherichia coli*, modificadas genéticamente para que produzcan grandes cantidades de ácido artemisínico, un precursor químico de artemisinina. La posibilidad de aislar el fármaco de esa manera en vez de extraerlo de una planta reduciría hasta diez veces el costo del tratamiento.

Proteínas a medida

La ingeniería de proteínas tuvo un gran crecimiento en la década de 1990. Utilizando herramientas de la biología molecular, la química orgánica y la biología estructural, los bioquímicos se plantearon desafíos de grandes consecuencias para la industria basada en biotecnología. Entre esos desafíos estuvo cambiar la actividad específica de enzimas, mejorar su desempeño o aumentar su estabilidad.

La segunda etapa de este reto consistió en aprovechar los mecanismos de la evolución para mejorar los sistemas naturales o rediseñarlos con el objeto de hacerlos cumplir otras funciones. Esto llevó a la llamada *evolución dirigida* o *evolución in vitro*, por la que se mutan secuencias de ADN y se pone en marcha un proceso de selección que emula la evolución natural, pero sigue reglas establecidas discrecionalmente en el laboratorio.

La evolución dirigida se ha utilizado para modificar el curso de transformaciones naturales, o para hacerlas más eficientes. No hace mucho se logró crear una enzima capaz de promover una reacción química que no realiza ninguna enzima en la naturaleza, lo cual permite acelerar cientos o miles de veces las reacciones, en comparación con los métodos tradicionales de síntesis orgánica.

La química orgánica de síntesis como auxiliar de la biología

El uso de productos naturales como sondas moleculares es ventajoso por la facilidad de empleo de esas pequeñas moléculas, pero depende críticamente de poder disponer de una de ellas con características apropiadas. Para ello, la química orgánica de síntesis puede diseñar sondas a medida.

Las transformaciones bioquímicas que usan los sistemas biológicos para sintetizar productos naturales continúan siendo fuente de inspiración para quienes trabajan en síntesis artificial. Aun así, en el laboratorio pocas veces siguen cabalmente los caminos de la naturaleza. Algunas síntesis químicas modernas, incluso, desplegaron enfoques y métodos radicalmente nuevos, que contribuyeron a expandir el horizonte del conocimiento.

Otra cuestión relevante para programar la síntesis de pequeñas moléculas, particularmente las que no exhiben alta complejidad, es develar cuáles de sus características resultan más influyentes en la definición de su actividad biológica. En esta materia, la química orgánica sintética ha encontrado nuevos caminos, que le permiten interactuar más afinadamente con la biología. Lo ha hecho con la ayuda de dos de sus más poderosas herramientas: su arsenal de reactivos y el repertorio de transformaciones químicas probadas. Entre esos nuevos caminos están la síntesis de moléculas orientada a la diversidad y la generación de bibliotecas de compuestos similares a los productos naturales.

Conclusiones y perspectivas

Los avances del conocimiento acaecidos durante la última década en la gran área biomédica fueron tan extraordinarios, y sucedieron a un ritmo tan acelerado, que apoyarse en ellos para formular predicciones sobre futuros hallazgos resulta en extremo riesgoso. Sin embargo, pueden señalarse ciertas grandes cuestiones que requieren respuestas, y hasta es posible avizorar algunos caminos que conducirían a encontrarlas.

Las investigaciones realizadas y las numerosas en curso permiten acumular a paso redoblado una vasta cantidad de información sobre los efectos de pequeñas moléculas en los seres vivos. En esos descubrimientos, los productos naturales son los actores centrales de la química para comprender la sinfonía biológica.

Es razonable esperar que todos esos resultados puedan ser analizados sistemáticamente por parte de la creciente comunidad bioinformática, para producir en las próximas décadas avances significativos tanto en nuestra comprensión de la química biológica como en nuestra capacidad de descubrir nuevos blancos terapéuticos y promisorios agentes farmacológicos.

La ciencia todavía está muy lejos de disponer de un método general que pueda indicar rápida e inequívocamente el procedimiento más relevante para encarar el estudio de un sistema biológico complejo.

Pero puede anticiparse que la estrecha colaboración entre químicos orgánicos y biólogos permitirá enfrentar el persistente desafío de entender y eventualmente manipular la química de la vida. En ese sentido, uno de los mayores retos será comprender mejor la naturaleza de la fracción del espacio químico utilizado por los seres vivos, y qué áreas que hoy están fuera de esa fracción podrían también emplearse para influir sobre el funcionamiento de dichos seres.

En manos de los químicos orgánicos, las herramientas de la biología permitirán generar nuevas moléculas, capaces de continuar respondiendo imaginativamente a los interrogantes biológicos. Es muy probable que a medida que estos desafíos sean abordados, se puedan develar nuevos secretos acerca del origen de la vida y de los detalles del inicio de su evolución. Además, el progreso que se alcance como fruto de la interacción entre ambas disciplinas redundará en más eficientes planteos en la ruta al descubrimiento de fármacos, en beneficio de nuestra calidad de vida. CH

La cita del epígrafe es de François Jacob, 'Evolution and Tinkering', Science, 196, 4295: 1161-1166, junio de 1977.

LECTURAS SUGERIDAS

BEGLEY TG (ed.), 2008, *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*, Wiley, Nueva York.

KEINAN F & SCHECHTER I (eds.), 2002, *Chemistry for the 21st Century*, Wiley, Nueva York.

LARIJANI B, WOSCHOLSKI R & ROSSER CA (eds.), 2006, *Chemical Biology. Applications and Techniques*, Wiley, Nueva York.

REINHARDT C, 2001, *Chemical Sciences in the 20th Century. Bridging boundaries*, Wiley, Nueva York.

SCHREIBER SL, KAPOOR TM & WESS G (eds.), 2007, *Chemical Biology. From Small Molecules to Systems Biology and Drug Design*, Wiley, Nueva York.

Teodoro S Kaufman

Doctor en química, Universidad Nacional de Rosario.
Profesor titular, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR.
Investigador principal del Conicet.
kaufman@iquir-conicet.gov.ar

Alejandro J Vila

Doctor en química, UNR.
Profesor asociado, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR.
Investigador principal del Conicet.
vila@ibr.gov.ar