

Dorotea Barnés González (1904-2003)

Una química española en la encrucijada de la espectroscopía y el estudio de los aminoácidos

Álvaro Martínez-del-Pozo

Resumen: Química española que, en colaboración con otras dos científicas estadounidenses, publicó en 1930 un artículo sobre las características químicas y espectroscópicas de la cistina. Fue una auténtica pionera porque este artículo es considerado como la primera contribución científica internacional hecha por una mujer española en el campo de la Bioquímica. Sin embargo, su carrera científica quedó truncada por su matrimonio ("A mí me retiró de la ciencia mi marido", declaró a los 92 años), y por la Guerra Civil española, que la llevó al exilio y a la posterior inhabilitación académica.

Palabras clave: Espectroscopía, cistina, absorción, raman, pionera.

Abstract: Spanish chemist who, in collaboration with two other American scientists, published in 1930 an article on the chemical and spectroscopic characteristics of cystine. She was a true pioneer because this article is considered the first international scientific contribution made by a Spanish woman in the field of Biochemistry. However, her scientific career was cut short by her marriage ("My husband retired me from science", she declared at the age of 92), and by the Spanish Civil War, which led to her exile and subsequent academic disqualification.

Keywords: Spectroscopy, cystine, absorption, raman, pioneer.

INTRODUCCIÓN

En el momento en el que se escriben estas líneas, ya hay excelentes biografías publicadas sobre Dorotea Barnés, que se encuentran fácilmente sin más que teclear su nombre en cualquier buscador de internet.^[1-4] Simplemente como ejemplo, remito a los lectores interesados a la propia Wikipedia,^[1] o al estupendo trabajo publicado por Estibaliz Urarte en Principia.^[2] Por este motivo, y dado que se escribe pensando principalmente en lectores con una mínima formación química, aparte de trazar también unas pinceladas biográficas, este texto se enfoca hacia la descripción de su principal trabajo científico, publicado en *The Journal of Biological Chemistry*.

Este artículo es además la versión extendida de otra mucho más breve publicada por la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) en su página web.^[5]

DOROTEA BARNÉS GONZÁLEZ

Hija de Francisco Barnés, ministro de Educación de la Segunda República Española, y de Dorotea González, Dorotea Barnés González fue la mayor de una familia de siete hermanos (cuatro mujeres y tres varones). En contra de lo que entonces era costumbre en España, los siete hermanos recibieron una educación equivalente, lo que se tradujo en que las cuatro chicas terminaron licenciándose con un título universitario, algo poco frecuente en España durante por lo menos la primera mitad del siglo XX.

La carrera elegida por Dorotea fue la de Química, si bien su trayectoria académica también fue inusual, dado que tardó trece años (1918-1931) en acabarla. Un espacio de tiempo que revela cómo los estudios universitarios de entonces no estaban tan encorsetados como ocurre ahora y que se explica fácilmente atendiendo a cómo, durante esos años, Dorotea no se limitó a acudir



Á. Martínez-del-Pozo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
Ciudad Universitaria
Plaza de las Ciencias, 2
28040 Madrid
C-e: alvaromp@quim.ucm.es

Recibido: 02/02/2021. Aceptado: 11/05/2021.

a las clases regladas, sino que su formación implicó también la realización de estancias en diversos laboratorios de gran prestigio, tanto en España como en el extranjero.

Estas estancias comenzaron cuando realizó prácticas en la Residencia de Señoritas de Madrid, en el laboratorio de Mary Louise Foster, una científica estadounidense que se encontraba de año sabático. Al igual que en la mucho más conocida Residencia de Estudiantes, en la Residencia de Señoritas las residentes también disponían de un laboratorio donde practicar, una buena biblioteca para complementar sus estudios y un programa de clases, encuentros, conciertos y conferencias poéticas. Todo ello con el fin de complementar y ampliar su formación académica reglada. En ella se formaron mujeres como Victoria Kent, Clara Campoamor o María Zambrano, sólo por citar algunas de las más conocidas.^[6] Este contacto, y su buena labor y disposición, permitió a Dorotea ser becada por la Junta para Ampliación de Estudios en 1929, para realizar una estancia en el Smith College de Northampton, Massachusetts, bajo la dirección de Gladys Anslow. Allí llevó a cabo una investigación sobre las características espectroscópicas del aminoácido cistina. Un trabajo que acabaría convirtiéndose en su publicación científica más relevante, y en su tesis doctoral, una vez que regresó a España. Dorotea fue, con estos resultados, la primera española en publicar un artículo^[7] en *The Journal of Biological Chemistry* (una revista de referencia para todo bioquímico que se precie, y con ya más de 120 años de antigüedad).

El artículo en concreto planteaba comprobar si el aminoácido cistina, que hoy sabemos que es el producto de la unión de dos cisteínas a través de su cadena lateral, mediante un enlace disulfuro, poseía una estructura cíclica o “alifática” (*sic*) (Figura 1).

Es muy destacable que este trabajo se llevó a cabo en los años 30 del siglo XX, en un contexto en el que todavía no se aceptaba de forma generalizada que las proteínas estuviesen formadas exclusivamente por aminoácidos. Ni siquiera por entonces estaba claro si eran macromoléculas o simples agregados coloidales. Recuérdese que el primer aspecto no quedaría definitivamente zanjado hasta una fecha tan tardía como 1955, cuando Fred Sanger publicó la secuencia completa de la insulina, incluyendo el correcto emparejamiento de sus dos enlaces disulfuro.^[8] El segundo aspecto, el de su naturaleza macromolecular, algo que hoy nos parece tan obvio, tampoco se aceptó hasta por lo menos la difusión de los famosos experimentos de ultracentrifugación con la hemoglobina, realizados por Theodore Svedberg en 1925.^[9,10] Es decir, más o menos al mismo tiempo en el que Dorotea Barnés y sus colaboradoras se afanaban en el estudio espectroscópico de la cistina. Incluso el propio concepto de macromolécula no fue premiado con un premio Nobel, a Hermann Staudinger, hasta una fecha tan tardía como el otoño del año 1953.^[11]

La cistina es un aminoácido que, además, tiene una gran importancia histórica, pues fue el segundo aminoá-

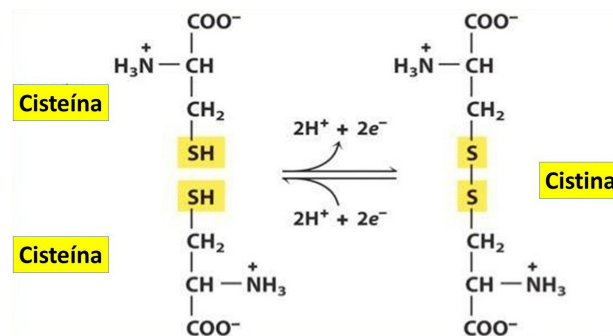


Figura 1. Representación de la reacción química por la que dos moléculas del aminoácido cisteína se unen covalentemente, a través de un enlace disulfuro, para formar una molécula de cistina

cido proteico aislado, a partir de un cálculo extraído de una vejiga humana.^[12,13] Un aislamiento llevado a cabo en 1810 por William Hyde Wollaston, un químico británico que tuvo también el privilegio de descubrir dos nuevos elementos químicos: el paladio^[14] y el rodio.^[15]

La presencia de cistina en las proteínas suele suponer un elemento importante de estabilidad termodinámica y mecánica, dado que implica la introducción de enlaces covalentes completamente distintos de los enlaces peptídicos. Además, estos enlaces disulfuro casi siempre se establecen entre aminoácidos alejados en la secuencia, de forma que estabilizan la estructura tridimensional nativa de las proteínas. Por ese motivo, son frecuentes en proteínas que deben ser muy resistentes, como aquellas de organismos extremófilos, muchas toxinas, o las que juegan un papel estructural, como las queratinas, que forman parte mayoritaria de pelos, uñas, lana, escamas, etc. Así que, con buen criterio, Dorotea Barnés se afanó en la purificación de la cistina a partir de hidrolizados ácidos de lana de oveja, obteniendo distintos tipos de cristales que hoy sabemos que, muy probablemente, algunos de ellos serían simplemente resultado de la isomerización del inicialmente único estereoisómero presente, la L-cisteína.

También es hoy de conocimiento general que prácticamente todas las proteínas muestran una banda de absorción centrada sobre los 280 nm, como resultado de la contribución de las cadenas laterales de los aminoácidos a los que los bioquímicos nos gusta denominar como aromáticos: la fenilalanina (un benceno), la tirosina (un fenol) y el triptófano (un indol) (Figura 2).

En la zona del espectro electromagnético que se denomina como ultravioleta próximo (aproximadamente entre los 250 y los 350 nm), se dan las condiciones de longitud de onda adecuadas para que las moléculas con dobles enlaces entre átomos de carbono puedan absorber radiación electromagnética; para que se comporten como *cromóforos*. Una absorción que produce la excitación de los electrones involucrados en esos enlaces, de forma que tienen lugar transiciones electrónicas que, principalmente, involucran orbitales moleculares del tipo n y π . En términos químico-físicos, se habla de

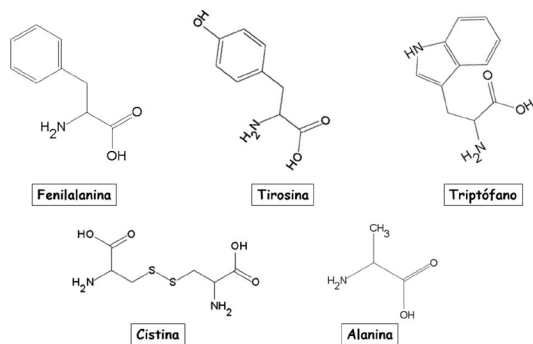


Figura 2. Se muestran las fórmulas semidesarrolladas de los aminoácidos que se mencionan a lo largo del artículo

transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$. Los únicos aminoácidos proteicos cuya cadena lateral reúne características para registrar este tipo de transiciones son precisamente los aromáticos.^[16,17]

En la época en la que Dorotea hizo sus experimentos, las características moleculares y, sobre todo, espectroscópicas, de la cistina no eran conocidas con suficiente detalle. En este caso, su cadena lateral, resultado del establecimiento de un enlace disulfuro entre dos cisteínas (Figura 1), no es cíclica, ni, lo que es más relevante en este caso, aromática. Las transiciones electrónicas involucradas en su espectro de absorción implican orbitales moleculares completamente distintos (orbitales σ) de los involucrados en las transiciones de las cadenas laterales de los aminoácidos aromáticos. En este caso, el cromóforo es el propio disulfuro, un enlace cuyas características se corresponde con transiciones $\sigma \rightarrow \pi^*$.^[16,17] Esta transición electrónica no origina bandas de absorción centradas sobre los 280 nm sino, como demostró Dorotea en su trabajo, a longitudes de onda sensiblemente menores. Tanto que solapan con las de otros dobles enlaces que involucran al carbono, como el propio carboxilo, presente en todos los aminoácidos (véase, por ejemplo, el espectro correspondiente a la alanina en la Figura 3). Por este motivo, en el caso de la cistina, no se observa una banda definida en la zona del ultravioleta próximo (Figura 3).

Esto es lo que Dorotea y sus colaboradoras trataron de explicar. Cuál era la razón molecular por la que la cistina también absorbe significativamente en ese intervalo de longitudes de onda. Tanto que hay que tenerla en cuenta a la hora de calcular su coeficiente teórico de extinción molar. Un esfuerzo que hoy puede parecer trivial, pero que entonces fue titánico y llevó muchos meses de experimentación. Una vez más, y también para contextualizarlo, es necesario recordar que un espectrofotómetro capaz de medir con suficiente precisión en la región del ultravioleta, un instrumento clave hoy en día en todos los laboratorios bioquímicos, fue comercializado tan tarde como 1940 por la compañía de instrumentación fundada por el químico americano Arnold O. Beckman.^[18] El artículo que nos ocupa se publicó en 1930... ¡Diez

años antes!^[17] Por este motivo, las medidas se llevaron a cabo en una versión parcialmente “casera” de lo que hoy consideramos como un espectrofotómetro estándar, utilizando un instrumento basado en un fotómetro de sector giratorio con un pequeño espectrógrafo de cuarzo, suministrado por Gaertner Scientific Corporation.^[19] Como fuente de luz se utilizó un tubo de descarga de hidrógeno, construido *expresamente* por la United States Bureau of Standards, y que tenía la ventaja, con respecto a otros diseños contemporáneos, de suministrar un espectro continuo en gran parte de la región ultravioleta.^[20] Es decir, se dispuso de una fuente de luz mucho más intensa y homogénea que facilitó la realización de las medidas descritas en el artículo.

La conclusión principal de su trabajo fue entonces que la cistina no mostraba “la propiedad de absorción selectiva propia de los aminoácidos con una cadena lateral cíclica” (que traducido a nuestro lenguaje actual quiere decir que no muestra una banda definida de absorción) y que, por lo tanto, “su cadena lateral debería ser lineal”:

Since the absorption curves for cystine show only continuous absorption we conclude that the structure of cystine is that usually assumed, a straight chain.

Una conclusión correcta, y nada fácil, dado que la cistina, a pesar de no mostrar esa banda característica de los aromáticos, sí absorbe bastante más que el resto de los otros aminoácidos, como se aprecia en los espectros que se muestran a continuación y que son reproducciones de las originales del artículo que nos ocupa (Figura 3).

Aparte de la importancia de esta caracterización, la labor de Dorotea en su conjunto fue tan notable que la propia Foster no dudó en apadrinarla para la obtención de otra beca que le permitió entrar, ni más ni menos, que en la prestigiosa Universidad de Yale. Allí dedicó un buen número de meses a investigar sobre los ácidos nucleicos de bacterias patógenas. Al final, lo que había empezado como una estancia relativamente breve en los EE. UU., se alargó y duró dos años, a lo largo de los cuales también tuvo la oportunidad de visitar otras conocidísimas universidades, como Harvard y Columbia.

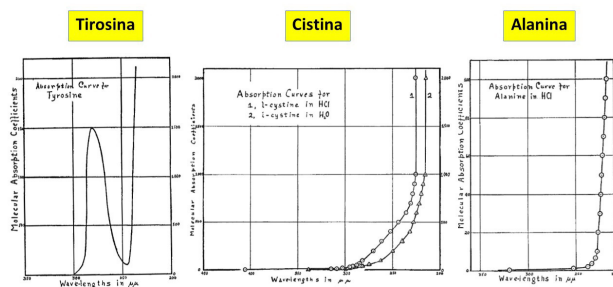


Figura 3. Espectros de absorción de la alanina (cadena alifática, derecha), cistina (centro), y tirosina (aromático, izquierda) según se publica en el artículo de Dorotea Barnés en *The Journal of Biological Chemistry*



Figura 4. Dorotea Barnés en el Physikalischen Institut der Technischen Hochschule de Graz (Austria), donde se realizó la fotografía en abril de 1932 (Residencia de Estudiantes, Madrid).

Foto tomada de <http://cienciaeacogida.org/es/expo/protagonista/dorotea-barnes/>

A su vuelta a España, trabajó otro par de años en la sección de espectroscopía del Instituto Rockefeller de Madrid (hoy Instituto de Química-Física Rocasolano-CSIC, Madrid), lo que incluyó otra breve estancia, esta vez de tres meses, en Austria, en el laboratorio del Karl Wilhelm Friedrich Kohlrausch^[21] (no confundir con otro famoso Friedrich Kohlrausch, responsable de describir la propiedad electroforética del mismo nombre,^[22] que permite la gran resolución de la separación de proteínas mediante electroforesis en geles de poliacrilamida y en presencia de docecilsulfato sódico o PAGE-SDS).^[23] Allí aprendió el manejo de la entonces novedosa técnica de la espectroscopía Raman, convirtiéndose en una de las mejores conocedoras del momento de esta técnica en su aplicación al estudio de las moléculas biológicas.

Finalmente, aunque ya apartándose un poco de la investigación activa, y prácticamente coincidiendo con su matrimonio, Dorotea consiguió la cátedra de Física y Química en el instituto de educación secundaria Lope de Vega (Madrid), un logro que tampoco se debe considerar menor en el contexto de la época que nos ocupa y dado el enorme prestigio de esta institución. Lamentablemente, llegó el año 1936, se desató nuestra terrible guerra civil y, como muchos otros científicos e intelectuales españoles, Dorotea se vio abocada al exilio en Francia, en compañía de su marido y de su hija recién nacida. Un exilio que trajo funestas consecuencias para ella, dado que en 1941 se dictó un decreto en el que, como consecuencia de la depuración llevada a cabo por el régimen franquista, Dorotea fue inhabilitada para ejercer la enseñanza durante el resto de su vida. Al contrario que alguno de sus hermanos, Dorotea sí volvió a España, pero nunca más pudo retornar a ninguna de sus dos labores preferidas: la investigación y la enseñanza.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Ruth López Zazo, Paloma Sánchez Hombre y Myriam de Hipólito Ruiz por haberme servido de inspiración para escribir este pequeño artículo al haber organizado, en la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, la magnífica exposición “Ellas. Mujeres con Ciencia” (<https://tribuna.ucm.es/news/exposicion-ellas-mujeres-con-ciencia-facultad-de-quimicas-ucm>). También quiero agradecer a Isabel Varela-Nieto, y a la SEBBM en general, por haberme animado a escribir estas líneas. Finalmente, quiero aprovechar para agradecer a todos los miembros del “Grupo de proteínas tóxicas” su constante apoyo y, sobre todo, su amistad. Este trabajo ha podido ser financiado gracias a dos proyectos Banco de Santander-UCM con referencias PR75/18-21561 y PR87/19-22556.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] https://es.wikipedia.org/wiki/Dorotea_Barn%C3%A9s_Gonz%C3%A1lez
- [2] E. Urarte. Dorotea Barnés (1904-2003). Química. La luz invisible. *Principia*.
<http://cienciaeacogida.org/es/expo/protagonista/dorotea-barnes/>
- [3] C. Magallón Partalés. *Pioneras españolas en las ciencias. Las mujeres del Instituto Nacional de Física y Química*. Consejo Superior de investigaciones científicas. ISBN 9788400077730.
- [4] Real Academia de la Historia.
<http://dbe.rah.es/biografias/51689/dorotea-barnes-gonzalez>
- [5] Dorotea Barnés
<https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/mujeres-ciencia/retratos/4385-enero-2021-dorotea-barnes>
- [6] Women at the Forefront. 100 Years of the Residencia de Señoritas (1915-1936).
<http://www.residencia.csic.es/expomujeres/en/expo02.htm>
- [7] M. L. Foster, G. Anslow y D. Barnés. A Study of Some of the Chemical Characteristics and the Absorption Spectrum of Cystine. *J. Biol. Chem.* **1930** 89, 665-673.
- [8] A. P. Ryle, F. Sanger, L. F. Smith y R. Kitai. The disulphide bonds of insulin. *Biochem. J.* **1955** 60, 542-556.
- [9] T. Svedberg. The ultra-centrifuge and the study of high-molecular compounds. *Nature* **1937** 139, 1051-1062.
- [10] J. S. Fruton. *Molecules and life. Historical essays on the interplay of chemistry and biology*. Wiley-Interscience. ISBN 0-471-28448-3. 1972, 136-140.
- [11] The Nobel Prize in Chemistry, 1953.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1953/staudinger/biographical/>
- [12] W. H. Wollaston. On cystic oxide: a new species of urinary calculus. *Trans. R. Soc. Lond.* **1810** 100, 223.
- [13] A. Meister. *Biochemistry of the amino acids*. Academic Press. 1957, 6-7.
- [14] D. Solé Arjó (2019) Z=46, paladio, Pd. Un metal precioso con gran interés industrial y versatilidad catalítica. *An. Quím.* 115, 108.

- [15] E. de Jesús Alcañiz. Z=45, rodio, Rh. Un metal que hace menos contaminantes a nuestros vehículos. *An. Quím.* **2019** 115, 107.
- [16] J. M. García Segura, J. G. Gavilanes, A. Martínez-del-Pozo, F. Montero, M. Oñaderra y F. Vivanco. *Técnicas instrumentales de análisis en Bioquímica*. Colección Ciencias Químicas: Química básica. Síntesis. ISBN 84-7738-4290. 1996, 72-76.
- [17] F. Dörr, *Structure Determination of Biomolecules by Physical Methods. Biophysics*. Editado por W. Hoppe, W. Lohmann, H. Markl y H. Ziegler. Springer-Verlag. ISBN: 978-3-642-68877-5. 1983. 102-106.
- [18] R. D. Simoni, R. L. Hill, M. Vaughan y H. Tabor. A Classic Instrument: The Beckman DU Spectrophotometer and Its Inventor, Arnold O. Beckman. *J. Biol. Chem.* **2003** 278, p. e1.
- [19] B. T. Thorne. Spectroscope: Its uses in general analytical chemistry. An intermediate textbook for practical chemists. Publicado por W. Wood. 1907.
<https://archive.org/details/spectroscopetsu00bake/page/82/mode/2up>
- [20] W. H. Crew y E. O. Hulburt. The Continuous Spectrum of Hydrogen. *Phys. Rev.* **1926** 28, 936.
- [21] https://fr.wikipedia.org/wiki/Karl_Wilhelm_Friedrich_Kohlrausch
- [22] <https://es.wikipedia.org/wiki/Electroforesis>
- [23] A. L. Shapiro, E. Viñuela y J. V. Maizel Jr. Molecular weight estimation of polypeptide chains by electrophoresis in SDS-polyacrylamide gels. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1967** 28, 815-820.





 Universidad de Granada

XXXVIII REUNIÓN BIENAL
RSEQ
 GRANADA 2021
 28 DE JUNIO / 2 DE JULIO

REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA

APLAZADO A 2022

www.bienal2021.com