

REVISTA  
DE LA  
REAL ACADEMIA  
DE CIENCIAS  
Exactas  
Físicas  
Químicas y  
Naturales  
DE  
ZARAGOZA



Serie 2.<sup>a</sup>  
Volumen 68

2013



## ÍNDICE DE MATERIAS

Hidrosilanos como Fuente de Hidrógeno en Procesos Catalíticos Homogéneos para la Reducción de CO <sub>2</sub>	
FRANCISCO J. FERNÁNDEZ ÁLVAREZ .....	7
El suicidio celular: La muerte necesaria para la vida	
SANTOS A. SUSÍN .....	25
El paradigma del crecimiento continuo	
JOSÉ LUIS MARQUÉS INSA .....	39
El paradigma del crecimiento continuo. Contestación	
LUIS JOAQUÍN BOYA BALET .....	51
Asymptotic behavior of certain multiplicative functions	
C. CALDERÓN, M.J. DE VELASCO AND M.J. ZÁRATE .....	57
Unied Theory of Obtaining a novel Class of Mixed Trilateral Generating Relations of Certain Special Functions by Group Theoretic Method	
K.P. SAMANTA AND A.K. CHONGDAR .....	73
Nota Necrológica: Carlos Sánchez del Río y Sierra	
LUIS JOAQUÍN BOYA BALET .....	83
Nota Necrológica: Manuel Tamparillas Salvador	
ÁNGEL GARCÍA DE JALÓN COMET .....	87
Nota Necrológica: Manuel Quintanilla Montón	
LUIS JOAQUÍN BOYA BALET .....	79
ACTIVIDADES DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS, QUÍMICAS Y NATURALES DE ZARAGOZA EN EL AÑO 2013 .....	91
Instrucciones a los autores .....	95
Intercambio de Publicaciones .....	97



# Hidrosilanos como Fuente de Hidrógeno en Procesos Catalíticos Homogéneos para la Reducción de CO<sub>2</sub>

Francisco J. Fernández Álvarez

Departamento de Química Inorgánica – Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH)

Universidad de Zaragoza – CSIC. Facultad de Ciencias, 50009 Zaragoza, Spain

*Premio a la Investigación de la Academia 2013. Sección de Químicas*

## Abstract

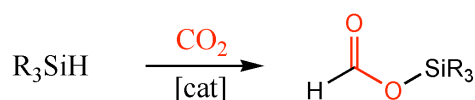
The Catalytic hydrosilylation of CO<sub>2</sub> is a thermodynamically favoured chemical process that could be potentially applied to large-scale transformations of this greenhouse gas. During the last decade, mainly during the last years, there has been an increasing number of experimental studies regarding metal-catalyzed CO<sub>2</sub> hydrosilylation processes. The first examples of catalytic systems effective for CO<sub>2</sub> hydrosilylation employed ruthenium and iridium complexes as catalyst precursors. Currently, there are known some examples of other catalytic systems, including transition metal species acting alone or together with B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> as well as metal-free frustrated Lewis pairs (FLP)s and organocatalysts which are able to perform this reaction.

## 1. Introducción

El desarrollo de nuevos procesos químicos sostenibles que empleen dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) como materia prima se ha convertido en una de las prioridades para la comunidad científica. El CO<sub>2</sub> presenta ciertas ventajas ya que se trata de una sustancia

presente en la atmósfera, es abundante y barata. Sin embargo, su alta estabilidad tanto cinética como térmica hace que su activación y posterior funcionalización suponga todo un desafío para los químicos.<sup>1</sup> En este sentido, el problema que representa su baja reactividad puede solucionarse mediante el empleo de catalizadores adecuados. Por ejemplo, se conocen varios complejos de metales de transición que catalizan la reacción de hidrogenación de CO<sub>2</sub> para dar ácido fórmico.<sup>1,2</sup> Con todo, estos sistemas catalíticos aún no han sido empleados industrialmente.<sup>3</sup> La razón principal es que la hidrogenación catalítica de CO<sub>2</sub> para dar ácido fórmico es termodinámicamente desfavorable ( $\Delta G = +33 \text{ kJ/mol}$ )<sup>4</sup> y requiere elevadas temperaturas y altas presiones de H<sub>2</sub> y de CO<sub>2</sub> e incluso, bajo estas condiciones, la actividad catalítica resulta baja.<sup>5</sup>

En contrapartida la hidrosililación catalítica de CO<sub>2</sub> para dar silil formiatos (Esquema 1) es un proceso termodinámicamente favorable.<sup>6</sup> Los silil formiatos pueden ser empleados como productos de partida para la preparación de productos orgánicos de alto valor añadido como son ácido fórmico, formamidas, metilaminas, metanol y metano.<sup>7</sup> Por tanto, son reactivos con un gran potencial para su posible utilización a escala industrial. Además, cabe señalar que actualmente se dispone de una amplia gama de hidrosilanos baratos y medioambientalmente inocuos que podrían ser utilizados como agentes reductores en este tipo de procesos.<sup>8</sup>



Esquema 1

Los silil formiatos generados en la reacción de hidrosililación de CO<sub>2</sub> pueden ser reducidos, incluso con mayor facilidad que el CO<sub>2</sub>, para dar lugar a bis(silil éteres)

<sup>1</sup> Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1384-1405.

<sup>2</sup> *Carbon Dioxide as Chemical Feedstock* (Ed.: M. Aresta), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.

<sup>3</sup> Zou, F.; Cole, J. M.; Jones, T. G. J.; Jiang, L. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 546-549.

<sup>4</sup> Jessop, P. G.; Joó, F.; Tai, C.-C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2425-2442.

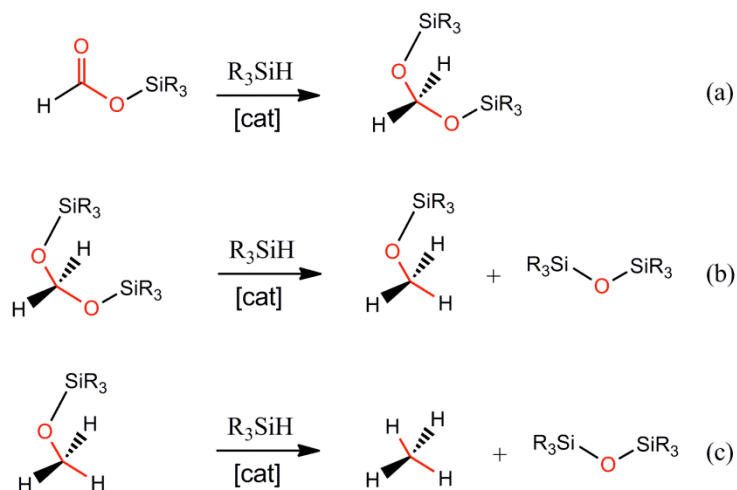
<sup>5</sup> a) Hayashi, H.; Ogo, S.; Fukuzumi, S. *Chem. Commun.* **2004**, 2714-2715. b) Zhang, Z.; Hu, S.; Song, J.; Li, W.; Yang, G.; Han, B. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 234-238. c) Petri, D.; Resta, C.; Squarcialupi, S.; Fachinetti, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12551-12554.

<sup>6</sup> Lalrempuia, R.; Iglesias, M.; Polo, V.; Sanz Miguel, P. J.; Fernández-Alvarez, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12824-12827.

<sup>7</sup> a) Itagaki, S.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *366*, 347-352. b) Li, Y.; Fang, X.; Junge, K. Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9568-9571.

<sup>8</sup> Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, *1*, 3381-3391.

(Esquema 2, ecuación a) y éstos a su vez pueden reaccionar con el exceso de silano presente en el medio de reacción, en presencia del catalizador, para generar metoxisilanos y siloxanos (Esquema 2, ecuación b),<sup>9</sup> e incluso se conocen algunos ejemplos de sistemas catalíticos que son capaces de reducir el CO<sub>2</sub> hasta metano mediante el empleo de hidrosilanos como agentes reductores (Esquema 2, ecuación c).<sup>10</sup>



Esquema 2

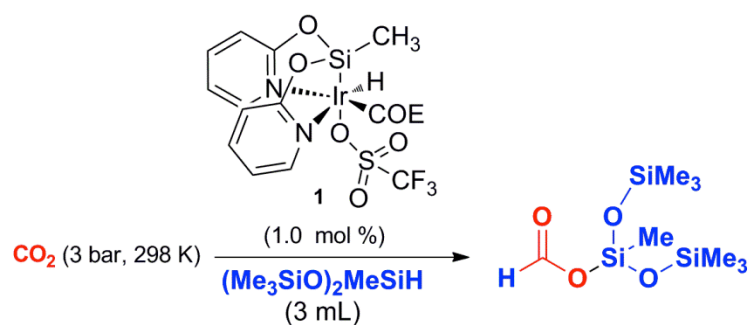
De hecho actualmente se conocen pocos ejemplos de sistemas catalíticos que permitan obtener de forma selectiva silil formiatos mediante hidrosililación de CO<sub>2</sub> (Esquema 1). Entre ellos se encuentran catalizadores homogéneos de rutenio,<sup>11</sup> de cobre<sup>12</sup> y de rodio.<sup>7a</sup> En este contexto, nuestro grupo de investigación ha desarrollado recientemente el primer ejemplo de hidrosililación selectiva de CO<sub>2</sub> a silil formiatos empleando como precursor catalítico el complejo de iridio(III) (**1**) (Esquema 3).<sup>6</sup> Esta reacción transcurre empleando el propio silano como disolvente y ha permitido la obtención en escala de gramos del correspondiente silil formiato, mediante la reducción de CO<sub>2</sub> con 1,1,1,3,5,5,5-heptametiltrisiloxano (HTMS). Se trata de una reacción selectiva, que transcurre eficazmente en condiciones suaves (temperatura ambiente y presión de 3 atm de CO<sub>2</sub>) y que no genera residuos (Esquema 3).<sup>6</sup>

<sup>9</sup> a) Eisenschmid, T. C.; Eisenberg, R. *Organometallics* **1989**, *8*, 1822-1824. b) Riduan, S. N.; Zhang, Y.; Ying, J. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3322-3325. c) Huang, F.; Lu, G.; Zhao, L.; Li, H.; Wang, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12388-12396.

<sup>10</sup> a) Matsuo, T.; Kamaguchi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12362-12363. b) Berkefeld, A.; Piers, W. E.; Parvez, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10660-10661. c) Park, S.; Bézier, D.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11404-11407.

<sup>11</sup> a) Jansen, A.; Görls, H.; Pitter, S. *Organometallics* **2000**, *19*, 135-138. b) Jansen, A.; Pitter, S. *J. Mol. Catal. A.* **2004**, *217*, 41-45. c) Delgmann, P.; Ember, E.; Hofmann, P.; Pitter, S.; Walter, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2864-2879.

<sup>12</sup> Zhang, L.; Cheng, J.; Hou, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4782-4784.



Esquema 3

## 2. Estado actual de la Materia

### 2.1. Procesos de hidrosililación de CO<sub>2</sub> catalizados por complejos de metales de transición.

Los primeros ejemplos de procesos de hidrosililación de CO<sub>2</sub> catalizados por complejos de metales de transición fueron publicados de forma independiente por los grupos de investigación de Koinuma<sup>13</sup> y Süß-Fink<sup>14</sup> en 1981. Estos sistemas catalíticos empleaban catalizadores de rutenio y aunque permitían obtener selectivamente silil formiatos presentaban algunos inconvenientes como por ejemplo el hecho de que requerían trabajar con altas presiones de CO<sub>2</sub> y que los rendimientos de reacción eran bajos. Algunos años más tarde, en 1989, Eisenberg y Eisenschmid publicaron el primer ejemplo de hidrosililación de CO<sub>2</sub> catalizada por especies de iridio.<sup>9a</sup> Es destacable el hecho de que esta reacción se llevó a cabo en condiciones suaves (1 atm y 298 K). Sin embargo, este proceso no es selectivo y se obtuvieron mezclas de silil formiatos junto con los correspondientes bis(silil éter), metoxi silano y siloxano. A pesar de estos interesantes resultados iniciales, llama la atención el reducido número de estudios publicados sobre procesos catalíticos de hidrosililación de CO<sub>2</sub>.

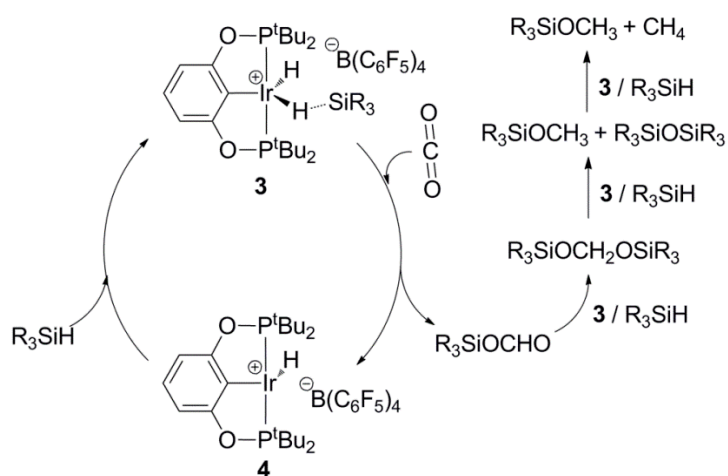
En el año 2000, el grupo de investigación de Pitter demostró que disoluciones de complejos de rutenio(III) y HSiMe<sub>2</sub>Ph en acetonitrilo son sistemas activos para la reducción de CO<sub>2</sub> al correspondiente silil formiato. En concreto el complejo *mer*-[RuCl<sub>3</sub>(NCMe)<sub>3</sub>] (**2**) demostró ser un precursor catalítico muy efectivo que permite la formación del correspondiente silil formiato en alto rendimiento. Sin embargo, este sistema requiere trabajar en condiciones de alta presión de CO<sub>2</sub> (70-88 bar).<sup>11c</sup>

<sup>13</sup> Koinuma, H.; Kawakami, F.; Kato, H.; Hirai, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 213-214.

<sup>14</sup> Süß-Fink, G.; Reiner, J. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 221, C36-C38.



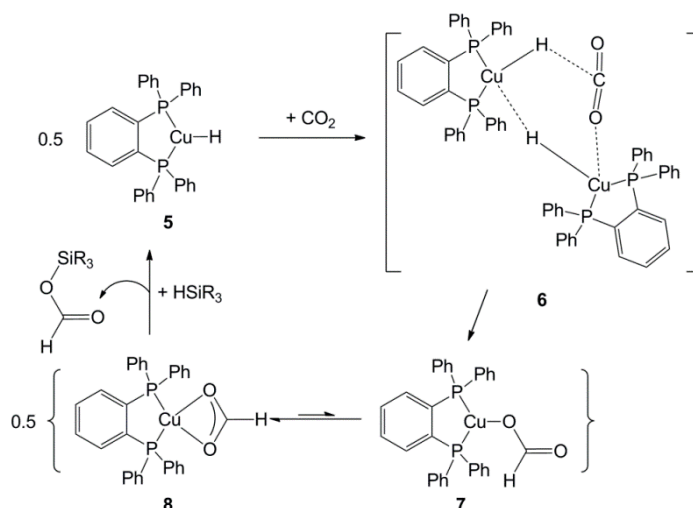
En el año 2012, el grupo de Brookhart demostró que especies de iridio(III) con el ligando POCOP (POCOP = 2,6-bis((di-*terc*-butilfosfano)oxi)fenil)) catalizaban eficazmente la reducción de CO<sub>2</sub> a metano empleando trialquilsilanos como agentes reductores (Esquema 4). Los productos de reacción obtenidos mediante el empleo de este tipo de catalizadores dependieron de la naturaleza del silano. Por ejemplo, el uso de silanos voluminosos produjo mezclas de CH<sub>4</sub>, R<sub>3</sub>SiOCH<sub>2</sub>OSiR<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OSiR<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>SiOSiR<sub>3</sub>. Por el contrario, silanos menos impedidos estéricamente como HSiEt<sub>3</sub> o HSiPhMe<sub>2</sub> conducen a la formación selectiva de CH<sub>4</sub> junto al siloxano correspondiente.<sup>10c</sup>



Esquema 4

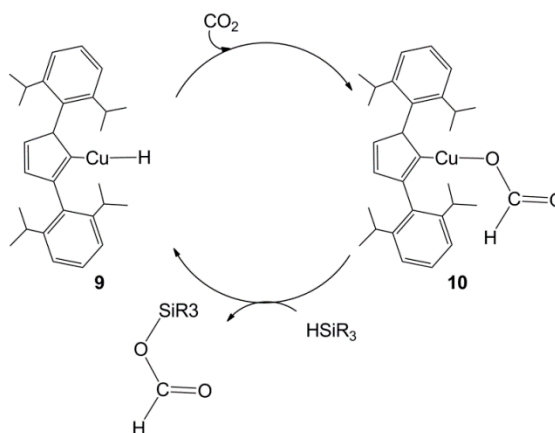
En ese mismo año, nuestro grupo de investigación demostró que especies de iridio(III) con el ligando bis(piridina-2-iloxi)metilsililo (NSiN) catalizaban eficazmente la reducción de CO<sub>2</sub> con hidrosilanos. Esta reacción transcurre en condiciones suaves como son 298 K y baja presión de CO<sub>2</sub> (1-3 bar) y en ausencia de disolvente.<sup>6</sup> En este caso también se observa dependencia de los productos de reacción con la naturaleza del silano. El empleo de Et<sub>3</sub>SiH o Me<sub>2</sub>PhSiH como agentes reductores conduce a la formación de mezclas de productos de reacción. Sin embargo, mediante el empleo de silanos voluminosos como por ejemplo HTMS la reacción conduce selectivamente a la formación del correspondiente silil formiato (Esquema 3).<sup>6</sup>

También en el año 2012, el grupo de Baba publicó el que hasta la fecha es el sistema catalítico más eficaz para la hidrosililación de  $\text{CO}_2$ .<sup>15</sup> Se trata de un derivado hidruro de cobre(I),  $[\text{CuH}(\text{dppp})]$  (**5**) ( $\text{dppp}$  = 1,2-bis(difenilfosfino)benceno) que en presencia de exceso de  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  es capaz de reducir  $\text{CO}_2$  hasta el correspondiente silil formiato en condiciones relativamente suaves (1 atm, 373 K) (Esquema 5).



Esquema 5

Estudios de cinéticos de la reacción sugieren un mecanismo de esfera externa a través del intermedio dinuclear **6** (Esquema 5).<sup>16</sup> Es interesante señalar que complejos de cobre(I) con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos de tipo  $[\text{CuH}(\text{IPr})]$  (**9**) ( $\text{IPr}$  = 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilideno) también han demostrado ser catalizadores activos, aunque con una actividad menor a la manifestada por el complejo **5**, en procesos de hidrosililación de  $\text{CO}_2$  (Esquema 6).<sup>12</sup>

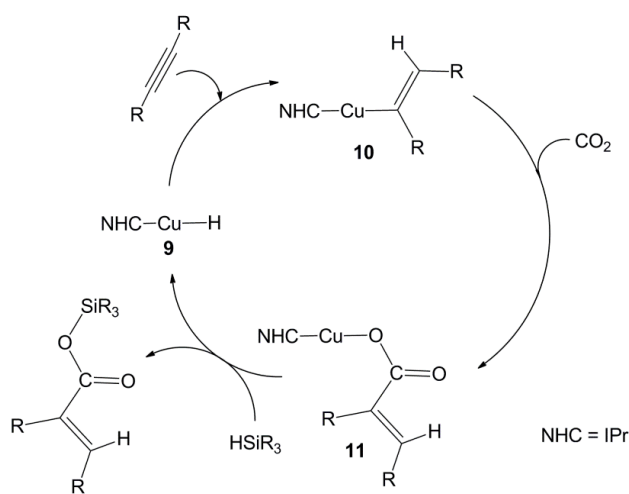


<sup>15</sup> Motokura, K; Kashiwame, D.; Miyaji, A.; Baba, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2642-2645.

<sup>16</sup> Motokura, K.; Kashiwame, D.; Takahashi, N.; Miyaji, A.; Baba, T. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10030-10037.

## Esquema 6

El complejo **9** también ha demostrado ser un catalizador activo en procesos de hidrocarboxilación de alquinos utilizando  $\text{CO}_2$  e hidrosilanos.<sup>17</sup> El esquema 7 ilustra el mecanismo propuesto para este tipo de procesos. En dicho mecanismo, el primer paso es la inserción del alquino en el enlace Cu-H para generar la especie metal-alqueno **10** cuya reacción con  $\text{CO}_2$  conduce a la formación del carboxilato de cobre **11** que por reacción con el silano da lugar a la formación del correspondiente silil alquenilformiato regenerándose la especie activa (Esquema 7).<sup>18</sup>



Esquema 7

### 2.2. Procesos de reducción de $\text{CO}_2$ con hidrosilanos en presencia de cantidades catalíticas de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ .

El ácido de Lewis  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  es uno de los boranos más frecuentemente empleados en catálisis.<sup>19</sup> Esto es debido a varias razones, como son su fuerte carácter ácido de Lewis y su demostrada actividad como catalizador ácido en varios procesos de síntesis orgánica.<sup>20</sup> Sin embargo, aunque se conocen varios ejemplos de reacciones de hidrosililación de grupos carboxílicos catalizadas por  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ,<sup>21</sup> este ácido de Lewis no es capaz de catalizar la hidrosililación de  $\text{CO}_2$  por sí mismo. En este sentido, se han descrito algunos ejemplos de sistemas catalíticos eficaces en procesos de hidrosililación

<sup>17</sup> Fujihara, T.; Xu, T.; Semba, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 523-527.

<sup>18</sup> Fan, T.; Sheong, F. K.; Lin, Z. *Organometallics* **2013**, *32*, 5224-5230.

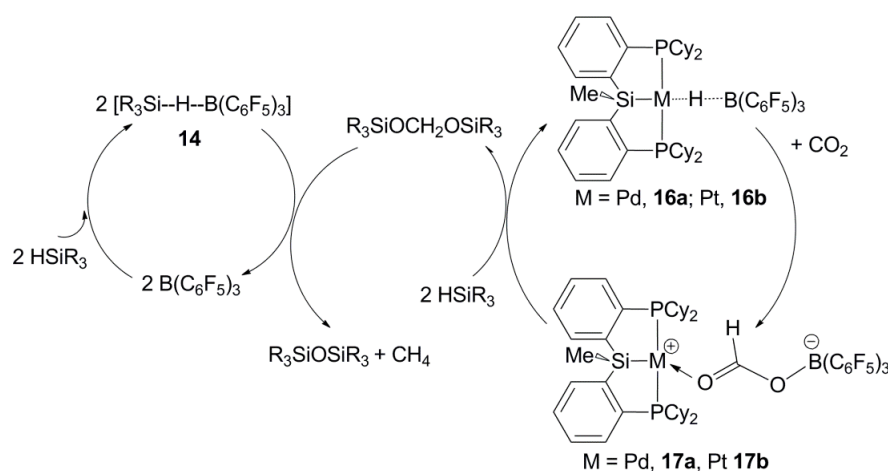
<sup>19</sup> Erker, G. *Dalton Trans.*, **2005**, 1883-1890.

<sup>20</sup> Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527-538.

<sup>21</sup> Ver por ejemplo Piers, W. E.; Marwitz, A. J. V.; Mercier, L. G. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12252-12262 y referencias citadas en este trabajo.



reductores<sup>22</sup> y las especies de paladio y platino [(Cy-PSIP)M--H-B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>] (M = Pd, **16a**; Pt, **16b**) que catalizan la reducción de CO<sub>2</sub> a metano empleando HSiMe<sub>2</sub>Ph como agente reductor (Esquema 9).<sup>23</sup> La reacción de las especies **16** con CO<sub>2</sub> da lugar a la formación del correspondiente formatoborato **17** que reacciona con dos equivalentes de HSiR<sub>3</sub> para generar el correspondiente bis(silil éter) que, por reacciones sucesivas con **14**, da lugar a la formación de metano junto al correspondiente siloxano (Esquema 9). La actividad de estos sistemas catalíticos es comparable a la de los catalizadores de iridio con ligandos *pincer* publicados por Brookhart.<sup>10c</sup>



Esquema 9

Recientemente, el grupo de Berke ha desarrollado un sistema catalítico formado por el complejo de renio [ReHBr(NO)(P<sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (**18**) y B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> que ha demostrado ser activo en la hidrosililación catalítica de CO<sub>2</sub> con HSiEt<sub>3</sub> para generar Et<sub>3</sub>SiOCH<sub>2</sub>OSiEt<sub>3</sub> en un 89% de rendimiento junto a trazas de CH<sub>3</sub>OSiEt<sub>3</sub> y Et<sub>3</sub>SiOCH<sub>2</sub>OSiEt<sub>3</sub>. Los autores de este trabajo introducen la idea de que los hidruros de metales de transición pueden ser considerados como "isolobales" con el par de electrones libres de una base de Lewis (Figura 1). Sus resultados demuestran que los enlaces Re-H pueden actuar como una base de Lewis, en el sistema Re-H/B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, para activar y reducir CO<sub>2</sub>.<sup>24</sup>

<sup>22</sup> Berkerfeld, A.; Piers, W. E.; Parvez, M.; Castro, L.; Maron, L.; Eisenstein, O. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2152–2162.

<sup>23</sup> Mitton, S. J.; Turculet, L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15258–15262.

<sup>24</sup> Jiang, Y.; Blacque, O.; Fox, T.; Berke, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7751–7760.

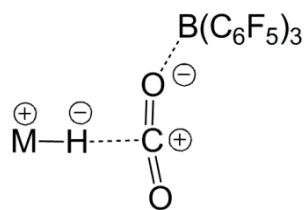


Figura 1. Representación de la interacción metal-hidruro con CO<sub>2</sub>.

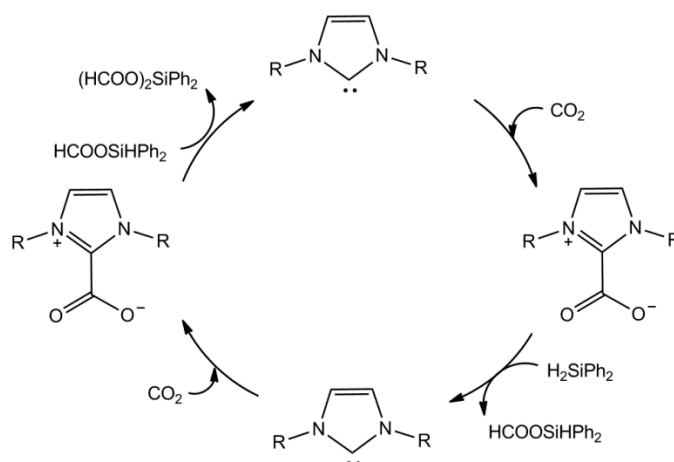
Los ejemplos anteriores incluyen reacciones que implican la participación del ácido de Lewis B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>. En relación con este tipo de reacciones, es interesante destacar que recientemente se ha publicado un ejemplo en el que un fuerte ácido de Lewis, como es [Et<sub>2</sub>Al]<sup>+</sup>, cataliza la reducción del CO<sub>2</sub> con HSiEt<sub>3</sub> en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> a 80 °C para generar CH<sub>4</sub> (70%) y C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>CH<sub>3</sub> (26%).<sup>25</sup>

### 2.3. Procesos de reducción de CO<sub>2</sub> con hidrosilanos catalizados por compuestos orgánicos.

En la sección anterior se han descrito algunos ejemplos en los que los reactivos con un fuerte carácter electrofílico, tales como ácidos de Lewis, catalizan la hidrosililación de CO<sub>2</sub>. En contraste, esta sección incluye ejemplos de procesos de hidrosililación de CO<sub>2</sub> en los que el papel de catalizador activo es jugado por una base de Lewis.

El primer ejemplo de reducción de CO<sub>2</sub> catalizado por una base de Lewis, tipo carbeno *N*-heterocíclico, fue publicado en 2009 por Riduan, Zhang y Ying (Esquema 10).<sup>9b</sup> Los autores de este trabajo describen que el tratamiento de una disolución de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio carboxilato (IMes-CO<sub>2</sub>) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) con exceso de H<sub>2</sub>SiPh<sub>2</sub> en atmósfera de CO<sub>2</sub> (1 bar, 298 K) conduce, al cabo de 24h, a la formación de (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>SiPh<sub>2</sub> y [(CH<sub>3</sub>O)SiPh<sub>2</sub>O]<sub>n</sub> junto con trazas de Ph<sub>2</sub>HSiOCH<sub>2</sub>OSiHPh<sub>2</sub>. La hidrólisis de los productos de reducción de CO<sub>2</sub> con NaOH (ac) permite la obtención de metanol con un 90% de rendimiento con respecto al silano de partida.<sup>10c</sup>

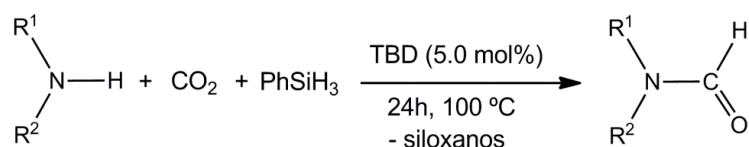
<sup>25</sup> Khandelwal, M.; Wehmschulte, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7323–7326.



Esquema 10

Este tipo de organocatalizadores son relativamente activos, lo que queda reflejado en los valores obtenidos para los parámetros TON y TOF que son 1840 y  $25 \text{ h}^{-1}$ , respectivamente. Sin embargo, son considerablemente menos activos que los sistemas basados en especies de cobre con ligandos fosfina que alcanzan valores TON y TOF de 8.100 y  $1.350 \text{ h}^{-1}$ , respectivamente.<sup>26</sup>

Otros nucleófilos fuertes como son bases nitrogenadas también han demostrado ser catalizadores eficaces en la hidrosililación de  $\text{CO}_2$ . Por ejemplo, la base de Lewis 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (TBD) cataliza la reducción de  $\text{CO}_2$  a formamidas utilizando una amplio espectro de aminas y  $\text{H}_3\text{SiPh}$  (Esquema 11).<sup>27</sup>



Esquema 11

<sup>26</sup> Riduan, S. N.; Ying, J. Y.; Zhang, Y. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1490-1496.

<sup>27</sup> a) Jacquet, O.; Das Neves Gomes, C.; Ephritikhine, M.; Cantat, T. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 117-120.  
 b) Das Neves Gomes, C.; Jacquet, O.; Villiers, C.; Thuéry, P.; Ephritikhine, M.; Cantat, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 187-190. c) Jacquet, O.; Das Neves Gomes, C.; Ephritikhine, M.; Cantat, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2934-2937.

### 3. Síntesis selectiva de silil formiatos mediante reducción de CO<sub>2</sub> con hidrosilanos catalizada por complejos de iridio(III) con el ligando NSiN.

La hidrosililación catalítica de moléculas insaturadas catalizada por complejos de metales de transición es una de las aplicaciones más importantes de la Química Organometálica. Esta reacción, como su propio nombre nos adelanta, consiste en la ruptura del enlace Si-H presente en un hidrosilano y la adición del átomo de hidrógeno y del fragmento sililo resultantes a cada uno de los dos extremos de un enlace múltiple.<sup>28</sup> La hidrosililación de cetonas y aldehídos catalizada por especies de rodio e iridio es un proceso bien conocido, sin embargo aún quedan muchos puntos por aclarar en lo referente al mecanismo de este tipo de reacciones.<sup>29</sup> Un caso particular, que ya fue comentado en la introducción de este trabajo, es la reacción de hidrosililación de CO<sub>2</sub> para dar lugar a la formación de silil formiatos (Esquema 1). En este apartado resumimos brevemente los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en este campo empleando el nuevo precursor catalítico **1** (Esquema 3).

#### 3.1. Estudio mediante espectroscopia de RMN de la reacción de CO<sub>2</sub> con hidrosilanos en presencia de cantidades catalíticas del compuesto **1**.

El estudio de la reacción de CO<sub>2</sub> (1 bar) con Et<sub>3</sub>SiH en presencia de **1** (10 mol %) en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 298 K indica que como primer producto de reacción se forma el derivado Et<sub>3</sub>SiOCHO identificado fácilmente por la resonancia característica del protón del grupo formiato OCHO que aparece a  $\delta$  8.12 ppm. Al cabo de una hora de reacción se observa la aparición de una nueva resonancia a  $\delta$  5.05 ppm correspondiente a los protones OCH<sub>2</sub>O del derivado Et<sub>3</sub>SiOCH<sub>2</sub>OSiEt<sub>3</sub>. Entre las 15 y 20 horas de reacción observamos que la concentración de silil formiato permanece constante ( $\approx$  15 %) mientras que se observa un aumento paulatino de la concentración de bis(silil éter) de 8.0 mol % a 13 mol %. Cuando todo el Et<sub>3</sub>SiH se ha consumido (4 días) se observa que el bis(silil éter) es el producto mayoritario de la reacción junto con trazas ( $\approx$  5 %) del correspondiente silil formiato.

---

<sup>28</sup> a) Roy, A. K. *Adv. Organomet. Chem.* **2007**, *55*, 1 – 59. b) Marciniak, B.; Maciejewski, K. H.; Pietraszuk, C.; Pawluc, P. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances* (Ed: B. Marciniak), Springer, London, **2008**.

<sup>29</sup> a) Schneider, N.; Finger, M.; Haferkemper, C.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Hofmann, P.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11515-11529. b) Imao, D.; Hayama, M.; Ishikawa, K.; Ohta, T.; Ito, Y. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 366-367. c) Zheng, G. Z.; Chan, T. H. *Organometallics* **1995**, *14*, 70-79. d) Ojima, I.; Kogure, T.; Kumagai, M.; Horiuchi, S.; Nakatsugawa, K. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *94*, 449-461.



La reacción de CO<sub>2</sub> (1 bar) con Me<sub>2</sub>PhSiH en presencia de **1** (10 mol %) en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 298 K conduce en primer lugar a la formación del derivado Me<sub>2</sub>PhSiOCHO, identificado por la resonancia característica del protón del grupo formiato OCHO, que esta vez aparece a δ 8.14 ppm. Al cabo de quince minutos, empieza a observarse la resonancia correspondiente a los protones del grupo OCH<sub>2</sub>O del bis(silil éter) Me<sub>2</sub>PhSiOCH<sub>2</sub>OSiMe<sub>2</sub>Ph (δ 5.09 ppm). Por último, alrededor de 45 minutos desde el comienzo de la reacción, se observa la aparición de un singlete correspondiente a δ 3.47 ppm correspondiente a los protones del grupo metoxi de CH<sub>3</sub>OSiMe<sub>2</sub>Ph. A las ocho horas del comienzo de la reacción se observa que todo el silano se ha consumido siendo los porcentajes en mol % de silil formiato, bis(silil éter) y metoxisilano 1.0 %, 22 % y 18 %, respectivamente.

La reacción de CO<sub>2</sub> (1 bar) con Ph<sub>2</sub>MeSiH o Ph<sub>3</sub>SiH en presencia de **1** (10 mol %) en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es muy lenta. Al cabo de tres días apenas se observa la formación de trazas de silil formiato y bis(silil éter) en la reacción con Ph<sub>2</sub>MeSiH y trazas del correspondiente silil formiato cuando se emplea Ph<sub>3</sub>SiH como agente reductor.

Es interesante señalar que la reacción de (Me<sub>3</sub>SiO)<sub>2</sub>MeSiH con CO<sub>2</sub> (1 bar) en presencia de **1** (10 mol %) en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 298 K conduce de forma selectiva a la formación del correspondiente silil formiato, (Me<sub>3</sub>SiO)<sub>2</sub>MeSiOCHO, que al cabo de tres días es el producto mayoritario de la reacción (> 99 % de conversión).

### **3.2. Síntesis de (Me<sub>3</sub>SiO)<sub>2</sub>MeSiOCHO en escala de gramos mediante reducción catalítica de CO<sub>2</sub> con (Me<sub>3</sub>SiO)<sub>2</sub>MeSiH.**

Los resultados de los estudios de la actividad catalítica de **1** en procesos de hidrosililación de CO<sub>2</sub> descritos en el apartado anterior indican que mediante el empleo del silano adecuado el complejo **1** puede catalizar la reducción selectiva de CO<sub>2</sub> a silil formiato en condiciones suaves. Los resultados de los experimentos realizados en tubo de RMN son reproducibles cuando se realiza esta reacción en escala de gramos en un reactor de presión tipo *Fisher Porter*.

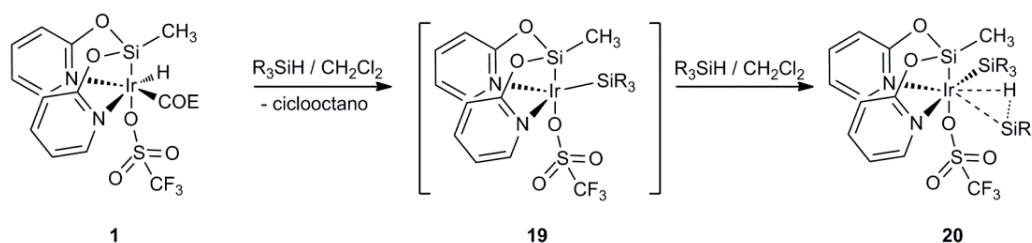
El tratamiento de HMTS con CO<sub>2</sub> (3-8 bar, 298 K) en presencia de una cantidad catalítica de **1** (1.0 mol %) permite obtener cuantitativamente al cabo de 6 días (3 días cuando se aumenta la concentración de **1** a 10 mol %) el silil formiato (Me<sub>3</sub>SiO)<sub>2</sub>MeSiOCHO que se aisló como un aceite amarillo con un rendimiento del

90% después de la purificación. El nuevo compuesto ha sido caracterizado mediante espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ .<sup>6</sup>

Asimismo, el tratamiento de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  con  $\text{CO}_2$  (3-8 bar, 298 K) en presencia de una cantidad catalítica de **1** (1.0 mol %) en las mismas condiciones conduce a la formación de un aceite amarillo que se caracterizó mediante espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  como una mezcla en proporción 40/60 de  $\text{Et}_3\text{SiOCHO}$  y  $\text{Et}_3\text{SiOCH}_2\text{OSiEt}_3$ .<sup>30</sup>

### 3.3. Propuesta de mecanismo de reacción.

Con el objetivo de obtener información sobre el mecanismo de reacción se realizaron cálculos teóricos a nivel DFT. De acuerdo con los resultados experimentales<sup>6,31</sup> es razonable proponer que el ciclo catalítico comienza por la coordinación de silano a la especie activa **19**, generada *in situ* por reacción del precursor **1** con un equivalente de silano (Esquema 12), dando lugar a la formación del intermedio **20**.<sup>31</sup> La estructura optimizada del complejo **20** muestra que la distancia de enlace Si-H es 1.872 Å, que corresponde a lo que cabría esperar para una interacción de tipo  $\text{Ir}-\eta^2\text{-(Si-H)}$ .<sup>32</sup>



Esquema 12

La Figura 2 representa el perfil energético de la ruta más favorable que hemos encontrado para explicar la reacción del complejo **20** con  $\text{CO}_2$ . Un primer paso, implica la interacción del ligando triflato con una molécula de silano mediante el estado de transición **TS-1** (Figura 2). La transferencia del grupo sililo del fragmento  $\text{Ir}-\eta^2\text{-(Si-H)}$  a uno de los oxígenos terminales del ligando triflato y la formación de un enlace Ir-H da lugar a la formación del intermedio **21**. La energía de activación observada para este

<sup>30</sup> Fernández-Alvarez F.J. manuscrito en preparación

<sup>31</sup> Garcés, K.; Fernández-Alvarez, F. J.; Polo, V.; Lalrempuia, R., Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A.

*ChemCatChem*, **2014** submitted.

<sup>32</sup> Lin, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 239-245.

proceso es de  $18.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ . En un siguiente paso, se produce la activación de la molécula de  $\text{CO}_2$  mediante un mecanismo de esfera externa. Habiéndose encontrado para este paso un estado de transición, **TS-2**, que explica la transferencia del ligando hidruro coordinado al metal y del fragmento sililo enlazado al triflato a los átomos de carbono y oxígeno de la molécula de  $\text{CO}_2$  de modo concertado a través de un ciclo de ocho miembros (véase la Figura 2). La energía de activación de este proceso es de  $16.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Este paso puede ser descrito como una doble transferencia a partir del fragmento H-Ir-triflato-SiMe<sub>3</sub> presente en el estado de transición **TS-2** al de dióxido de carbono resultando en la formación del complejo **22** a partir del cual, por reacción con una molécula de silano, se puede liberar el silil formiato regenerándose la especie activa **20**.

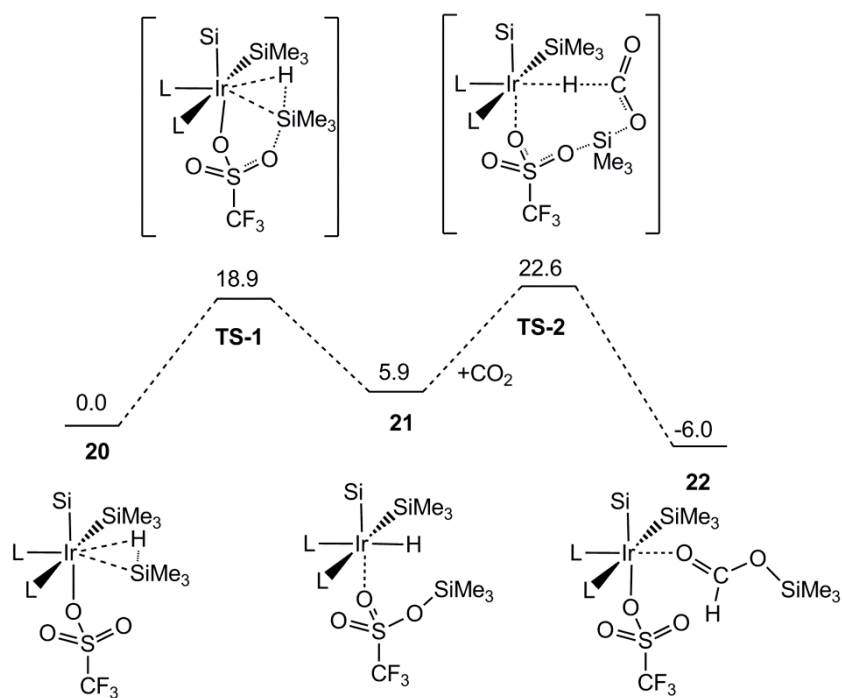


Figura 2. Perfil energético de la reacción de **20** con  $\text{CO}_2$ . Energía relativa en  $\text{kcal mol}^{-1}$ .

#### 4. Conclusiones

La hidrosililación catalítica de  $\text{CO}_2$  es un proceso químico termodinámicamente favorecido que podría ser potencialmente aplicado en transformaciones a gran escala. Los primeros ejemplos de sistemas catalíticos estudiados empleaban como catalizadores

complejos rutenio e iridio, actualmente, se conocen ejemplos de otros catalizadores efectivos en procesos de hidrosililación de  $\text{CO}_2$ , incluyendo especies de metales de transición que actúan solas o en colaboración con  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ , así como organocatalizadores. Hasta el momento, los sistemas catalíticos más eficaces son aquellos que emplean complejos de cobre(I) como catalizadores.

De acuerdo con los ejemplos ilustrados en esta revisión los diferentes tipos de sistemas catalíticos conocidos hasta la fecha se pueden clasificar en tres categorías generales i) complejos de metales de los últimos grupos de transición, ii) sistemas que implican el uso de ácidos de Lewis, comúnmente  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  y iii) catalizadores orgánicos. La primera categoría ha sido la más estudiada siendo los catalizadores basados en complejos de cobre(I) con ligandos tipo fosfano los más activos hasta el momento. En cualquier caso, el reciente descubrimiento de organocatalizadores activos parece ser bastante prometedor.

Los sistemas catalíticos incluidos en la primera categoría se fundamentan en complejos de metales de los últimos grupos de transición con ligandos de gran carácter dador como son tipo fosfano, bases nitrogenadas o carbenos *N*-heterocíclicos. En este grupo de catalizadores, como regla general, la especie activa contiene un enlace metal-hidruro que actúa como base de Lewis interaccionando con el átomo de carbono de la molécula de  $\text{CO}_2$ . Los mecanismos, propuestos para este tipo de procesos son bien de esfera externa o interna, aunque el primer caso, parece ser el predominante. Por ejemplo, en el caso de complejos de iridio los mecanismos son de esfera externa mientras que los catalizadores de cobre preferentemente siguen mecanismos de esfera interna. Vale la pena señalar que el uso de ligandos con fuerte carácter dador, incrementa el carácter nucleófilo del ligando hidruro, facilitando el proceso de activación de  $\text{CO}_2$ .

La segunda categoría incluye ejemplos de reacciones en las que pares iónicos, o bien, complejos de Zr, Sc, Pd, Pt o Re actúan junto con un ácido de Lewis tal como  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ , como catalizadores eficaces en procesos de hidrosililación  $\text{CO}_2$ . Sorprendentemente,  $[\text{AlEt}_2]^+$ , un fuerte ácido de Lewis, cataliza por sí solo la hidrosililación de  $\text{CO}_2$  con  $\text{HSiEt}_3$ .

Curiosamente, no sólo ácidos de Lewis, sino también bases de Lewis tales como carbenos tiene un gran potencial como organocatalizadores para la reducción catalítica de CO<sub>2</sub> con hidrosilanos.

En resumen, podemos concluir que la hidrosililación CO<sub>2</sub> es una reacción prometedora y potencialmente aplicable para la reducción de CO<sub>2</sub> a escala industrial. En cualquier caso, el producto inicial de reacción, silil formiato, es interesante en sí mismo o como intermedio hacia la preparación de otras sustancias orgánicas de mayor valor económico como son el ácido fórmico, CH<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH y formamidas. Los resultados resumidos en este trabajo son alentadores y muestran que este tipo de reacciones catalíticas tienen un gran potencial. Los futuros avances en este campo de investigación permitirán una mejor comprensión de los mecanismos de hidrosililación de CO<sub>2</sub> y por tanto el desarrollo de sistemas catalíticos más eficientes.

## **5. Agradecimientos**

Quisiera expresar mi agradecimiento a los Profesores Luis Oro y Jesús Pérez Torrente por su apoyo constante. Al doctor Víctor Polo por la realización de los estudios teóricos. A los doctores Ralte Lalrempuia y Karin Garcés por la realización de parte del trabajo experimental aquí presentado. Al doctor Manuel Iglesias por su colaboración en el diseño del ligando. Y finalmente a todos los miembros del grupo de investigación “*Catálisis Homogénea por Compuestos Organometálicos*” de la Universidad de Zaragoza-CSIC.

Asimismo agradezco el apoyo financiero recibido del MINECO/FEDER (proyectos CONSOLIDER INGENIO-2010 MULTICAT CSD2009-00050 y CTQ2011-27593) y de la DGA/FSE (grupo E07).



## El suicidio celular: La muerte necesaria para la vida

Santos A. Susín

Directeur de Recherche au CNRS

Responsable del equipo “*Cell Death and Drug Resistance in Lymphoproliferative Disorders*”

Centre de Recherche des Cordeliers. París (Francia)

*Premio a la Investigación de la Academia 2013. Sección de Naturales*

### 1 Introducción

Cada uno de nosotros nacemos de una célula, resultado de la fusión de un óvulo y un espermatozoide. A partir de esta célula inicial nos transformamos progresivamente en una nebulosa de miles de millones de células cuya interacción engendrará nuestro cuerpo. Es por esto que toda cuestión sobre nuestra vida y nuestra muerte abre un interrogante sobre los mecanismos que determinan la vida y la muerte de nuestras células.

Pasado el estado embrionario de blástula, la muerte es necesaria para el desarrollo de las etapas que permitirán la diferenciación de las familias celulares que constituirán nuestro cuerpo de adulto. La muerte dibuja también nuestra forma interna y externa, la de nuestros brazos y piernas, y la que eliminará el tejido que une nuestros dedos permitiendo su individualización. La muerte hace desaparecer los bocetos de órganos genitales del sexo opuesto, inicialmente presentes en nuestro cuerpo, y juega también un papel crucial en los fenómenos epigenéticos de auto-organización que permitirán el desarrollo correcto de nuestros dos órganos más complejos, el cerebro y el sistema inmune, soportes de nuestra memoria y de nuestra identidad.

A lo largo de un siglo y medio de investigación se ha ido construyendo la noción contraintuitiva de que nuestras células poseen el poder de autodestruirse por un mecanismo llamado suicidio celular o muerte celular programada. Este proceso de autodestrucción está representado por varias vías moleculares, la más conocida de ellas se denomina apoptosis. El trabajo desarrollado por numerosos grupos de investigación desde los años 70

del siglo pasado nos muestra que el destino de cada célula dependerá de la naturaleza de las interacciones que tendrá con las células de su entorno. Así, cada célula recibe en todo momento señales que le indicarán si tiene que morir o puede seguir viviendo. De esta interdependencia absoluta dependerá nuestra existencia como individuo. La muerte celular programada es, por tanto, un proceso fisiológico esencial en los eucariotas superiores (levaduras, plantas, mohos, nematodos, insectos y vertebrados).

¿De qué naturaleza es el programa que permite a las células autodestruirse? ¿Cuáles son los actores responsables de las modificaciones que conlleva la muerte celular? ¿Podemos controlar la vida y la muerte de nuestras propias células? La respuesta a estas preguntas, que en definitiva son la búsqueda de la regulación de nuestra vida y nuestra muerte, ha ocupado gran parte de mi carrera científica.

## **2 En la salud y en la enfermedad**

Desde que nacemos nuestro cuerpo de niño y de adulto es como un Ave Fénix que renace segundo a segundo. En realidad, el sentimiento que tenemos de perennidad corresponde a una ilusión puesto que cada día decenas de millones de nuestras células se autodestruyen y son reemplazadas por células nuevas (se calcula que al menos 108 células mueren cada día). En realidad, cada segundo de nuestra vida estamos muriendo y renaciendo. Podríamos decir que la imagen de la muerte que surge de la nada para eliminar con su guadaña al individuo es, al contrario, un escultor que permite la emergencia del individuo y el desarrollo de su complejidad.

Tal es la importancia del suicidio celular que fallos en los mecanismos que lo regulan están relacionados con patologías como la isquemia cerebral, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington), cardiovasculares, autoinmunes (lupus eritematoso, artritis reumatoide, diabetes tipo I), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y el cáncer. En muchas de estas enfermedades, la desaparición anormal de células resulta de una activación inapropiada de la autodestrucción. Modelos animales que reproducen estas patologías o tratamientos con inhibidores de la autodestrucción han resultado eficaces bloqueando el desarrollo de una determinada enfermedad. Estas estrategias, aunque poseen un gran potencial médico, no están exentas de riesgo, puesto que podrían favorecer la aparición de otras enfermedades como el cáncer, que se desarrolla en parte por la incapacidad de las células a activar su programa de suicidio.

Aunque no conducen a una modificación espectacular del número de células, las enfermedades infecciosas nos han revelado la fascinante complejidad del juego de vida y muerte que han librado los microbios y los seres vivos a los que infectan. El suicidio de la célula en respuesta a una infección es una de estrategia de defensa ancestral y muy utilizada.



Numerosas plantas utilizan la estrategia denominada de “tierra quemada” en respuesta a las infecciones. Esta respuesta está caracterizada por reacciones de hipersensibilidad que implican fenómenos de autodestrucción localizados y genéticamente controlados. En los insectos, esta misma estrategia se reveló por el descubrimiento de que la capacidad que los baculovirus tienen para propagarse depende de la presencia de dos proteínas virales, p35 e IAP, que bloquean la autodestrucción en respuesta no sólo a la infección sino también a los ataques del sistema inmune. De hecho, ciertos virus, bacterias y parásitos poseen la capacidad de provocar la autodestrucción de las células del sistema inmune que les amenaza. Podemos decir que el control de la vida y de la muerte está en el centro de los combates que determinan en nuestro cuerpo la persistencia o la eliminación de microbios y el desarrollo o no de enfermedades infecciosas.

### 3 Un poco de historia

En 1972, Kerr, Wyllie y Currie definen la necrosis como la muerte celular violenta y/o accidental generada por un estímulo externo que provoca la desorganización rápida e incontrolada de la homeostasis celular (golpes, quemaduras, etc). Por oposición, estos mismos autores definirán con el termino apoptosis (derivado del griego caída natural de las hojas en otoño) un proceso de autodestrucción celular altamente regulado y con características morfológicas bien definidas. Como la mitosis y la diferenciación, estos autores convertirán a la apoptosis en una de las grandes funciones celulares.

Al definir la primera forma de suicidio celular, Kerr, Wyllie y Currie hacían referencia a células que presentaban, respecto a células normales, una condensación anormal de la cromatina, la fragmentación del ADN, burbujas en la membrana plasmática (zeiosis) y una disminución en el volumen celular. Posteriormente, se demostró que tanto las células normales como las patológicas, activaban un programa de suicidio intrínseco en determinadas circunstancias y que la morfología descrita por Kerr y colaboradores correspondía a células que estaban muriendo y habían activado dicho programa. Las primeras características bioquímicas que se describieron en las células apoptóticas fueron la fragmentación internucleosomal de la cromatina en fragmentos regulares de 180 pares de bases y la translocación del lípido fosfatidilserina de la cara interna a la cara externa de la membrana plasmática. Pronto se averiguó también que las células muertas mediante apoptosis son eliminadas por macrófagos tisulares, antes de que se produzcan pérdidas del contenido intracelular que podrían dañar a otras células o provocar una inflamación del tejido. Por este motivo, habitualmente el número de células apoptóticas que se pueden detectar *in vivo* es muy reducido, aun en situaciones en las que se producen en gran número, como durante el desarrollo del sistema nervioso o la eliminación de linfocitos después de una

infección.

Hoy sabemos que la apoptosis, que se define actualmente como muerte celular “clásica” o dependiente de caspasas (una familia de proteasas específica de esta forma de suicidio -ver capítulo 5 de esta síntesis-) no es el único programa de autodestrucción que poseen las células. Numerosas vías, llamadas alternativas, atípicas o independientes de caspasas, han sido identificadas a lo largo de estos últimos años. La célula seleccionará en un momento y en una situación particular (estadio de desarrollo, tejido, tipo celular, estímulo externo, etc.) la vía molecular por la cual se autodestruirá. ¿Por qué la célula selecciona una u otra forma de morir? Aún no hay respuesta a esta pregunta. Sin embargo, hemos descifrado tanto los mecanismos moleculares que caracterizan la apoptosis mediada por las caspasas, como una gran parte de los mecanismos que regulan estas rutas alternativas de suicidio celular, algunas de ellas tan relevantes para la fisiología humana que han merecido un “nombre propio”: anoikis, pyroptosis, necroptosis, entosis, catástrofe mitótica, cornificación, ferroptosis o netosis.

Tal es la complejidad de formas de suicidio que existen en la célula que, para simplificar, los investigadores en este campo hablamos de muerte celular programada caspasa-dependiente o caspasa-independiente (según las caspasas intervengan o no en el proceso de autodestrucción celular). En todo caso, la variedad de formas de suicidarse que la célula ha desarrollado a lo largo de la evolución nos confirma la complejidad y la importancia que tiene este proceso en el delicado equilibrio de la vida.

#### **4 Del nematodo al hombre, no tan diferentes a la hora de morir . . .**

Uno de los hitos fundamentales en el estudio del suicidio celular fue la identificación de la función de los genes que regulan el proceso en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. John Sulston, Sydney Brenner y Robert Horvitz recibieron el Premio Nobel de medicina en el año 2002 por demostrar que la vida y la muerte de cada una de las células del embrión de este gusano depende de la actividad de 4 genes: *egl-1*, *ced-3*, *ced-4* y *ced-9* (del inglés *cell death*). La proteína Ced-3 es a la vez ejecutor y responsable del fenotipo de la célula moribunda. Ced-3 es una proteasa a cisteína, similar a las caspasas, sintetizada por la célula en forma de precursor inactivo. Ced-4 es un activador que se une a Ced-3 para generar la caspasa activa. Ced-9 es un protector que se fija a Ced-4 y le impide activar Ced-3. Finalmente, Egl-1 es un antagonista de Ced-9 que se fija a él y neutraliza su efecto protector, permitiendo a la vez que Ced-4 active Ced-3 y provoque la muerte de la célula. Homólogos de estos 4 genes se han encontrado desde la mosca drosófila, al ratón y al ser humano. En el hombre se han identificado una veintena de homólogos del protector Ced-9 y de su antagonista Egl-1 (la familia Bcl-2/Bax), una quincena de homólogos del

ejecutor Ced-3 (la familia de las caspasas) y un homólogo del activador Ced-4 (llamado Apaf-1 -Apoptotic Protease Activating Factor 1-). La persistencia de estas proteínas a lo largo de la evolución muestra una vez más la relevancia fisiológica del suicidio celular.

El hallazgo de los actores que gobiernan la muerte celular programada ha permitido estudiar los mecanismos moleculares implicados en este proceso. Se sabe actualmente que el suicidio celular utiliza varias vías intracelulares que se diferencian esencialmente en las etapas iniciales, de “inducción”, y se interconectan en la fase final, de “ejecución”. Por ejemplo, la llamada ruta de los “receptores mortales”, también denominada “ruta extrínseca”, se inicia cuando un mensajero extracelular se une a un receptor específico de la membrana plasmática. Los principales mensajeros de esta ruta son las proteínas Factor de Necrosis Tumoral (TNF), ligando de Fas (FasL) y ligando de Apo2 (Apo2L), también conocido como TRAIL. La unión de estas proteínas a sus receptores celulares desencadena la cascada de activación de las caspasas y la muerte de la célula. Por otro lado, en respuesta a agentes externos, tales como compuestos citotóxicos o radiaciones nocivas para la célula, se inicia la denominada “ruta mitocondrial” o “intrínseca”. El daño producido por estos agentes desencadena diversas señales intracelulares que llegan a la mitocondria y causan la caída del potencial de membrana mitocondrial y la liberación de proteínas proapoptóticas que provocará la muerte de la célula. La ruta “mitocondrial” en sus etapas iniciales está regulada por las proteínas de la familia Bcl-2 y puede ser caspasa-dependiente o caspasa-independiente.

## **5 Las caspasas, la familia BCL-2 y la mitocondria: principales reguladores del suicidio regular**

### *5.1 Las caspasas*

En 1993 se clonó y secuenció ced-3, un gen esencial en la muerte celular programada que se produce durante el desarrollo del nemátodo *Caenorhabditis elegans*, encontrándose que codificaba una proteína con similitud a ICE, proteasa descrita previamente en vertebrados. La caracterización de CPP32 (caspasa 3), proteasa homóloga de ICE, como el ejecutor apoptótico por excelencia en vertebrados superiores confirmó definitivamente la relevancia de esta familia de proteasas en el proceso de suicidio celular.

La palabra caspasa proviene de cisteín proteasa con especificidad de corte en aspártico y fue adoptada por convenio en 1996. Hasta el momento se han identificado 14 caspasas en mamíferos con ortólogos en especies como *Caenorhabditis elegans* o *Drosophila melanogaster*. Al menos 8 de las 14 caspasas identificadas están implicadas en la muerte celular y todas presentan características comunes en cuanto a secuencia de aminoácidos, estructura y especificidad por el sustrato. Las caspasas son sintetizadas como proenzimas

(zimógenos) que contienen tres dominios: el prodominio amino-terminal, la subunidad grande y la subunidad pequeña carboxilo-terminal. La subunidad grande contiene la cisteína del centro activo del enzima. Las caspasas se activan por proteólisis en dos etapas. La primera divide la cadena en las subunidades grande ( 20 kDa) y pequeña ( 10 kDa) y en el segundo corte se elimina el prodominio amino-terminal. La caspasa activa consiste en un complejo formado por dos subunidades grandes y dos pequeñas, conteniendo por tanto dos sitios activos de catálisis.

Las caspasas 3, 6 y 7, denominadas caspasas “ejecutoras”, dan lugar mediante el corte de distintos sustratos celulares a las alteraciones morfológicas y bioquímicas que caracterizan la apoptosis dependiente de caspasas. Por ejemplo, la fragmentación del DNA en fragmentos oligonucleosomales es debida a la activación de la nucleasa CAD (Caspase Activated DNase) al cortar la caspasa-3 la proteína que la retiene en el citosol, su inhibidor ICAD. Las caspasas ejecutoras también rompen e inactivan proteínas implicadas en la reparación del ADN, como PARP y DNA-PK, las láminas nucleares y proteínas del citoesqueleto, como la fodrina o la plectina, contribuyendo de esta manera a la aparición del fenotipo apoptótico. La externalización de la fosfatidilserina es generalmente dependiente de caspasas, aunque, en algunos tipos celulares, parece ser independiente de estas proteasas.

La actividad enzimática de las caspasas está regulada a su vez por la familia de los IAPs (Inhibitor of Apoptosis Protein), que fueron identificados en primer lugar en baculovirus por su habilidad para impedir la apoptosis de la célula anfitriona. Se han identificado 8 IAPs en mamíferos, entre los que se encuentran XIAP, c-IAP1, c-IAP2, ML-IAP y la survivina. Los IAPs son inhibidores directos de caspasas y en concreto XIAP, c-IAP1 y c-IAP2, inhiben las caspasas 3, 7 y 9, pero no tienen capacidad de bloquear las caspasas 1, 6, 8 y 10. Otros dos inhibidores fisiológicos de caspasas son las proteínas p35 y CrmA (Cytokine Response Modifier A). p35 es también una proteína de origen baculoviral que inactiva las caspases uniéndose de forma covalente a la Cys del centro activo del enzima. CrmA es una serpina del virus de la viruela que inhibe específicamente las caspasas 1 y 8.

## 5.2 *La familia Bcl-2*

Bcl-2 (B-Cell Lymphoma 2 gene) fue descrito como un proto-oncogen resultado de la translocación cromosómica t(14;18)(q32;q21), que aparece en el linfoma folicular de células B y que yuxtapone el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14, con el gen bcl-2 en el cromosoma 18. La cadena pesada de las inmunoglobulinas posee promotores muy potentes y ello conduce a la sobre-expresión de Bcl-2 en los tumores que presentan esta translocación cromosómica.

La superfamilia Bcl-2 está formada por proteínas homólogas a Bcl-2 e incluye proteínas antiapoptóticas (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1) y proapoptóticas (Bax, Bak, Bid, Bik, Bim, Hrk, Puma, Noxa). Las proteínas proapoptóticas de la familia Bcl-2 pueden a su vez clasificarse en dos grupos. El primero de ellos lo integran aquellas proteínas que presentan en su secuencia los dominios de homología BH1, BH2 y BH3, como Bax, Bak y Bok/Mtd. El segundo grupo, llamado frecuentemente “BH3-only”, incluye a todas aquellas proteínas de la familia que contienen únicamente el dominio de homología BH3. En mamíferos, se han identificado 10 proteínas pertenecientes a esta subfamilia (Bad, Bid, Bik/Nbk, Bim, Blk, Hrk, Noxa, Bnip3, Puma y Bmf).

Las proteínas de la familia Bcl-2 participan principalmente en la regulación de la salida de proteínas proapoptóticas de la mitocondria hacia el citoplasma y el núcleo. Los miembros antiapoptóticos de la familia inhiben la liberación de proteínas de la mitocondria, mientras que las proteínas proapoptóticas la favorecen. El mecanismo por el que los miembros de la familia Bcl-2 actúan todavía no se conoce con exactitud. Se han publicado numerosos trabajos en los que se demuestra que la translocación de Bax, Bid o Bim del citosol a la mitocondria favorece la permeabilización de la membrana externa de este organelo celular. Asimismo, en el caso de Bax y Bak, se ha descrito que durante la fase de inducción se produce un cambio de conformación que provoca la oligomerización de estas proteínas en la mitocondria. Dicho cambio favorecerá la inserción de determinadas regiones de la proteína en la membrana externa mitocondrial y la formación de poros a través de la misma. Por estos poros saldrán las proteínas proapoptóticas de la mitocondria hacia el citoplasma. La inactivación genética simultánea de los genes de Bax y Bak, pero no su inactivación individual, bloquea la muerte celular en muchos tejidos, lo que demuestra la relevancia de estas dos proteínas en el suicidio celular.

Finalmente, una gran cantidad de estudios han demostrado un papel esencial de las proteínas “BH3-only” en el cambio de conformación y oligomerización de los miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2. Los datos publicados parecen indicar que existen dos subgrupos dentro de las “BH3-only” según su participación en la activación de Bax y Bak. El primer grupo, en el que se incluirían las proteínas Bad, Noxa y Bik, estaría formado por aquellas proteínas cuya función es la neutralización de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 localizadas en la mitocondria (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1), lo que permite la liberación de Bax y Bak, su cambio de conformación, oligomerización e inserción en la membrana externa mitocondrial. El segundo grupo de proteínas “BH3-only”, formado por las proteínas Bid, Bim y PUMA, sería capaz de interactuar directamente con Bax y Bak para inducir su activación.

### 5.3 La mitocondria, centro vital del suicidio celular

Considerada como fuente de energía, la mitocondria se ha revelado en los últimos años como “el centro” de decisión de la vida y la muerte de la célula. Como indicaron Jacobsen y Duchon “*the discoveries of the past years dictate a new mitochondrial biology encompassed in the principle that what nourishes me, destroys me*”. Es cierto que es difícil de aceptar que el organito que proporciona a la célula la energía necesaria para vivir, juegue un papel central en la decisión de hacerla morir. El trabajo de nuestro equipo ha demostrado que la mitocondria no sólo coordina las señales que recibe la célula para su autodestrucción sino que será en este organito donde se decidirá en gran parte el futuro de la célula. Su importancia es tal que una vez que la célula toma la decisión de morir la mitocondria abrirá su “caja de Pandora” y lanzará al citosol las armas (proteínas) que provocarán la autodestrucción. Algunas de estas armas letales, como el citocromo c o AIF (Apoptosis-Inducing Factor), realizan una función vital en el transporte electrónico de la mitocondria que permite la generación de la energía de la célula, el ATP. Una vez fuera de la mitocondria, estas dos proteínas serán efectores fundamentales en el proceso de autodestrucción. Aparte del citocromo c y de AIF otras tres proteínas mitocondriales participan en distintas vías de muerte celular: Smac/Diablo, EndoG y Omi/HtrA2.

La salida de citocromo c de la mitocondria será el punto inicial de una parte muy importante de la apoptosis “clásica” caspasa-dependiente. Una vez en el citoplasma, el citocromo c se unirá a la proteína adaptadora Apaf-1 y a la procaspasa-9 (forma inactiva de la caspasa-9). La formación de este complejo multiproteico, denominado apoptosoma, permitirá la activación de la caspasa-9 por autoproteolisis. Una vez activa, la caspasa-9 desencadenará una cascada proteolítica que provocará la activación sucesiva de la caspasa-3 y de CAD. Será esta última DNAsa la que cortará el ADN nuclear en los fragmentos de 180 pares de bases que caracterizan este tipo de suicidio.

Como el citocromo c, AIF es una proteína que reside normalmente en el espacio intermembrana de la mitocondria. Esta proteína, que identifiqué durante mis primeros años en Francia gracias a un trabajo de colaboración con el Dr. Hans K. Lorenzo del Instituto Pasteur de París, es la primera proteína que se identificó en la regulación del suicidio celular independiente de caspasas.

## 6 AIF: Una proteína clave en el suicidio celular independiente de caspasas

### 6.1 La proteína

Las 2500 citas del artículo publicado en *Nature* (1999, vol. 397, pp. 441-446) en el que describimos esta proteína nos permiten decir que AIF es un factor clave en la comprensión

del suicidio celular independiente de caspasas.

AIF es una proteína con homólogos presentes en los tres principales grupos o taxones en los que se considera subdividida la diversidad de los seres vivos: arqueas (Archaea), bacterias (Bacteria) y eucariontes (Eucarya). Si la comparamos con otras proteínas implicadas en el suicidio celular, como las caspasas, AIF es el arma de destrucción más ancestral que se conoce.

El gen de AIF se localiza en el cromosoma X, se sintetiza en forma de precursor de 67 kDa y se importa en la mitocondria gracias a dos secuencias de localización mitocondrial que se sitúan en la parte N-terminal de la proteína. En la mitocondria (no olvidar que este organito tiene cuatro compartimentos: membrana externa, espacio intermembrana, membrana interna y matriz) el precursor de AIF se procesa por la acción de peptidasas matriciales en la forma madura de la proteína (62 kDa). En esta configuración, AIF se une a la membrana interna de la mitocondria (con la parte N-terminal expuesta hacia la matriz mitocondrial y la parte C-terminal hacia el espacio intermembrana). La forma madura de AIF está dividida en tres dominios estructurales: dos dominios de óxido-reducción (con los sitios de fijación del NADH y del grupo prostético FAD) y una parte C-terminal dónde parece claro que se localiza la función letal de la proteína. Como en otras flavoproteínas, la región oxidoreductasa de AIF, compuesta por los dominios de unión al NADH y al FAD, adopta una conformación Rossmann que confiere capacidad de transferencia de electrones a la proteína. El cofactor FAD puede ser reducido, al menos *in vitro*, por el NAD(P)H. La forma reducida de AIF reduce a su vez moléculas como el citocromo c, confirmando la capacidad de oxido-reducción de la proteína. No hemos averiguado nada acerca de los “verdaderos” aceptores y dadores de electrones de AIF en la mitocondria. De hecho, tampoco se sabe si la función redox de AIF juega un papel importante en la función vital que describiremos más adelante. Sabemos, sin embargo, que el estado redox de AIF hará que la proteína se encuentre en la mitocondria en forma de monómero o de dímero. Parece ser que la transición monómero/dímero es clave en el cambio de conformación que permitirá a AIF desarrollar sus antagónicas funciones celulares. En todo caso, 15 años después de su descubrimiento AIF aún nos reserva muchas sorpresas.

Para los estudiosos del suicidio celular el dominio C-terminal de AIF es la parte más interesante de la molécula puesto que es aquí dónde se sitúa su poder de autodestrucción. La región C-terminal de AIF se estructura en cinco  $\alpha$  hélices, dos  $\beta$  hélices y un loop (amino ácidos 509-559) sin estructura precisa que no guarda homología con ninguna otra proteína conocida. Es en este loop dónde se inserta una región PEST seguida de un dominio rico en prolina (PPSAPAVPQVP). Como nuestro equipo ha descrito recientemente, esta región es clave en la función letal que puede desarrollar este factor mitocondrial.

La eliminación de AIF en el ratón provoca una parada prematura del desarrollo em-

brionario. De hecho, ha sido imposible generar ratones AIF knockout. Inicialmente se pensó que la disrupción del gen de AIF impedía la primera ola de muerte celular que existe en el desarrollo embrionario (formación del blastocele). Sin embargo, estudios complementarios demostraron que la muerte de los embriones de ratón AIF KO se produce al noveno día de gestación. Desgraciadamente no está claro si la muerte *in útero* de los embriones AIF KO es debida a deficiencias en la mitocondria asociadas a la falta de la proteína o bien por la imposibilidad de activar el proceso de autodestrucción necesario al desarrollo embrionario. Nuevos modelos animales, actualmente en preparación en nuestro laboratorio, nos permitirán sin duda clarificar la importancia de AIF en el desarrollo de los vertebrados.

### 6.2 ¿Qué sabemos de la función vital de AIF?

Trabajos científicos realizados principalmente en los ratones Harlequín, ratones en los que la expresión de AIF se ha reducido en un 80 % por una inserción proviral en el promotor de la proteína, sugieren que AIF participa en la eliminación de los radicales libres generados en el transporte electrónico mitocondrial. Lo que sí es cierto es que la pérdida de AIF afecta la fosforilación oxidativa puesto que AIF es necesario para estabilizar el complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Además, la presencia de AIF en la mitocondria permite a este organito mantener su estructura correcta. Así, enfermos con X-linked encephalomyopathy o Cowchock syndrome (encefalopatías mitocondriales asociadas a mutaciones en el gen de AIF) presentan mitocondrias modificadas y no funcionales.

### 6.3 ¿y de su salida de la mitocondria y de su función letal?

Como se ha indicado previamente, la forma madura de AIF (62 kDa) se une a la membrana interna de la mitocondria para realizar su función vital. Cuando la célula decida su suicidio, la mitocondria dejará salir AIF hacia el citoplasma para que se vaya al núcleo e induzca la fragmentación del ADN que caracteriza la muerte celular independiente de las caspasas (fragmentos de 50 kb). Sabemos que para liberarse de la membrana mitocondrial AIF se cortará en la posición G102/L103 lo que generará una proteína soluble de 57 kDa (llamada truncated AIF o tAIF). Nuestro trabajo ha demostrado que el corte y la salida de AIF de la mitocondria está controlado por la activación de las calpains (proteasas dependientes de calcio) o de las catepsinas y sin la intervención de las caspasas. En un ejemplo clásico de suicidio celular inducido en células tumorales (el provocado por el tratamiento con agentes alquilantes del ADN), la calpaina I cortará AIF en tAIF y al mismo tiempo activará por corte la proteína de la familia Bcl-2 Bid que a su vez permitirá



que el factor proapoptótico Bax forme un poro en la membrana externa de la mitocondria por dónde saldrá tAIF hacia el citoplasma celular. Una vez en el citoplasma, tAIF cambiará su conformación proteica lo que le permitirá exponer dos secuencias (normalmente ocultas) de localización nuclear que enviarán tAIF hacia el núcleo. Aquí tAIF interactuará con una DNAsa (la ciclofilina A) y una histona (H2AX) para formar un complejo multi-proteico que provocará finalmente la degradación del ADN y la muerte de la célula tumoral.

En otros sistemas de muerte celular se ha demostrado que AIF puede también colaborar con otras DNAsas, como la Endonucleasa G. De hecho, se ha descrito la intervención de AIF en más de 100 sistemas de inducción de suicidio celular, muchos de ellos activados por drogas utilizadas en quimioterapia. Tratamientos que favorecen la acción de la proteína o provocan su salida de la mitocondria están actualmente en pleno desarrollo, por ejemplo, para tratar las formas resistentes de cáncer de mama o algunos tipos de leucemias.

## 7 El suicidio celular y el cáncer

### 7.1 Generalidades

Pensamos que la transformación tumoral no es sino el resultado de un cúmulo de alteraciones genéticas que provoca la proliferación celular incontrolada. Hoy sabemos que el bloqueo precoz del suicidio celular es una de las claves en el desarrollo del cáncer. Efectivamente, el concepto inicialmente vago de la “inmortalidad” de las células tumorales posee hoy en día una base molecular bien definida. Pero esta inmortalidad es una noción relativa, ya que toda célula tumoral conserva alguno de los ejecutores que controla su autodestrucción. Son estos ejecutores que la radio y/o la quimioterapia pretenden activar. Por otro lado, tratamientos que bloquean selectivamente la activación de algunos oncogenes son suficientes para que la célula maligna ponga en marcha su propio suicidio.

Durante varias décadas el estudio del cáncer se centró principalmente en la comprensión de los mecanismos que controlan la división celular. La hipótesis en esos momentos era que el origen de los procesos tumorales se encontraba exclusivamente ligado a la desregulación del ciclo celular, lo que provocaba una proliferación incontrolada de la célula. Fruto de estos estudios fue el descubrimiento de varios oncogenes relacionados con el control de ciclo celular. Algunos de estos oncogenes, como *Ras*, codifican moléculas de transducción de señales y sus mutaciones provocan una división celular incontrolada. Otras mutaciones alteraban el crecimiento celular al inactivar genes que regulan el ciclo de la célula, como es el caso de la proteína pRb y las CDKs (ciclina dependientes de kinasas). También son frecuentes las mutaciones que afectan a la regulación de la expresión de Myc, otro oncogén

implicado en el control de la proliferación celular. Todas estas alteraciones genéticas conducen a la desregulación de la proliferación celular, pero también a la inhibición de la diferenciación de estas células impidiendo su correcta eliminación. En definitiva, hoy se sabe que la oncogénesis requiere en algunos casos un alto grado de proliferación pero también una elevada resistencia a la muerte celular. Así, el mal funcionamiento de los efectores clave en la cascada de señales que lleva a la autodestrucción es una de las causas de la tumorigénesis.

En este campo, a principios de los 90, investigadores australianos del “Walter and Eliza Hall Institute” publicaron dos trabajos en los que se demostraba que la sobre-expresión conjunta de c-Myc y Bcl-2, considerado entonces como un posible oncogen, favorecía la aparición de tumores en ratones. Además, se demostraba que Bcl-2 favorecía la supervivencia pero no la proliferación celular. Estos hallazgos supusieron un notable avance en el conocimiento de los procesos tumorales, ya que el gen que codifica para la proteína Bcl-2 se sobre-expresa en un porcentaje elevado de tumores.

Uno de los genes que frecuentemente está mutado en las células tumorales es TP53. Este gen tiene una doble función, como “guardián” del ciclo celular y como supresor de tumores mediante la inducción del suicidio celular. Durante la división celular se han diseñado a lo largo de la evolución mecanismos moleculares de control para evitar los fallos en la replicación del ADN. Cuando se detecta un error o un daño en el ADN, la maquinaria de división celular se detiene para permitir la reparación del error, gracias a la acción de p53. Cuando este daño al ADN es muy importante e irreparable, p53 emitirá una serie de señales que culminarán con la muerte de la célula. El organismo intenta así evitar la propagación de células mutadas que puedan ser potencialmente peligrosas. Desgraciadamente, cuando se producen alteraciones en TP53, el gen que codifica p53, este “control de calidad” deja de funcionar y la frecuencia de mutaciones aumenta, incrementándose por lo tanto la probabilidad de que se produzca un tumor. Es importante señalar que aproximadamente un 50% de los tumores descritos en el hombre presentan alteraciones que inactivan la función de autodestrucción de p53. En esta función, p53 puede actuar como un factor de transcripción que activará genes implicados tanto en la vía “extrínseca” como en la vía “intrínseca” mitocondrial de suicidio celular o inducir la muerte mediante mecanismos independientes de la transcripción, por ejemplo, actuando directamente en la mitocondria y favoreciendo la permeabilidad de su membrana externa. Entre las proteínas cuya expresión se induce en respuesta a la activación de p53 se encuentran los miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2, Bax, Noxa y PUMA (p53-Upregulated Modulator of Apoptosis), la proteína del apoptosoma Apaf-1 y los receptores de membrana inductores de apoptosis Fas o DR4.

La relación entre el suicidio celular y el cáncer no sólo se reduce Myc, Bcl-2 o p53.

En ciertos tumores se han descrito alteraciones en la ruta “extrínseca” de apoptosis. Por ejemplo, mutaciones que inactivan los receptores, los ligandos mortales o la caspasa-8. También se pueden detectar en algunos casos sobre-expresión de factores inhibidores de apoptosis, como FLIP o los IAPs. Finalmente, otros tipos de cáncer, como la leucemia linfática crónica de células B (LLC), están causados principalmente por la inhibición del programa “intrínseco” mitocondrial de autodestrucción. La inhibición del suicidio celular está relacionada en esta leucemia con los altos niveles de expresión que presentan proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, como la propia Bcl-2 o Mcl-1.

## *7.2 La muerte celular y el tratamiento del cáncer*

El tratamiento de una gran parte de las patologías tumorales detectadas en humanos se basa en el uso de drogas citotóxicas que actúan induciendo el suicidio celular. Como he indicado en el capítulo anterior, uno de los problemas más importantes que se producen frecuentemente como respuesta a estos tratamientos es la aparición de células tumorales resistentes: defectos en la acumulación de fármacos, mutaciones en p53 y alteraciones en el programa de muerte celular. Por este motivo, una de las prioridades actuales en el estudio del suicidio celular aplicado al cáncer es la comprensión de los mecanismos bioquímicos implicados en la muerte de las células tumorales que se induce en quimioterapia. La comprensión de estos mecanismos permitirá conocer el porqué de la resistencia a la quimioterapia y, a partir de allí, diseñar drogas que puedan evitarla. Otros equipos de investigación, incluido el nuestro, se concentran en el desarrollo de nuevas drogas capaces de evitar la aparición de resistencia al tratamiento, especialmente en aquellas patologías tumorales en las que la tasa de respuesta a la quimioterapia es muy baja, como el mieloma múltiple, el melanoma, el glioblastoma o los cánceres de colon, de pulmón o de páncreas, o en aquellas patologías tumorales en las que es frecuente la recaída tras el tratamiento inicial, como el cáncer de mama o algunos tipos de linfomas.

En este contexto, nuestro equipo de investigación está interesado actualmente en el diseño de drogas que sean capaces de evitar la resistencia que caracteriza la LLC, la leucemia más importante del adulto en los países occidentales. Nuestra estrategia es inducir el suicidio celular por vías alternativas independientes de caspasas. Estas vías pueden ser independientes no sólo de esta familia de proteasas sino también de la familia Bcl-2 o de p53. Desde el año 2007 nuestro equipo, formado también por una gran parte del servicio de hematología del hospital Pitié-Salpêtrière de París (el servicio hospitalario que recibe más enfermos de LLC de toda Europa), se ha concentrado en la inducción del suicidio celular por estimulación del receptor CD47 en los linfocitos B de LLC. La estimulación de este receptor induce la muerte de las células tumorales y no de las células sanas del paciente. Para ello utiliza un mecanismo muy eficaz que es independiente de

p53 y de otros efectores de las vías dependientes de caspasas. En colaboración con un equipo de químicos de la Escuela Normal Superior (ENS) de París, se está trabajando en el diseño de nuevas drogas mas eficientes que las actuales y con una mejor afinidad por el receptor CD47. Creemos que a través de estos estudios podremos ofrecer en poco tiempo una nueva terapia para el tratamiento de esta leucemia, hoy considerada incurable.

## 8 Conclusión

Pensamos que la desaparición de nuestras células —como nuestra propia desaparición— es el resultado de una incapacidad a resistir tanto al paso del tiempo como a las agresiones de nuestro entorno. Sin embargo, ahora sabemos que las células tienen la capacidad de decidir, de forma individual, el momento y la forma de su muerte.

Después de 20 años de investigación buscando un programa genético que defina la muerte de la célula, hoy parece que ese programa es una ilusión. La autodestrucción es una de las múltiples posibilidades que nuestras células utilizan a partir de la información genética que compone su programa de vida. Vivir es utilizar permanentemente actores moleculares que, en todo momento, pueden provocar o reprimir la muerte. Esos actores controlarán no sólo el suicidio sino también el metabolismo, la diferenciación y la división celular. Podemos decir que la investigación de las bases moleculares del suicidio celular ha permitido saber que la vida y la muerte están más unidas que nunca a nivel molecular. Esta noción no es sólo teórica, puesto que tiene implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas, como hemos descifrado en esta síntesis.

Mirando de frente a la muerte de nuestras células y analizando los mecanismos que la controlan hemos podido progresar en nuestra comprensión del ser vivo. Continuar por este camino debería permitirnos conquistar el poder de reconstruirnos y de prolongar nuestra existencia. En todo caso, el control de la vida y de la muerte de nuestras células es uno de los retos más importantes para la Biología y la Medicina del siglo XXI.

## El paradigma del crecimiento continuo \*

José Luis Marqués Insa

Académico de Número

Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza

*Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza, Excelentísimos Presidentes de la Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luis, de la Real Academia de Medicina, de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales, de la Academia Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación y de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, Ilustrísimos Académicos, Señoras y Señores, Amigos:*

Ha sido un gran honor para mí que la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales, mi Academia, me invitase a efectuar el discurso inaugural del curso 2013-2014 de las Reales Academias en este acto conjunto.

Instituciones inspiradas en los más nobles y estimulantes principios de la Ilustración, las Reales Academias siguen reuniendo entre sus miembros, un notable acervo de saberes y conocimiento. Sus sesiones, publicaciones e intervenciones, cumplen con el objetivo de favorecer una mutua fertilización que permite actualizar y enriquecer intelectualmente a los académicos.

Desde su creación además, las Academias han jugado un papel esencial en otra de las funciones, quizás la más importante, que les fue asignada en el momento de su constitución: la **transmisión** de su conocimiento, haciendo con ello un servicio a sus conciudadanos,

---

\* Conferencia inaugural de la *Solemne apertura del curso 2013/14 de las Academias de Aragón en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza*

permitiendo que los avances de las ciencias de todo tipo sean más accesibles y, en definitiva, contribuyendo a mejorar la calidad de vida en sus áreas de influencia.

Sin embargo, muchas cosas están cambiando, no solamente desde la Ilustración, sino desde el siglo XX,... o, desde ayer, ... y la velocidad de los cambios, ha dejado de ser previsible y controlable. Está siendo realmente **vertiginosa** y en gran medida **impredecible**. ¿Están nuestras Instituciones y, nuestras Academias entre ellas, respondiendo a las cambiantes necesidades de la sociedad?

La mayoría de las Instituciones, incluso las centenarias, hacen denodados esfuerzo por actualizarse e intentar dar respuesta a las demandas que reciben de la sociedad. En numerosos casos, mantienen estructuras y formas de funcionamiento similares al momento de su fundación, lo que en sí mismo, solamente puede ser compatible con las nuevas exigencias, si se hacen las oportunas correcciones o puestas al día y si se adaptan a los nuevos tiempos. Lo que no siempre es sencillo.

Lo habitual, es que sea difícil encontrar el necesario equilibrio entre el mantenimiento de los valores tradicionales y el cumplimiento de las necesidades actuales. Para ello, hace falta que las personas con responsabilidades institucionales de cualquier tipo, sepan integrar ambas dimensiones y ofrecer la imprescindible síntesis que la sociedad necesita.

¿Cuántas de nuestras tradiciones contribuyen realmente a mejorar nuestro mundo, y cuántas son reliquias cuyos beneficios se quedan en la capa más superficial? Pero ese análisis crítico también debería aplicarse al otro lado de la ecuación, y no siempre se hace. ¿Cuántas de las llamadas necesidades actuales son esenciales para mejorar nuestro paso por la vida, y cuántas son caprichos pasajeros sin fundamento?

Si miramos a nuestro entorno, cada uno de nosotros debería poder contestarse, hasta qué punto nos estamos acercando a esa síntesis óptima en nuestra respectiva área de competencia. Además, las respuestas a estas preguntas, tienen que estar cuestionadas sistemáticamente por una corriente autocrítica constante que evalúe nuestro propio análisis, ya que los condicionantes externos están modificándose también continuamente.

En definitiva, la situación es tan cambiante en nuestro alrededor, que estamos obligados a un estado de **reflexión permanente**, y sobre todo a un estado de predisposición flexible que nos otorgue el valor de poder poner en duda lo que pensábamos ayer.

### **El mundo que nos rodea**

Cambiamos ahora de perspectiva. Querría compartir con ustedes un ejemplo real que puede ilustrar un poco algo de lo que nos ha pasado, de lo que nos está pasando y, si lo extrapolamos adecuadamente, de lo que nos va a seguir pasando. Por discreción omitiré nombres y lugares exactos, pues alguno de los que estamos aquí podría identificar

a alguno de los protagonistas.

Dos universitarios aragoneses terminaron su licenciatura en la Universidad de Zaragoza, en la década de los 60. Uno se licenció en Ciencias Químicas y el otro en Derecho.

El Químico, era hijo del veterinario en un pueblo de Monegros. El Licenciado en Derecho, Antonio, era hijo del secretario del mismo pueblo. Ambos amigos, habían compartido niñez, adolescencia y bachillerato.

El país, en aquellos años, se encontraba en un proceso de desarrollo económico, en el que poco a poco se iban superando las carencias residuales del final de un periodo autárquico. Indudablemente era un tiempo de oportunidades.

El consumo de proteína medio en España, era inferior al promedio de consumo de los países del entorno. El ciudadano medio español, consumía muchos hidratos de carbono, pero necesitaba mejorar su dieta y sobre todo hacer lo de una forma accesible acorde con su nivel adquisitivo.

En aquella época de economía semi-planificada, irrumpió la industria de los piensos compuestos con una fuerza extraordinaria, para cubrir la necesidad de producir carne (proteínas) para el consumo humano a un precio razonable. En ese entorno, la producción de pollos en granjas, alimentados intensivamente con piensos compuestos producidos industrialmente, hizo que la proteína de origen avícola, fácilmente digerible, obtenida en grandes cantidades, se pudiese al alcance de todos los bolsillos.

En los albores de ese movimiento, nuestros amigos con origen en el medio rural monegrino, se dieron cuenta de varias cosas:

1. Los piensos que se vendían en su entorno eran caros.
2. Las fábricas nacionales se habían repartido prácticamente el territorio nacional para ahorrar costes de distribución.
3. El ganadero no tenía capacidad de negociación.
4. Las fábricas no asesoraban al ganadero para mejorar el rendimiento en carne de los piensos.
5. En el mercado no había pienso para ganado lanar para atender las necesidades de media estabulación.

Las ofertas de trabajo que ambos tenían, no eran atractivas, Juan, el químico, tenía una oferta para trabajar en una planta de Cross en Cataluña y Antonio, el licenciado en Derecho, apenas podía encontrar acomodo como pasante en un despacho en Zaragoza o alternativamente comenzar a prepararse para hacer una oposición.

De forma natural, decidieron montar una empresa en su pueblo que cumpliera los siguientes objetivos:

1. Proveer de pienso compuesto para el ganado de la comarca, incluido el lanar (Facilidad de contacto con clientes).
2. Formular los piensos utilizando en lo posible productos de la propia comarca (Conocimientos aportados por el padre de Juan).
3. Diseñar y fabricar los correctores minerales necesarios evitando en lo posible compras en el exterior (Conocimientos químicos de Juan).

Juan se encargaría de la fabricación y Antonio de los aspectos comerciales, Compras y Ventas así como la administración.

Con un poco de ayuda familiar, compraron un molino y una mezcladora y la instalaron en un terreno cercano al pueblo que era propiedad del padre de Antonio y que incorporaron a la sociedad que crearon ambos. Construyeron un edificio sencillo para despachos y laboratorio, instalaron un teléfono y compraron una furgoneta de segunda mano para repartir el pienso.

Se levantaban muy temprano por la mañana, producían el pienso, hablaban con clientes, repartían, resolvían problemas, asesoraban, comían donde les pillaba, asumían el trabajo entre los dos sin problemas de competencias y terminaban el día exhaustos con tiempo apenas para dormir antes de comenzar el día siguiente. Incluso en los fines de semana atendían a clientes, ya que el ganado no conoce de calendarios. Precisamente esa disponibilidad hizo que su fama se extendiera boca a boca entre ganaderos de toda la provincia. Trabajaban mucho, pero ganaban bastante dinero que les permitía reinvertir y crecer: un camión, otro molino, una nave etc.

Naturalmente hizo falta contratar gente, al tener empleados, el trabajo se compartimentó. Uno de los socios se casó y su tiempo debía repartirse con sus obligaciones familiares, en definitiva, poco a poco, se pasó de una situación “efervescente”, donde todo se hacía sin cuestionar ni horarios ni asignaciones, donde cuando había un problema se resolvía sin pensar de quién era responsabilidad, se evolucionó como digo a una situación más acorde con una empresa convencional.

Al aumentar los gastos generales, fue necesario subir un poco los precios, y el diferencial con los grandes competidores, se redujo un poco. Sin embargo, el conocimiento del medio, la cercanía y la flexibilidad, (menor que al principio pero mejor que la de la competencia) hacía que las ventas se mantuviesen. El crecimiento se frenó, pero todavía era una empresa próspera que les permitía vivir con desahogo a los dos socios y sus familias. Incluso pudieron comprarse algún apartamento en Salou y un refugio en Jaca.



La empresa fabricante de piensos de dimensión nacional, molesta por la pérdida de volumen de los últimos años en la región, se tomó en serio la competencia de ésta pequeña empresa y decidió hacer una campaña de precios especiales en toda la región, forzando a nuestra empresa a bajar los precios. La lucha duró poco tiempo. Nuestros amigos, habían crecido, aumentado su estructura y sus gastos y habían perdido la agresividad de los primeros tiempos. La capacidad de mantener precios competitivos se había reducido en gran medida y no pudieron luchar contra las campañas de la gran empresa que mientras tanto había adquirido un carácter multinacional.

El final, después de más de veinte años desde su ilusionante puesta en marcha, fue triste para la empresa, pero no es una historia única, ni nueva, aunque real y cercana. Sin embargo nos ofrece un ejemplo perfectamente extrapolable que explica los ciclos o fases de vida de las actividades que emprende el ser humano en general, y cuyo repaso rápido y sencillo nos ayudará a llegar a la conclusión que perseguimos.

Cualquier proyecto o actividad que queremos desarrollar, comienza por una *Fase Creativa*.

Es en esta fase donde se produce el momento de la concepción de la idea, el diseño de la misma, su creación y puesta en marcha. Los protagonistas, los creadores se entregan completamente a la idea. Es el momento de **dar**, de no esperar nada más que la consolidación del proyecto. Uno está dispuesto a sacrificar su tiempo y sus propias ambiciones. La mente está en ebullición, despierta, orientada, alerta y dispuesta a la acción.

Después de un periodo creativo de esfuerzo y entrega al nacimiento del proyecto, este comienza a tomar cuerpo y a convertir el sueño, la idea, en realidad iniciando así la *Fase de consolidación*.

En esta fase, se ve crecer al proyecto, consolidar sus variables, cuajar sus expectativas, corregir desviaciones. Es el momento de **esperar** confiado en que nuestra idea va a convertirse en lo que habíamos imaginado. Nuestra mente mira vigilante alrededor anticipando peligros y cuidando del crecimiento adecuado.

Poco a poco el proyecto se va consolidando, se han resuelto la mayoría de las incógnitas, parece que funciona por sí mismo sin requerir una atención continuada por nuestra parte. Podemos vigilar a cierta distancia. Estamos entrando es lo que podemos llamar la *Fase administrativa*.

Ya hemos llegado. El proyecto está asentado. Es el momento de **recibir**. Nuestra mente mira hacia cosas que nos gustaría tener. Otros centros de interés. Se ha perdido olfato. Estamos somnolientos. Parece que nada nos puede pasar. Hemos trabajado mucho para llegar hasta aquí, es la hora de compensarnos por los esfuerzos.

Parece que somos invulnerables hasta que de una manera descarnada y casi sin avisar, aparece la última fase, la Crisis.

Casi sin previo aviso, (si no hubiésemos estado somnolientos nos habríamos dado cuenta), aparece un competidor en su sentido más amplio, que hace lo que hacemos nosotros mejor y de forma más eficiente. Solamente queda una opción para evitar el desastre:

*Volver a una fase creativa e intentar repetir el ciclo o DESAPARECER.*

En el siglo XX, las crisis aparecían cada dos o tres generaciones, la historia empresarial del siglo así nos lo confirma, sin embargo ahora, hoy, la situación ha cambiado dramáticamente. Apenas hay tiempo para la fase de consolidación, y la **fase administrativa ha sido borrada sin piedad**. El resultado de la situación actual es que estamos obligados a vivir en una crisis permanente cuya única escapatoria parece que es instalarnos en una **permanente fase creativa**.

Quedan muy pocas cosas estables. Hay que aprender a moverse en esa inestabilidad. Desgraciadamente, no hemos sido educados para movernos en un entorno tan inconcreto y lo que es peor, tampoco nuestros sucesores lo están siendo.

Hoy tenemos que reconocer que sería bastante más fácil vivir si controlásemos las variables que influyen en nuestro entorno. Pero es una utopía.

La forma en la que nuestra generación ve lo que nos rodea, no puede desprenderse de los presupuestos que eran intocables en los años en que nos formamos profesionalmente.

Y bien, aquí estamos. Instalados en una crisis global que contemplamos desde nuestro balcón privilegiado.

Los que estamos en las Academias, así como otros muchos profesionales de nuestro entorno y de nuestro segmento de edad, en general hemos sido testigos de muchos procesos evolutivos de Instituciones en las que hemos desempeñado nuestras potencialidades con mejor o peor fortuna. Acumulamos experiencias y la sabiduría que da el tiempo. Hemos atemperado nuestras ambiciones. En general nuestras ataduras que pudiesen condicionar la libertad de nuestras opiniones, son lábiles o inexistentes.

Tal vez seamos un colectivo privilegiado para ayudar a transmitir más y mejor nuestras experiencias. Y digo experiencias y no solamente conocimientos. Es cierto que nuestros conocimientos han contribuido a que seamos como somos, pero esos conocimientos han sido importantes, no por ellos mismos, sino por que han supuesto un potenciador que enriquece y traduce esas experiencias.

Bien, nuestro objetivo más importante, más allá de nuestro mutuo enriquecimiento

intelectual, y nuestra evolución cognitiva, debería ser armonizar nuestra existencia con la sociedad y compartir con ella, no solamente lo que podemos saber, sino lo que podemos ser en el más amplio sentido.

Gracias al conocimiento, a la ciencia en su expresión más amplia, somos hoy capaces de alimentar y vestir a una población de siete mil millones de seres humanos, cantidad inimaginable hace un siglo. Gracias a la introducción de nuevos materiales, de nuevas formas de cultivo, de nuevos fertilizantes etc., etc., parece que puede ser posible cubrir las necesidades básicas de la población del planeta. Pero, ¿va a seguir siendo igualmente posible a medio o a largo plazo?

Nuestro mundo está convulsionado por la crisis financiera o económica que ha sido la gran protagonista durante los últimos años, pero a mí me gustaría invitarles a reflexionar sobre una idea: la realidad y las consecuencias de esta crisis, que a pesar de toda su dureza y de todas sus consecuencias dolorosas, no deja de ser una crisis de parámetros conocidos, va a seguir estando presente en nuestro mundo mientras nuestro modelo, nuestro sistema, esté dirigido por el paradigma del **Crecimiento Continuo**.

La exigencia de mejorar continuamente la productividad, de convertir nuestra supervivencia en una lucha estimulada por la necesidad de ser cada día mejor, más ambicioso, más rico, es lo que debe mantener vivo al sistema, tanto en el plano individual como en el plano colectivo. Esta crisis sostenida, nos obliga a estar en un **estado creativo permanente**, con lo que eso implica de inquietud, estrés, incertidumbre, inestabilidad, aceleración, angustia etc.

Este estado que obliga a esforzarnos sistemáticamente a mejorar nuestros logros, nuestra eficiencia, nuestra productividad, induce a un movimiento expansivo infinito, en un medio finito como es el Planeta. ¿Hasta cuándo nos durará este planeta finito antes de llegar a un colapso entrópico?

Un ex-directivo de una multinacional del sector de electrodomésticos me comentaba recientemente que poco antes de jubilarse, la empresa a nivel mundial, había tenido que suspender el lanzamiento de un nuevo modelo de electrodomésticos diseñados con motores eléctricos de alta eficiencia, que incorporaba imanes de Neodimio, lo que permitía además de mejorar la eficiencia global del equipo, reducir sensiblemente su peso. La razón de ese fracaso no fue otra que el súbito incremento de precios que sufrió el Neodimio en el mercado mundial, fruto de la escasez del mineral fuera de las fronteras de China (monopoliza prácticamente el 97% de todas las tierras raras). Si bien el Neodimio es el elemento más abundante (relativamente hablando) entre los elementos llamados Tierras Raras, sus reservas no son capaces de asegurar el crecimiento exponencial que podría seguir en el mercado. Toda suerte de motores eléctricos, torres eólicas, automoción, electrodomésticos,

etc., podrían incorporar este elemento aumentando la eficiencia y reduciendo el peso.

El caso del Neodimio, es solo un ejemplo que podríamos aplicar al resto de las tierras raras o de otros minerales como el Coltán cuyo uso tiene un crecimiento espectacular en la fabricación de elementos de comunicación y cuya escasez se ve agravada por situaciones de monopolio y por lo complicado que resulta su reciclaje.

Obviamente, el caso de otros recursos más conocidos como el Petróleo, el carbón, etc., nos confirma que el mundo, nuestro planeta, hoy considerado un sistema aislado, tiene recursos finitos.

¿Cómo de lejos estamos de alcanzar ese límite finito de nuestros recursos? No es fácil llegar a una forma de evaluar con exactitud esa distancia. Se han escrito muchos trabajos por científicos respetables con opiniones y resultados divergentes.

Desde acérrimos partidarios de la teoría del decrecimiento drástico e inmediato, hasta aquellos que confían ciegamente en la capacidad de la Ciencia en poder resolver los problemas de escasez de algunos elementos sustituyéndolos por otros disponibles. Desde aquellos que ven inminente un colapso de las actividades industriales en el planeta por una gran crisis energética, hasta aquellos que están seguros de resolver el problema de la energía contando con el aporte de las renovables y una nuclear más domesticada. Desde aquellos que están convencidos de que la acumulación de gases de efecto invernadero va a aumentar en pocos años la temperatura del planeta por encima de los dos grados que marcaría el comienzo del desastre, hasta aquellos que sueñan con convertir el propio CO<sub>2</sub> en posible aliado como fuente inagotable para obtener hidrocarburos.

Una búsqueda tendenciosa hacia cualquiera de las dos direcciones nos reforzaría para situarnos en posiciones en cualquiera de los dos extremos. Sin embargo, lo más probable es que ambas posiciones extremas estarían equivocadas, serían insuficientes y no aseguraría un futuro con suficiente calidad de vida para toda la humanidad.

La evolución de los últimos años, nos dice que hasta ahora la humanidad está siendo capaz de compensar la necesidad de incrementar los recursos con los avances tecnológicos que aporta la Ciencia. Pero hasta los más convencidos de los recursos de la Ciencia, no pueden disipar las sombras de duda confirmadas por la escasez real de algunos de los recursos.

Nadie puede cuestionar los avances en la eficiencia de los motores en automoción por ejemplo. Los consumos y la producción de elementos contaminantes son menos de la mitad de lo que consumían y contaminaban sus predecesores hace menos de 30 años. Sin embargo, tanto el consumo como la aportación de gases de efecto invernadero que sufre el planeta se ha multiplicado como consecuencia del aumento de vehículos. Tenemos aquí un claro ejemplo de que la Ciencia ha tenido éxito pero ha sido un éxito claramente insuficiente si

no somos capaces de acompañarlo con un fuerte cambio cultural que modifique nuestros hábitos. Hay muchos otros ejemplos en el mismo sentido que nos inducen a pensar en que solamente podremos solucionar nuestros problemas sin reforzar los hallazgos de la Ciencia con modificaciones drásticas de nuestra conducta.

La actividad que origina más consumo de combustibles fósiles del planeta, con la consiguiente generación de gases de efecto invernadero, es el transporte. La globalización, facilita comprar y vender todo y en cualquier parte del mundo y, esa flexibilidad, ha originado un extraordinario incremento en el movimiento de materias primas, materiales de todo tipo, productos intermedios y productos terminados a través de todo el planeta. Esos movimientos, muchas veces están dirigidos por la optimización del precio del producto sin tener en cuenta la carga ecológica que supone su transporte. ¿Se nos ha ocurrido pensar que posiblemente nuestros pantalones, los que estamos llevando hoy mismo, pueden tener bastante más de 30.000 Km. en cada pierna? Algodón de la India, tejido en Indonesia, teñido en Pakistán, cortado en Turquía, cosido en Marruecos y tal vez vendido en Estados Unidos o en Alemania.

Naturalmente, aquellos que no ven ninguna amenaza, pueden argumentar el fallo de algunas de las previsiones en el informe realizado por el MIT de 1975 por encargo del Club de Roma.

Sin duda será una excelente excusa para no dar credibilidad al nuevo informe encargado por el Club de Roma cuyas predicciones son extraordinariamente amenazadoras para la estabilidad del Planeta. Sin embargo, negar la realidad nunca ha sido una buena solución a los problemas y, la realidad es que:

- La demanda de recursos no renovables crece exponencialmente. Su agotamiento es cuestión de tiempo. De cada vez menos tiempo.
- Los recursos renovables, excelente alternativa, son limitados si se utilizan a un ritmo insostenible.
- La eficiencia generada por los avances tecnológicos, es sistemáticamente neutralizada por el aumento del consumo.

La introducción de conceptos como **HUELLA ECOLÓGICA**, predisponen a reflexionar sobre la viabilidad de otros como **CRECIMIENTO** o, incluso sobre el esperanzador pero no siempre entendido **DESARROLLO SOSTENIBLE**.

Hoy tenemos dos corrientes de pensamiento difícilmente conciliables.

Los que creen en el crecimiento continuo que se expresaría así:

- **1.- EL CRECIMIENTO ES LA ÚNICA ALTERNATIVA PARA NUESTRO SISTEMA.** La sostenibilidad del mismo, vendrá aportada por la Ciencia y el desarrollo tecnológico.

Y los que están en contra de esa idea y que afirman que:

- **2.- EL DESARROLLO NO PUEDE SER NUNCA SOSTENIBLE.** La Ciencia no podrá sostener a la demanda de recursos que tendrá el planeta cuando todos sus habitantes aspiren a mejorar su forma de vida.

## ¿QUÉ PODEMOS HACER?

No hay duda de que, si somos capaces de pensar sin dogmatismos ni emociones, ambas corrientes merecen reflexiones, análisis, estudios, planes y en definitiva una atención interesada y una dedicación de los recursos de nuestro pensamiento para explorar alternativas que ayuden a encontrar áreas de intereses compartidos en ambas corrientes aparentemente excluyentes.

Estamos en un escenario exigente y sobre todo muy cambiante, que a menudo nos desconcierta y nos hace dudar de los paradigmas que han inspirado nuestras decisiones hasta ahora.

No tengo ninguna duda sobre las características que deberá tener el hombre moderno capaz de encajar en ese entorno tan poco seguro, tan inestable, que nos va a tocar vivir durante mucho tiempo.

Una característica fundamental que viene exigida por el entorno competitivo en el que se desempeña el hombre moderno es sin ninguna duda **el conocimiento**.

Hoy es imprescindible y, cada día lo será más, la adquisición continua de conocimientos a lo largo de toda la vida. En una vida útil profesional de más de 50 años, la Universidad, institución emblemática en la función de la transmisión de conocimientos, apenas interviene en el 10 % de ese período. ¿No nos parece chocante que el 90 % del periodo de adquisición de conocimientos que adquiere el ser humano a lo largo de su vida esté fuera del entorno universitario?

El conocimiento va a seguir siendo imprescindible ante los retos que se nos avecinan. Por un lado, para profundizar en el desarrollo de alternativas científicas y tecnológicas que amplíen los límites de las posibilidades de los recursos del planeta, desarrollando usos alternativos, nuevos materiales, resolviendo problemas energéticos y de contaminación irreversible y, remediando en lo posible, los efectos nocivos del incremento brutal de los consumos.

Pero además del conocimiento puramente científico, se deberá trabajar en alternativas que pongan en cuestión el paradigma del Crecimiento Continuo como única solución para mejorar la calidad de vida. Sin duda hay otras formas, otros paradigmas que tendremos que desarrollar, que implican cambios drásticos en nuestra forma de vivir. Habrá que hablar más de moderación, de conservación, de equilibrio y tal vez de **decrecimiento sostenible**. Y para ello, también hace falta el saber y el conocimiento, con un perfil diferente y complementario del anterior.

El habitante del planeta va a ir enriqueciendo sus saberes a lo largo de toda su vida. Confiemos que en todo ese periodo de más de 50 años de vida profesional útil, la Universidad adquiriera progresivamente más protagonismo. Aunque sea a costa de convertirse en una Nueva Universidad.

No obstante, por encima de cualquier otra consideración, es importante no olvidar que, previsiblemente, los cambios se van a producir en un entorno de tensiones y violencia en determinadas zonas del planeta en el que se materializarán enfrentamientos y luchas inevitables entre aquellos que aspiran a mejorar sus condiciones de vida y aquellos que no quieren empeorar las suyas. Me temo que, el transcurso del tiempo no trabaja a favor de transiciones armónicas y apacibles. Tampoco los intereses de los centros de decisión que hoy controlan la marcha de nuestra parte del mundo. Es por tanto importante la celeridad con la que seamos capaces de reorientar el futuro.

Entre todos habrá que encontrar la mejor solución posible.





## El paradigma del crecimiento continuo. Contestación \*

Luis Joaquín Boya Balet

Presidente

Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza

*Sr. Rector, Sres. Presidentes de la Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luis, de la Real Academia de Medicina, de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales, de la Academia Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación y de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, Sres. Académicos, Señoras y Señores:*

En su concepción original las Academias europeas, ya con varios siglos de antigüedad, incorporaban esencialmente la labor investigadora y creativa que hoy día también asume la propia Universidad. Incluso en nuestro país, España, la labor de investigación se formaliza en la Universidad con Vicerrectorados y organismos específicos, aparte de que la obligación genérica de los profesores, al menos en ciencias, medicina y farmacia, es investigar, contribuir a la formación, creación y difusión del conocimiento, amén de la función específica de enseñar. Al menos en las Facultades de Ciencias está bien claro que las mismas deben contribuir al aumento de los conocimientos y a la aplicación de los mismos. Por ello, como dice el Sr. Marqués en su discurso, y recíprocamente, las Academias actualmente deben también actuar como **transmisoras** de los conocimientos acumulados y de los nuevos saberes que se van originando. Tienen por tanto las Academias, como la propia Universidad, también la obligación de difundir y enseñar los conocimientos, en

---

\*Discurso de Contestación a la Conferencia inaugural de la *Solemne apertura del curso 2013/14 de las Academias de Aragón en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza* pronunciada por el Académico de Número D. José Luis Marqués Insa

nuestro caso dentro, sobre todo, de la comunidad aragonesa. Y, como también señala el precedente conferenciante, el ritmo de cambio actual ha dejado de ser previsible y es en gran medida vertiginoso e impredecible, tanto en innovaciones puramente científicas como en aplicación técnicas.

Aunque creemos que el conocimiento puro es importante en sí mismo, y la búsqueda del mismo una actividad muy loable, pues amplía nuestros conocimientos, nos enseña mejor nuestro lugar en el Universo, y tiene un placer consiguiente indudable para el que lo practica, visto desde la sociedad en que todos estamos inmersos no cabe duda de que deben buscarse también sus aplicaciones, especialmente las técnicas, que puedan mejorar las condiciones de nuestras vidas. El progreso técnico ha sido constante, al menos en Europa desde el principio del siglo XIX, y sigue siendo una motivación importante también en nuestros días; recordemos que la máquina de vapor se descubrió a principios del siglo XIX, pero los teléfonos móviles, que se cuentan ahora por millones en todo el mundo, no llevan aún 20 años de existencia.

Fijándonos solamente en nuestro país, no hay que pasar las fronteras para darse cuenta de que no estamos, ni en ciencia pura ni en tecnología, entre los primeros de Europa. Ciertos informes recientes dan constancia, por ejemplo, del retraso de nuestros alumnos en matemáticas; es obligatorio preguntarse por qué es así y quienes son los culpables: aunque el nivel medio de industrialización en Europa es muy superior al español, y en algunos sectores se puede ver que la grieta se está agrandando, el fabuloso retraso en matemáticas, por ejemplo (somos los peores de Europa), debe analizarse e identificarse sus causas, muy probablemente políticas, al menos mayoritariamente.

Las Academias aragonesas, aquí representadas, deben ser conscientes de ese gran margen que aún nos falta por recorrer. En particular nuestra Real Academia de Ciencias, que en breve celebrará su primer siglo de existencia (en el año 2016) debe ser y creemos que es, muy consciente de que, por ejemplo, no tenemos en España ningún Premio Nobel de Física o de Química, ninguna medalla Fields de matemáticas y sólo dos premios Nobel de Medicina, uno por labor realizada fuera de España, el otro con ya más de un siglo de antigüedad.

Pero el conferenciante, Sr. Marqués toca en su documentada conferencia otro punto, al que ahora queremos referirnos, si bien brevemente. Se refiere al **crecimiento continuo**, comprendiendo por tal, entiendo, el optimismo exagerado de que la ciencia aplicada seguirá ofreciendo casi automáticamente las soluciones oportunas a los problemas venideros, tanto tras el aumento vegetativo de la población, que en breve quizás se acercará a cien millones más de seres humanos cada año, para un total de más de siete mil millones actualmente, aunque con tendencia a disminuir su crecimiento, así como por los diversos retos tecnológicos cual es el gasto de materias primas insustituibles como el petróleo o el

agua potable.

Es cierto que la ciencia moderna ha suministrado inventos que han mejorado la calidad de nuestra vida de manera ostensible: hace siglo y medio no había automóviles, pero hace medio siglo tampoco había ordenadores, ahora absolutamente indispensables incluso en las oficinas. Las máquinas de escribir, por todas partes en mis tiempos mozos, han desaparecido. ¿Debemos esperar que esas aportaciones sigan su curso, siempre impredecible, pero que en el pasado nos ha permitido pasar del arado con animales al tractor, o del transporte animal a la aviación comercial?

Marqués desde luego se hace esa pregunta, pero no se pronuncia por ninguna solución “optimista” ni tampoco lo vamos a hacer nosotros. Sin embargo, él hace referencia expresa a la crisis que estamos sufriendo desde hace varios años, y para la que no se ve una salida inmediata, a pesar de la palabrería de tantos políticos.

Unos datos pueden contribuir a iluminar algo el problema, sino a apuntar demasiado a soluciones concretas. Hay unos  $10^{80}$  protones (núcleos de hidrógeno) en el Universo, pero la materia orgánica contiene “sólo” unos  $10^{40}$ : tomado a valor nominal, los recursos son por tanto “*a priori*”, casi infinitos pero, hablando más realísticamente, la superficie de nuestro planeta Tierra pasa de los 500 millones de  $\text{km}^2$ , aunque los continentes de tierra firme ocupan sólo 150, y eso incluye los desiertos tipo Sahara y los hielos de Groenlandia...Vemos, pues, que en ese segundo sentido, no sobra tanta tierra. Ciertamente los recursos son aun enormes, y no creemos que estén demasiado bien explotados: hay por ejemplo reservas “estratégicas” de minerales y de petróleo, por ejemplo, que los países poderosos se guardan muy bien de utilizar, comprando sin embargo, a bajo precio, los recursos de los países más pobre... También seguramente nos aguardan muchas sorpresas tecnológicas (por ejemplo, desde 1945 aproximadamente las “bombillas” de los aparatos eléctricos (tipo radio, por ejemplo) se han ido sustituyendo por transistores, mucho mas confiables y que ocupan mucho menos volumen). Esperemos que esas “sorpresas” se sigan produciendo, pero por su misma naturaleza son completamente impredecibles... y además, aunque sea una tautología, cuantas más sorpresas tecnológicas vayan apareciendo, menos quedarán por aparecer.

Pero hay más dominios cuyo control, hoy por hoy, es muy imperfecto; por ejemplo, se empiezan a emplear, y lo cita autorizadamente el Sr. Marqués, elementos químicos digamos “exóticos”, por ejemplo en el dominio de las tierras raras (llenado electrónico de la capa  $4f$ : hay catorce elementos). Recuérdese que la capa  $5f$  se llena (ya lo está del todo) con los actínidos radiactivos, desde el actinio ( $Z = 89$ ) y el Torio ( $Z = 90$ ) al Nobelio ( $Z = 102$ ). Esos nuevos elementos atómicos, se añaden al enorme elenco de nuevas moléculas, que aunque utilizan átomos ya conocidos, los compuestos pueden ser muy novedosos (así se están consiguiendo, recientemente, medicinas muy exóticas pero muy eficientes frente a

enfermedades raras).

La ciencia tiene sus condicionantes y premisas, pero debe ser ante todo un proceso muy racional. Se parte de la observación elemental de un fenómeno, al que puede seguir la observación provocada (experimentación), cambiando alguno de los parámetros naturales. Suele seguir la elaboración de una teoría concreta para explicar ese fenómeno particular, pero a continuación la teoría se extiende, prediciendo nuevos fenómenos de tipo parecido, y que quedan enmarcados en la teoría ya edificada: el dominio se va ensanchando, abarcando cada vez más fenómenos naturales, prediciendo otros, hasta llegar al nivel de conocimiento actual, que aun siendo muy incompleto reduce todo el universo observacional a cuatro fuerzas, con unas cuantas (!) “partículas elementales”, incluyendo la partícula de Higgs, descubierta en el CERN en julio del año anterior.

Las aplicaciones prácticas, sin embargo, la técnica, sigue otros caminos, dominados más por las observaciones elementales y sus consecuencias intuitivas que por la elaboración de teorías. Cuando vemos, por ejemplo, a un perro purgarse con ciertas hierbas, pensamos (y suele ser verdad) que es una buena medicina para él. Pero NO debe extraerse la conclusión, que algunos hacen, que la medicina aplicada al hombre debe seguir esas pautas no condicionadas por nuestra comprensión del fenómeno científicamente, sino por el uso inveterado, pre-científico, aunque no necesariamente basado en el comportamiento animal. Creemos que ciertas “ramas” del conocimiento médico actual, autorizadas incluso en nuestras Facultades de Medicina, y relacionadas, por ejemplo, con la acupuntura, o con manipulaciones “musculares” sin mayor base científica, creemos digo que son extrapolaciones científicamente injustificadas, que una aproximación racional al problema debería excluir. Eso, sin negar en absoluto un efecto curativo importante en la etapa “pre-científica” de la medicina... Seguramente los fármacos medicinales deben tener, en su mayor parte, una base semi-empírica, en que se emplearon inicialmente más o menos al azar, y luego se encontró su justificación al analizar su composición; en ese sentido me gustaría citar el caso de los antibióticos, empezando por la penicilina.

Todavía vemos demasiada gente llevando algunas pulseras aparentemente dotadas de ciertos poderes mágicos, pero para las que la ciencia actual sabe lo bastante para demostrar que son totalmente inexistentes e inútiles. Una prueba más de que el hombre, siendo la única especie que puede ser racional, no lo es muchas veces... Aunque parezca algo diferente y distante, la afición continuada a los horóscopos, por ejemplo, o al juego, refleja esa componente “irracional” que sin duda acompaña a menudo al hombre, al que por otra parte se define como animal racional.

Volviendo al discurso del ponente anterior del que éste debe ser una contestación: Marqués aborda, entre otros tópicos, el de la crisis en que todos, pero especialmente nuestro país, que es el que más nos afecta, están sumidos. Uno quiere recordar otras

crisis; sin ir más lejos, una crisis mundial importante surgió hacia los años 1930, y según algunos expertos no se saldó hasta el advenimiento de la segunda guerra mundial, un precio demasiado elevado, dado que llegó a haber, según estadísticas fiables, más de 60 millones de muertos.

Pero uno recuerda también, por ejemplo, una crisis española, hacia el año 1956/57, donde las tiendas tenían por obligación que poner un cartel diciendo que NO habían subido los precios desde tal o cual fecha. Esa crisis, que la gente de mi generación recordará, se saldó con la puesta en marcha, en el decenio 1960/70, de los planes de desarrollo, de modo que hubo una solución digamos técnica: por ejemplo, se construyeron muchos paradores nacionales, que atrajeron a un gran número de visitantes, y España se convirtió en el país turístico por excelencia de toda la Europa occidental. Aun hoy día, la crisis que sufrimos está algo paliada porque el número de turistas que nos visitan sigue siendo elevado.

¿Qué soluciones son arbitrables para la crisis actual, que no es solamente española? No somos nosotros quienes para apuntarlas, y creemos además que ninguno de los remedios que aparecieron en los otros casos es aplicable: una guerra mundial hoy día sería nuclear, y los muertos podrían contarse por cientos de millones, amén de que, una vez caída del telón de acero (o muro) soviético, hacia 1989, una guerra tipo la del 39/45 es impensable. Tampoco cabe, por supuesto, en nuestro país “reinventar.<sup>el</sup> turismo, aunque ciertamente las últimas datos dicen que está subiendo manifiestamente en nuestra España, y en todo caso puede ayudar a salir de la crisis.

Copiamos ahora una frase del ponente anterior, con la que comulgamos plenamente. Dice Marqués “la exigencia de mejorar continuamente la productividad, de convertir nuestra supervivencia en una lucha estimulada por la necesidad de ser cada día mejores, más ambiciosos, más ricos, es lo que debe mantener vivo al sistema, tanto en el plano individual como en el colectivo. Esta crisis sostenida, nos obliga a estar en un **estado creativo permanente**, con lo que esto implica de inquietud, de estrés, de incertidumbre, inestabilidad, aceleración, angustia, etc....”.

El futuro es difícil de averiguar razonablemente; pero eso no es excusa para no planificar las cosas, no en el peor de los supuestos, pero sí en supuestos realistas, aunque sean bastante negativos (por ejemplo, creemos que es realista aunque muy negativo suponer que el petróleo será cada vez más escaso, aun conscientes de que se podrá descubrir mucho más que el actualmente conocido...). Incluso el calentamiento global, los gases con efecto invernadero o los terremotos, aunque no se podrán probablemente predecir nunca con exactitud, sí que debemos esperar de la ciencia geológica no seguir tan en mantillas como estamos.

Sinceramente creemos que la Ciencia moderna tiene mucho que decir sobre el futuro de

nuestras condiciones ambientales, pero hemos de estimularla, hemos de encontrar fondos para esos estudios que probablemente no son rentables a corto plazo. Uno queda asombrado, por ejemplo, que la predicción del tiempo atmosférico sea tan imperfecta hoy día, cuando las condiciones hidrodinámicas de toda la Tierra se conocen suficientemente bien, y las leyes son parte de la física clásica, que aparentemente no ha cambiado casi nada en el último largo siglo ¿Por qué no podemos predecir hoy con precisión si mañana lloverá o no en Zaragoza, o si el próximo fin de semana no me podré ir a esquiar al Pirineo; me parece una vergüenza nuestra ignorancia.

Si alguien debe estar mayoritariamente estudiando esos problemas, son las Universidades y las Academias de Ciencia, pero ello requiere una especie de concienciación colectiva, que estamos muy lejos de tener hoy día. Incluso uno tiene la impresión de que la Sociedad de consumo actual está cada vez más lejos de interesarse realmente por esos problemas.

Permítaseme acabar con un pensamiento personal. Yo entré en este edificio en que estamos hace exactamente 60 años, para cursar la carrera de Ciencias Físicas, lo que llevé a cabo durante los años 1953/58. Recuerdo que ciertos problemas nos interesaban bastante a mis compañeros y a mí; por ejemplo, la existencia de mundos habitados, y la posibilidad de comunicarnos con ellos; aunque sigo naturalmente menos en contacto con la juventud, tengo la impresión que mis sucesores medio siglo después están más preocupados por el botellón del fin de semana, o por los jugadores estrella de fútbol, ya sean del Madrid o del Barcelona. ¿Es posible que la sociedad de consumo nos haya alejado de los problemas eternos, como nuestro futuro y nuestro destino? Si es así, desde aquí lanzamos una llamada de atención para cambiar ese curso: tomar conciencia, jóvenes y adultos de nuestra situación, nuestra crisis, e intentar tras esa concienciación buscar, no ya las soluciones a los problemas, sino al menos cambiar nuestra actitud ante los mismos.

Creemos sinceramente que en este devenir las Academias, las que aquí estamos representadas en particular, tenemos mucho que hacer.

## Asymptotic behavior of certain multiplicative functions \*

C. Calderón, M.J. de Velasco and M.J. Zárata

Departamento de Matemáticas. Facultad de Ciencia y Tecnología

Universidad del País Vasco, Bilbao, 48940

### Abstract

Let  $h_{\bar{\alpha}}(n, \bar{a}, \bar{b})$  be a sequence of complex numbers, coefficients of the Dirichlet series of  $L^{\alpha}(a_1s - b_1, \chi_1)L^{\beta}(a_2s - b_2, \chi_2)$  where  $\chi_1, \chi_2$  are characters modulo  $q_1, q_2$  respectively. The main purpose of this paper is to prove approximative formulae for the logarithmic Riesz mean of  $h_{\bar{\alpha}}(n, \bar{a}, \bar{b})$ .

*2010 Math. Subject Classification:* 11N37, 30E10.

*Key words:* Dirichlet series, Riesz mean, Inversion formulas.

### 1 Introduction

Let  $f(n)$  be the coefficient of some Dirichlet series  $Z(s) = \sum_{n=1}^{\infty} f(n)n^{-s}$  convergent in  $Re s > \sigma_c$ . For  $\kappa > \max\{0, \sigma_c\}$ ,  $r > 0$  and  $x \geq 1$ , the logarithmic Riesz mean of  $f$  has the following representation:

$$\frac{1}{\Gamma(r+1)} \sum_{n \leq x} f(n) \log^r(x/n) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\kappa-i\infty}^{\kappa+i\infty} Z(s) x^s s^{-r-1} ds.$$

Berndt [3] has derived asymptotic formulae for sums of type

$$\sum_{\lambda_n \leq x} f(n) \log^q(x/\lambda_n)$$

where  $q$  is a nonnegative integer,  $\{\lambda_n\}$  is a sequence of positive numbers tending to  $\infty$  and  $f(n)$  is the coefficient of a generalized Dirichlet series

$$\sum_{n=1}^{\infty} f(n) \lambda_n^{-s}.$$

---

\*Research supported by University of the Basque Country. EHU10/05

In [14], the authors studied a variant of the classical circle problem using the logarithmic Riesz mean

$$\frac{1}{\Gamma(1 + \kappa)} \sum_{n \leq x} r_2(n) \log^\kappa(x/n)$$

$r_2(n)$  is the number of representations of  $n$  as  $n_1^2 + n_2^2$ ,  $n_1, n_2 \in \mathbb{Z}$ . Vorhauer [13], obtained approximate formulae for the sum

$$\frac{1}{\Gamma(1 + \kappa)} \sum_{n \leq x} f(n) \log^\kappa(x/n),$$

for real  $\kappa \geq 0$ , subject to suitable conditions on the function  $f$ .

Let  $\alpha, \beta, a_1, a_2$  be positive integers and let  $b_1, b_2$  be nonnegative integers. We denote  $\bar{\alpha} = (\alpha, \beta)$ ,  $\bar{a} = (a_1, a_2)$ ,  $\bar{b} = (b_1, b_2)$ . We consider the logarithmic Riesz mean

$$(1.1) \quad \frac{1}{\Gamma(r + 1)} \sum_{n \leq x} h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b}) \log^r(x/n)$$

$h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b})$  being a sequence of complex numbers, not identically zero, coefficients of the Dirichlet series

$$L^\alpha(a_1 s - b_1, \chi_1) L^\beta(a_2 s - b_2, \chi_2) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b})}{n^s}.$$

Thus

$$h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b}) = \sum_{n_1^{a_1} n_2^{a_2} = n} n_1^{b_1} n_2^{b_2} \tau_\alpha(n_1) \tau_\beta(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2), \quad (1.2)$$

where  $\tau_c(n)$  denotes the number of representations of  $n$  as a product of  $c$  factors. We denote

$$A(s; \bar{a}, \bar{b}) = L^\alpha(a_1 s - b_1, \chi_1) L^\beta(a_2 s - b_2, \chi_2). \quad (1.3)$$

Here  $\chi_1, \chi_2$  are primitive characters modulo  $q_1, q_2$  respectively, where  $q_1$  and  $q_2$  are positive integers. Let us suppose for example that

$$\frac{1 + b_1}{a_1} = \max\left\{\frac{1 + b_j}{a_j}, j = 1, 2\right\},$$

therefore  $a_1 \leq a_2 + k$ , with  $k = a_2 b_1 - a_1 b_2$ . One purpose of the present paper is to provide asymptotic estimates for the sums (1.1) using complex methods and properties of exponential integrals. Throughout the paper  $s = \sigma + it$  and  $w = u + iv$  with  $\sigma, t$  and  $u, v$  real numbers and  $C$  denotes a constant, not necessarily the same in each occurrence.

## 2 Statement of results

We prove the following theorem, which we shall apply of the functions  $h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b})$ .

**Theorem.** *Let  $h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b})$  be the arithmetical function defined in (1.2) with*

$$\frac{b_2}{a_2} < \frac{b_1}{a_1} \leq \frac{1 + b_2}{a_2} \leq \frac{1 + b_1}{a_1}.$$



Let  $r$  be a positive number such that  $2r+1-2(b_1\alpha+b_2\beta)-\alpha-\beta > 0$ . Then the logarithmic Riesz mean (1.1) of  $h_{\bar{\alpha}}$  holds the following asymptotic formula:

$$\frac{1}{\Gamma(r+1)} \sum_{n \leq x} h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b}) \log^r \left( \frac{x}{n} \right) = S_r(x; \bar{a}, \bar{b}) + O\left(x^{-\frac{2r+1-2(b_1\alpha+b_2\beta)-\alpha-\beta}{2(a_1\alpha+a_2\beta)}}\right) \quad (2.1)$$

where  $S_r(x; \bar{a}, \bar{b})$  is the sum of the residues of the function  $A(s; \bar{a}, \bar{b})x^s s^{-r-1}$ . Note that the power of  $x$  in the error term (2.1), is negative.

If  $r$  is an integer and  $\frac{1+b_2}{a_2} < \frac{1+b_1}{a_1}$ , then we have

$$\begin{aligned} \sum_{n \leq x} h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b}) \log^r \left( \frac{x}{n} \right) &= r! \eta(\chi_1) x^{\frac{1+b_1}{a_1}} P_{\alpha-1}(\log x) + \\ &+ r! \eta(\chi_2) x^{\frac{1+b_2}{a_2}} P_{\beta-1}(\log x) + r! P_r(\log x) + O\left(x^{-\frac{2r+1-2(b_1\alpha+b_2\beta)-\alpha-\beta}{2(a_1\alpha+a_2\beta)}}\right) \end{aligned} \quad (2.2)$$

where  $\eta(\chi) = 1$  if  $\chi$  is the principal character modulo  $q$ , and  $\eta(\chi) = 0$  otherwise. The function  $P_r(\log x)$  is  $\text{Res}_{s=0}(A(s; \bar{a}, \bar{b})x^s s^{-r-1})$ .

If  $r$  is an integer and  $\frac{1+b_1}{a_1} = \frac{1+b_2}{a_2}$ , then

$$\begin{aligned} \sum_{n \leq x} h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b}) \log^r \left( \frac{x}{n} \right) &= r! \theta_{12} x^{\frac{1+b_2}{a_2}} P_{\lambda_{12}}(\log x) + \\ &+ r! P_r(\log x) + O\left(x^{-\frac{2r+1-2(b_1\alpha+b_2\beta)-\alpha-\beta}{2((a_2+k)\alpha+a_2\beta)}}\right). \end{aligned} \quad (2.3)$$

where

- i)  $\theta_{12} = 1$  and  $\lambda_{12} = \alpha - 1$  if  $\chi_1$  is principal and  $\chi_2$  non-principal;  
 $\theta_{12} = 1$  and  $\lambda_{12} = \beta - 1$  if  $\chi_1$  is non-principal and  $\chi_2$  principal;  
 $\theta_{12} = 1$  and  $\lambda_{12} = \alpha + \beta - 1$  if  $\chi_1$  and  $\chi_2$  are principals; and  
 $\theta_{12} = 0$  otherwise.
- ii)  $P_n(\log x)$  is a polynomial in  $\log x$  of  $n$ th-degree.

### 3 The necessary lemmas

We need to know the asymptotic behavior of the integral  $\frac{1}{2\pi i} \int_{\kappa-iT}^{\kappa+iT} x^s s^{-r-1} ds$ . The case  $r = 0$  can be found in [9], Lemma-12.1. The case  $r \geq 0$  real, is Lemma 1 [13] with  $y = e^x$ .

**Lemma 1.** *Let  $r \geq 0$ ,  $\kappa > 0$  be real constants. Then, uniformly in  $y > 0, T \geq 1$ , for  $y \neq 1$*

$$\frac{1}{2\pi i} \int_{\kappa-iT}^{\kappa+iT} \frac{y^s}{s^{r+1}} ds - \frac{\lambda_r(y)}{\Gamma(r+1)} \ll y^{\kappa} T^{-r} \min\{1, T^{-1} |\log y|^{-1}\}$$

where  $\lambda_r(y) = 0$  if  $0 < y < 1$  and  $\lambda_r(y) = \log^r y$ , if  $y > 1$ . For  $y = 1$ ,

$$\frac{1}{2\pi i} \int_{\kappa-iT}^{\kappa+iT} \frac{ds}{s} = \frac{1}{2} + O\left(\frac{\kappa}{T}\right), \quad \left| \frac{1}{2\pi i} \int_{\kappa-iT}^{\kappa+iT} \frac{ds}{s^{r+1}} \right| \ll T^{-r}.$$

Note that when  $y \neq 1$ , one obtains the given estimation considering two different contours (as in [9], Lemma-12.1): a U-shaped contour that opens to the right if  $0 < y < 1$  and the another contour replacing the vertical segment of integration by a circular arc with center 0 and radius  $R = \sqrt{c^2 + T^2}$ . Analogously, if  $y > 1$  the U-shaped contour opens to the left and for the circular arc we take the arc which lies to the left of the segment, also with center 0 and the same radius  $R$ .

**Lemma 2.** *Let*

$$A(s) = \sum_{n=1}^{\infty} f(n)n^{-s}$$

*be a Dirichlet series absolutely convergent for  $\operatorname{Re} s > \sigma_a$  and  $|f(n)| < C\psi(n)$  where  $C > 0$  and for  $x \geq x_0$ ,  $\psi(x)$  is a nondecreasing function. Let further*

$$\sum_{n=1}^{\infty} |f(n)|n^{-\sigma} \ll (\sigma - \sigma_a)^{-\gamma} \quad (3.1)$$

*as  $\sigma \rightarrow \sigma_a^+$  for some  $\gamma > 0$ . If  $w = u + iv$ , ( $u, v$  real) is arbitrary,  $r \geq 0$  be real number,  $x > 1$ ,  $\kappa > 0$ ,  $T \geq 1$  and  $u + \kappa > \sigma_a$ , then*

$$\begin{aligned} \frac{1}{\Gamma(r+1)} \sum_{n \leq x} f(n) \log^r(x/n) n^{-w} &= \frac{1}{2\pi i} \int_{\kappa - iT}^{\kappa + iT} A(w+s) x^s s^{-r-1} ds \\ &+ O(x^\kappa T^{-r-1} (u + \kappa - \sigma_a)^{-\gamma}) + O(T^{-r-1} \psi(2x) x^{1-u} \log 2x) \\ &+ O(T^{-r} \psi(2x) x^{-u}). \end{aligned} \quad (3.2)$$

**Proof.** Following the proof of Lemma 3.12, case  $r = 0$  of Titchmarsh [12], (Satz 3.1 p. 376-377 [11]), and using Lemma 1, the formula (3.2) is deduced. Here we require  $\kappa > 0$  to allow the application of Lemma 1. Also  $\kappa > \sigma_a$  in order to exchange summation and integration. ■

For any character  $\chi$  modulo  $q$  let  $G(n, \chi)$  denote the Gauss sum

$$G(n, \chi) = \sum_{m=1}^q \chi(m) \exp(2\pi i m n / q).$$

If  $\chi$  is a primitive character, then  $G(n, \chi) = \bar{\chi}(n)G(1, \chi)$  (see Theorem V 4.12 Ayoub [2]) which holds for every  $n$ . Then

$$\sum_{n=1}^{\infty} G(n, \chi) n^{-s} = G(1, \chi) \sum_{n=1}^{\infty} \bar{\chi}(n) n^{-s}. \quad (3.3)$$

**Lemma 3.** *Let  $\chi$  be a primitive character modulo  $q$  and let  $L(s, \chi)$  be the associated Dirichlet L-function. For  $\operatorname{Re} s > 1$ , let  $L^*(s, \bar{\chi}) = G(1, \chi)L(s, \bar{\chi})$  given in (3.3). Then  $L(s, \chi)$  and  $L^*(s, \bar{\chi})$  satisfy the functional equation*

$$L(s, \chi) = (i/q)(2\pi/q)^{s-1} \Gamma(1-s) \{-e^{\pi i s/2} + \chi(-1)e^{-\pi i s/2}\} L^*(1-s, \bar{\chi}). \quad (3.4)$$

If we denote  $H(s, \chi) = (2\pi)^{s-1}\Gamma(1-s)\{-e^{\pi is/2} + \chi(-1)e^{-\pi is/2}\}$ , then we can write (3.4) as

$$L(s, \chi) = (i/q^s)H(s, \chi)L^*(1-s, \bar{\chi}). \quad (3.5)$$

**Proof.** See T.M. Apostol [1] Chapter 12, or K. Prachar [11] VII Satz 1.1 or K. Chandrasekharan [5] Chapter VI, Theorem 2. ■

The asymptotic behaviour of  $H(s, \chi)$  when  $\sigma$  is fixed and  $|t| \rightarrow \infty$  can be determined by using Stirling's formula in the form

$$\begin{aligned} \Gamma(s) = & \sqrt{2\pi}|t|^{\sigma-1/2} \times \\ & \times \exp \left\{ -(1/2)\pi|t| + i \left( t \log |t| - t + \frac{\pi t}{2|t|} \left( \sigma - \frac{1}{2} \right) \right) \right\} \times (1 + O(|t|^{-1})) \end{aligned}$$

( $|t| \geq 1$ ). So, one obtains

$$H(\sigma + it, \chi) = C e^{-it \log t + it \log(2\pi) + it t^{1/2-\sigma}} + O(t^{-\sigma-1/2}) \quad (3.6)$$

where  $t \geq T_0 > 0$ , ( see [10] A. Ivić and T. Meurman pag 347, see also E.T. Copson [6] or E.C.Titchmarsh pag 160 [12] ). In (3.6)  $C$  and the implicit constants are depending on  $\sigma$ .

For  $q > 1$ , the principal character  $\chi_0$  is not primitive but it is real, so that  $\bar{\chi}_0 = \chi_0$  and  $L(s, \chi_0)$  holds a similar functional equation

$$L(s, \chi_0) = 2^s \pi^{s-1} \prod_{p|k} \frac{(1-p^{-s})}{(1-p^{s-1})} \Gamma(1-s) \sin \frac{\pi s}{2} L(1-s, \chi_0)$$

see [7] , Theorem 10, Chapter 12. If  $q = q_1 \cdots q_r$  is a decomposition of  $q$  into pairwise coprime integers and if  $\chi$  is a character modulo  $q$ , then exists a unique decomposition of  $\chi$  into characters  $\chi_i$  modulo  $q_i$ ,  $\chi = \chi_1 \cdots \chi_r$ . The Gaussian sum  $G(n, \chi)$  verifies  $G(n, \chi) = \epsilon G(n_1, \chi_1) \cdots G(n_r, \chi_r)$  with  $n_i \equiv n \pmod{q_i}$  and  $\epsilon = \chi_1(q/q_1) \cdots \chi_r(q/q_r)$  (see [2] Theorem 4.1 and 4.2, Chapter V). If  $\chi$  is a character modulo  $q$ ,  $f(\chi)$  its conductor and  $\chi'$  the primitive character modulo  $f(\chi)$  equivalent to  $\chi$ , then

$$L(s, \chi) = \prod_{p|q} \left( 1 - \frac{\chi'(p)}{p^s} \right) L(s, \chi')$$

(see [2] Theorem 4.7 Chapter V or Chapter VI, K. Chandrasekharan [4] ). Hence every  $L$ -series  $L(s, \chi)$  is equal to the  $L$ -series  $L(s, \chi')$  of a primitive character , multiplied by a finite number of factors. Then it is sufficient to consider the functional equation (3.5).

**Lemma 4.** Let  $0 < a \leq 1$ . Then for the Hurwitz zeta-function  $\zeta(s, a)$  we have uniformly in  $\sigma$  as  $|t| \rightarrow \infty$

$$\zeta(\sigma + it, a) \ll |t|^{\tau(\sigma)} \log |t| \quad (3.7)$$

where

$$\tau(\sigma) = \begin{cases} \frac{1}{2} - \sigma, & \text{if } \sigma \leq 0 \\ \frac{1}{2}(1 - \sigma), & \text{if } 0 \leq \sigma \leq 1 \\ 0, & \text{if } \sigma \geq 1 \end{cases}$$

and  $\log |t|$  may be suppressed except when  $-\epsilon \leq \sigma \leq \epsilon$  or  $1 - \epsilon \leq \sigma \leq 1 + \epsilon$ .

Let  $\chi$  be a character modulo  $q$  and let  $L(s, \chi)$  be the associated Dirichlet  $L$ -function. Then we have as  $|t| \rightarrow \infty$

$$L(s, \chi) \ll q|t|^{\tau(\sigma)} \log(q|t|) \quad (3.8)$$

where  $\tau(\sigma)$  is given above.

**Proof.** (3.7) is proved in [15], p. 276, and (3.8) follows from (3.7) and from the expression

$$L(s, \chi) = q^{-s} \sum_{n=1}^q \chi(n) \zeta(s, n/q) \quad (s \neq 1). \quad \blacksquare$$

#### 4 Proof of Theorem

We consider the function  $A(s; \bar{a}, \bar{b})$  defined as

$$\begin{aligned} A(s; \bar{a}, \bar{b}) &= L^\alpha(a_1 s - b_1, \chi_1) L^\beta(a_2 s - b_2, \chi_2) \\ &= \sum_{n_1=1}^{\infty} \frac{n_1^{b_1} \tau_\alpha(n_1) \chi_1(n_1)}{n_1^{a_1 s}} \sum_{n_2=1}^{\infty} \frac{n_2^{b_2} \tau_\beta(n_2) \chi_2(n_2)}{n_2^{a_2 s}} \\ &= \sum_{n=1}^{\infty} h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b}) n^{-s}, \quad \text{in } \text{Re } s > \frac{1 + b_1}{a_1}. \end{aligned}$$

Moreover, as  $\frac{b_2}{a_2} \leq \frac{b_1}{a_1}$  then  $n_1^{b_1} n_2^{b_2} = (n_1^{a_1})^{\frac{b_1}{a_1}} (n_2^{a_2})^{\frac{b_2}{a_2}} \leq (n_1^{a_1} n_2^{a_2})^{\frac{b_1}{a_1}}$  and

$$|h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b})| \leq \sum_{n_1^{a_1} n_2^{a_2} = n} n_1^{b_1} n_2^{b_2} \tau_\alpha(n_1) \tau_\beta(n_2) \leq n^{b_1/a_1} \sum_{n_1^{a_1} n_2^{a_2} = n} \tau_\alpha(n_1) \tau_\beta(n_2). \quad (4.1)$$

Therefore  $|h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b})| \ll n^{\frac{b_1}{a_1} + \epsilon}$ ,  $|h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{0})| \ll n^\epsilon$  and we obtain the bound

$$\begin{aligned} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{|h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b})|}{n^\sigma} &\ll \sum_{n_1=1}^{\infty} \left( \frac{1}{n_1^{a_1 \sigma - b_1}} \right)^\alpha \sum_{n_2=1}^{\infty} \left( \frac{1}{n_2^{a_2 \sigma - b_2}} \right)^\beta \\ &\ll \frac{1}{(\sigma - \sigma_a)^\gamma}, \quad \sigma_a = \frac{1 + b_1}{a_1}, \quad \gamma = \alpha + \beta. \end{aligned} \quad (4.2)$$

We denote

$$M(x; h_\alpha, r) = \frac{1}{\Gamma(r+1)} \sum_{n \leq x} h_{\bar{\alpha}}(n; \bar{a}, \bar{b}) \log^r(x/n).$$

Let  $T$  be large, in fact larger than the imaginary part of any of the singularities of  $A(s; \bar{a}, \bar{b})$ . From (4.1) and (4.2) we can use Lemma 2 with  $w = 0$ ,  $\psi(x) = x^{\frac{b_1}{a_1} + \epsilon}$ ,  $\kappa = \frac{1+b_1}{a_1} + \frac{1}{\log x}$  to deduce that

$$M(x; h_\alpha, r) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\kappa-iT}^{\kappa+iT} A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1} ds + R(x; \bar{a}, \bar{b}) \quad (4.3)$$

where for any fixed  $\epsilon > 0$ ,

$$R(x; \bar{a}, \bar{b}) = O(x^{\frac{1+b_1}{a_1}} T^{-r-1} (\log x)^{\alpha+\beta}) + O(T^{-r-1} x^{1+\frac{b_1}{a_1}+\epsilon}) + O(T^{-r} x^{\frac{b_1}{a_1}+\epsilon}).$$

Since  $\frac{1+b_1}{a_1} \leq 1 + \frac{b_1}{a_1}$ , the first O-term can be omitted, and one obtains

$$R(x; \bar{a}, \bar{b}) = O(T^{-r-1} x^{1+\frac{b_1}{a_1}+\epsilon}) + O(T^{-r} x^{\frac{b_1}{a_1}+\epsilon}).$$

Therefore if we take  $T = x^\delta$  ( $\delta > 1$ ), we have that  $R(x; \bar{a}, \bar{b}) \ll T^{-r} x^{\frac{b_1}{a_1}+\epsilon}$ .

In order to calculate the integral of (4.3), we insert the line segments  $L_2, L_3, L_4$  to form a closed contour to the left of  $L_1 = [\kappa - iT, \kappa + iT]$ . That is the rectangle  $R_T$  with vertices  $-h \pm iT, \kappa \pm iT$ , (for some  $h > 0$ ). By the residue theorem of Cauchy and (4.3) we have

$$M(x; h_\alpha, r) = S_r(x; \bar{a}, \bar{b}) + R(x; \bar{a}, \bar{b}) - \frac{1}{2\pi i} \int_{L_2+L_3+L_4} A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1} ds \quad (4.4)$$

where the function  $S_r(x; \bar{a}, \bar{b})$  is a sum of the residues of  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1}$  for the singularities inside the rectangle  $R_T$ .  $L_2$  is the line segment from  $\kappa + iT$  to  $-h + iT$ ,  $L_3$  is the line segment from  $-h + iT$  to  $-h - iT$ , and  $L_4$  is the line segment from  $-h - iT$  to  $\kappa - iT$ .

*Estimation to the integral over  $L_2 + L_4$*

$$\left| \frac{1}{2\pi i} \int_{L_2} A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1} ds \right| \leq \frac{1}{2\pi} \int_{-h}^{\kappa} |A(\sigma + iT; \bar{a}, \bar{b})| x^\sigma T^{-r-1} d\sigma.$$

From Lemma 4 we deduce

$$L^\alpha(a_1\sigma - b_1 + ia_1T, \chi_1) \ll \begin{cases} q_1^\alpha |a_1T|^{\alpha(\frac{1}{2}-a_1\sigma+b_1)} \log^\alpha(q_1|a_1T|), & \text{if } \sigma \leq b_1/a_1. \\ q_1^\alpha |a_1T|^{\alpha(\frac{\sigma}{2}(1-a_1\sigma+b_1))} \log^\alpha(q_1|a_1T|), & \text{if } \frac{b_1}{a_1} \leq \sigma \leq \frac{1+b_1}{a_1}. \\ q_1^\alpha \log^\alpha(q_1|a_1T|), & \text{if } \sigma > \frac{1+b_1}{a_1}. \end{cases}$$

Similarly we have

$$L^\beta(a_2\sigma - b_2 + ia_2T, \chi_2) \ll \begin{cases} q_2^\beta |a_2T|^{\beta(\frac{1}{2}-a_2\sigma+b_2)} \log^\beta(q_2|a_2T|), & \text{if } \sigma \leq b_2/a_2. \\ q_2^\beta |a_2T|^{\beta(\frac{\sigma}{2}(1-a_2\sigma+b_2))} \log^\beta(q_2|a_2T|), & \text{if } \frac{b_2}{a_2} \leq \sigma \leq \frac{1+b_2}{a_2}. \\ q_2^\beta \log^\beta(q_2|a_2T|), & \text{if } \sigma > \frac{1+b_2}{a_2}. \end{cases}$$

In order to estimate the integral over  $L_2 + L_4$  we need obtain bounds of  $L^\alpha(a_1\sigma - b_1 + ia_1T, \chi_1) L^\beta(a_2\sigma - b_2 + ia_2T, \chi_2)$  over the different intervals:

$$-h < 0 < \frac{b_2}{a_2} < \frac{b_1}{a_1} \leq \frac{1+b_2}{a_2} \leq \frac{1+b_1}{a_1}.$$

Let  $F(T) = q_1^\alpha q_2^\beta \log^\alpha(q_1|a_1T|) \log^\beta(q_2|a_2T|)$ , then we deduce the estimates:

(i) When  $-h < \sigma \leq \frac{b_2}{a_2}$  then

$$A(s; \bar{a}, \bar{b}) \ll F(T) |a_1T|^{\alpha[\frac{1}{2}+b_1]} |a_2T|^{\beta[\frac{1}{2}+b_2]} (|a_1T|^{-\alpha a_1} |a_2T|^{-\beta a_2})^\sigma$$

and we deduce the estimates

$$\begin{aligned} I_1 &= \frac{1}{2\pi} \left( \int_{-h}^{b_2/a_2} \right) |A(\sigma + iT; \bar{a}, \bar{b})| \frac{x^\sigma}{T^{r+1}} d\sigma \\ &\ll F(T) |a_1T|^{\alpha(\frac{1}{2}+b_1)} |a_2T|^{\beta(\frac{1}{2}+b_2)} T^{-r-1} \int_{-h}^{b_2/a_2} \left( \frac{x}{|a_1T|^{\alpha a_1} |a_2T|^{\frac{a_2\beta}{2}}} \right)^\sigma d\sigma \\ &\ll x^{-h} T^{\frac{1}{2}(\alpha+\beta)+(b_1\alpha+b_2\beta)+(a_1\alpha+a_2\beta)h-r-1} \log^{\alpha+\beta} T \end{aligned}$$

(ii) When  $\frac{b_2}{a_2} < \sigma \leq \frac{b_1}{a_1}$  the argument is similar and since

$$A(s; \bar{a}, \bar{b}) \ll F(T) |a_1T|^{\alpha[\frac{1}{2}+b_1]} |a_2T|^{\beta[\frac{1}{2}(1+b_2)]} (|a_1T|^{-\alpha a_1} |a_2T|^{-\beta a_2/2})^\sigma$$

then

$$\begin{aligned} I_2 &= \frac{1}{2\pi} \int_{b_2/a_2}^{b_1/a_1} |A(\sigma + iT; \bar{a}, \bar{b})| \frac{x^\sigma}{T^{r+1}} d\sigma \\ &\ll F(T) |a_1T|^{\alpha(\frac{1}{2}+b_1)} |a_2T|^{\beta(\frac{1+b_2}{2})} T^{-r-1} \int_{b_2/a_2}^{b_1/a_1} \left( \frac{x}{|a_1T|^{\alpha a_1} |a_2T|^{\frac{a_2\beta}{2}}} \right)^\sigma d\sigma \end{aligned}$$

hence we have

$$I_2 \ll x^{\frac{b_2}{a_2}} T^{\frac{1}{2}(\alpha+\beta)+(b_1\alpha+b_2\beta)-(a_1\alpha+a_2\beta)\frac{b_2}{a_2}-r-1} \log^{\alpha+\beta} T$$

(iii) When  $\frac{b_1}{a_1} < \sigma \leq \frac{1+b_2}{a_2} (< \frac{1+b_1}{a_1})$

$$\begin{aligned} I_3 &= \frac{1}{2\pi} \int_{b_1/a_1}^{(1+b_2)/a_2} |A(\sigma + iT; \bar{a}, \bar{b})| \frac{x^\sigma}{T^{r+1}} d\sigma \\ &\ll F(T) |a_1T|^{\alpha(\frac{1+b_1}{2})} |a_2T|^{\beta(\frac{1+b_2}{2})} T^{-r-1} \int_{b_1/a_1}^{(1+b_2)/a_2} \left( \frac{x}{|a_1T|^{\frac{\alpha a_1}{2}} |a_2T|^{\frac{a_2\beta}{2}}} \right)^\sigma d\sigma \end{aligned}$$

analogously we obtain

$$I_3 \ll x^{\frac{b_1}{a_1}} T^{\frac{1}{2}(\alpha+\beta)+\frac{1}{2}(b_1\alpha+b_2\beta)-(a_1\alpha+a_2\beta)\frac{b_1}{2a_1}-r-1} \log^{\alpha+\beta} T.$$

(iv) When  $\frac{1+b_2}{a_2} < \sigma \leq \frac{1+b_1}{a_1}$  then the function  $A(s; \bar{a}, \bar{b})$  is

$$A(s; \bar{a}, \bar{b}) \ll F(T) |a_1 T|^{\alpha \lfloor \frac{1+b_1}{2} \rfloor} (|a_1 T|^{-\alpha a_1/2})^\sigma$$

and we deduce the integral  $I_4$  in a similar manner to above cases.

(v) Finally, if  $\sigma > \frac{1+b_1}{a_1}$  we obtain  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) \ll F(T)$  and it follows

$$I_5 \ll x^{\frac{1+b_1}{a_1}} T^{-r-1} \log^{\alpha+\beta} T \log^{-1} x \ll R(x; \bar{a}, \bar{b}). \quad (4.5)$$

Thus, from the above estimates we obtain

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\pi i} \int_{L_2+L_4} A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1} ds \\ \ll x^{-h} T^{\frac{\alpha+\beta}{2} + (\alpha b_1 + \beta b_2) + h(\alpha a_1 + \beta a_2) - r - 1} \log^{\alpha+\beta} T \\ + x^{\frac{b_2}{a_2}} T^{\frac{\alpha+\beta}{2} + (\alpha b_1 + \beta b_2) - (\alpha a_1 + \beta a_2) \frac{b_2}{a_2} - r - 1} \log^{\alpha+\beta} T \\ + x^{\frac{b_1}{a_1}} T^{\frac{\alpha+\beta}{2} + \alpha b_1 + \frac{\beta b_2}{2} - (\alpha a_1 + \frac{\beta a_2}{2}) \frac{b_1}{a_1} - r - 1} \log^{\alpha+\beta} T \end{aligned} \quad (4.6)$$

From (4.4), (4.5) and (4.6) we obtain

$$\begin{aligned} M(x; h_\alpha, r) &= S_r(x; \bar{a}, \bar{b}) + R(x; \bar{a}, \bar{b}) \\ &+ O(x^{-h} T^{\frac{\alpha+\beta}{2} + (\alpha b_1 + \beta b_2) + h(\alpha a_1 + \beta a_2) - r - 1} \log^{\alpha+\beta} T) \\ &+ O(x^{\frac{b_2}{a_2}} T^{\frac{\alpha+\beta}{2} + (\alpha b_1 + \beta b_2) - (\alpha a_1 + \beta a_2) \frac{b_2}{a_2} - r - 1} \log^{\alpha+\beta} T) \\ &+ O(x^{\frac{b_1}{a_1}} T^{\frac{\alpha+\beta}{2} + \alpha b_1 + \frac{\beta b_2}{2} - (\alpha a_1 + \frac{\beta a_2}{2}) \frac{b_1}{a_1} - r - 1} \log^{\alpha+\beta} T) \\ &- \frac{1}{2\pi i} \int_{L_3} A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1} ds. \end{aligned} \quad (4.7)$$

*Estimation of integral over  $L_3$ .* Over the line segment  $[-h \pm iT]$  we can write

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\pi i} \int_{-h-iT}^{-h+iT} A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1} ds &= \\ &= \frac{1}{2\pi i} \int_{-h-iT}^{-h+iT} L^\alpha(a_1 s - b_1, \chi_1) L^\beta(a_2 s - b_2, \chi_2) x^s s^{-r-1} ds \\ &= \frac{1}{2\pi} \int_{-T}^T \frac{L^\alpha(a_1(-h+it) - b_1, \chi_1) L^\beta(a_2(-h+it) - b_2, \chi_2) x^{-h+it}}{(-h+it)^{r+1}} dt. \end{aligned}$$

Then an application of the functional equation given in Lemma 3 shows that

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2\pi i} \int_{-h-iT}^{-h+iT} A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1} ds &= \frac{i^{\alpha+\beta}}{2\pi} q_1^{\alpha(a_1 h + b_1)} q_2^{\beta(a_2 h + b_2)} x^{-h} \times \\
&\times \sum_{N_1=1}^{\infty} G^*(N_1, \chi_1, \alpha) N_1^{-(1+b_1+a_1 h)} \sum_{N_2=1}^{\infty} G^*(N_2, \chi_2, \beta) N_2^{-(1+b_2+a_2 h)} \\
&\times \int_{-T}^T H^\alpha(-a_1 h - b_1 + ia_1 t, \chi_1) H^\beta(-a_2 h - b_2 + ia_2 t, \chi_2) \\
&\times \left( \frac{N_1^{a_1} N_2^{a_2} x}{q_1^{\alpha a_1} q_2^{\beta a_2}} \right)^{it} \frac{dt}{(-h + it)^{r+1}}. \tag{4.8}
\end{aligned}$$

From (3.6) we obtain

$$\begin{aligned}
H^\alpha(-a_1 h - b_1 + ia_1 t, \chi_1) H^\beta(-a_2 h - b_2 + ia_2 t, \chi_2) &= \\
&= C e^{-i(a_1 \alpha + a_2 \beta) t \log t + i(a_1 \alpha \log(2\pi e/a_1) + a_2 \beta \log(2\pi e/a_2)) t} t^{(1/2 + a_1 h + b_1) \alpha} \times \\
&\times t^{(1/2 + a_2 h + b_2) \beta} \{1 + O(|t|^{-1})\}. \tag{4.9}
\end{aligned}$$

Furthermore

$$(-h + it)^{-r-1} = (it)^{-r-1} + O(|t|^{-r-2}), \quad (|t| > h) \tag{4.10}$$

Let us suppose  $T_0 > 0$  enough large. Now, we will divide the integral  $\int_{-T}^T$  as the sum

$$\int_{-T}^T = \int_{-T}^{-T_0} + \int_{-T_0}^{T_0} + \int_{T_0}^T.$$

Obviously,  $\int_{-T_0}^{T_0}$  is a constant, and to estimate the other two integrals is sufficient to estimate one of them. Using (4.9) and (4.10) we have

$$\begin{aligned}
\int_{T_0}^T \frac{H^\alpha(-a_1 h - b_1 + ia_1 t, \chi_1) H^\beta(-a_2 h - b_2 + ia_2 t, \chi_2)}{(-h + it)^{r+1}} \left( \frac{N_1^{a_1} N_2^{a_2} x}{q_1^{\alpha a_1} q_2^{\beta a_2}} \right)^{it} dt &= \\
&= C' \int_{T_0}^T \varphi(t) e(f(t) + Kt) dt + O\left( \int_{T_0}^T (\varphi(t)/t) dt \right) \tag{4.11}
\end{aligned}$$

$C'$  being a constant,  $e(\alpha) = e^{2\pi i \alpha}$ ,

$$\begin{aligned}
\varphi(t) &= t^{(1/2)(\alpha+\beta) + h(a_1 \alpha + a_2 \beta) + b_1 \alpha + b_2 \beta - r - 1} \\
f(t) &= -\frac{1}{2\pi} (a_1 \alpha + a_2 \beta) t \log t \\
K &= \frac{1}{2\pi} \left( a_1 \alpha \log\left(\frac{2\pi e}{a_1}\right) + a_2 \beta \log\left(\frac{2\pi e}{a_2}\right) + \log\left(\frac{N_1^{a_1} N_2^{a_2} x}{q_1^{\alpha a_1} q_2^{\beta a_2}}\right) \right).
\end{aligned}$$

We take  $h = \frac{2r+1-2(b_1 \alpha + b_2 \beta) - \alpha - \beta}{2(a_1 \alpha + a_2 \beta)} > 0$ , and obtain  $\varphi(t) = t^{-1/2}$ . To estimate the exponential integral of (4.11) we broke the integration interval

$$[T_0, T] = [T_0, t_0/2] \cup [t_0/2, 3t_0/2] \cup [3t_0/2, T]$$



that is

$$\begin{aligned} \int_{T_0}^T \varphi(t)e(f(t) + Kt)dt &= \\ &= \left( \int_{T_0}^{t_0/2} + \int_{t_0/2}^{3t_0/2} + \int_{3t_0/2}^T \right) \varphi(t)e(f(t) + Kt)dt = J_1 + J_2 + J_3 \end{aligned}$$

being  $f'(t_0) + K = 0$ , it is

$$t_0 = (2\pi) \left( \frac{N_1^{a_1} N_2^{a_2} x}{(a_1 q_1)^{\alpha a_1} (a_2 q_2)^{\beta a_2}} \right)^{1/(a_1 \alpha + a_2 \beta)}.$$

Therefore

$$t_0 \ll x^{\frac{1}{a_1 \alpha + a_2 \beta}}.$$

As

$$f''(t) = -\frac{a_1 \alpha + a_2 \beta}{2\pi t} < 0$$

we can use the lemmas 5.1.2 and 5.1.3 of [8], so

$$J_1 \ll 1, \quad J_2 \ll 1 \quad J_3 \ll x^{-\frac{1}{2(a_1 \alpha + a_2 \beta)}}.$$

Then the integral (4.11) is bounded

$$\int_{T_0}^T \frac{H^\alpha(-a_1 h - b_1 + ia_1 t, \chi_1) H^\beta(-a_2 h - b_2 + ia_2 t, \chi_2)}{(-h + it)^{r+1}} \left( \frac{N_1^{a_1} N_2^{a_2} x}{q_1^{\alpha a_1} q_2^{\beta a_2}} \right)^{it} dt \ll 1.$$

Therefore we obtain the following estimate

$$\frac{1}{2\pi i} \int_{L_3} A(s; \bar{a}, \bar{b}) x^s s^{-r-1} ds \ll x^{-h}. \quad (4.12)$$

If we choose  $T = x^{1+2(h+\frac{b_1}{a_1})}$ , we obtain that the order of each O-term of (4.7) is smaller than  $x^{-h}$ . Therefore

$$M(x; h_\alpha, r) = S_r(x; \bar{a}, \bar{b}) + O\left(x^{\frac{\alpha+\beta}{2(a_1 \alpha + a_2 \beta)} - \frac{r-b_1 \alpha - b_2 \beta + 1/2}{a_1 \alpha + a_2 \beta}}\right).$$

Hence (2.1) holds. If  $r$  is an integer, then  $\Gamma(r+1) = r!$  and we obtain (2.2) and (2.3).

The theorem is proved.  $\blacksquare$

**Corollary 1.** *Let  $\frac{1+b_2}{a_2} < \frac{1+b_1}{a_1}$ , then*

$$\begin{aligned} \sum_{n_1^{a_1} n_2^{a_2} \leq x} n_1^{b_1} n_2^{b_2} \chi_1(n_1) \chi_2(n_2) \log^r(x/n_1^{a_1} n_2^{a_2}) &= r! K_1 \eta(\chi_1) x^{\frac{1+b_1}{a_1}} + \\ &+ r! K_2 \eta(\chi_2) x^{\frac{1+b_2}{a_2}} + r! P_r(\log x) + O\left(x^{-\frac{r-1/2-b_1-b_2}{a_1+a_2}}\right) \end{aligned} \quad (4.13)$$

$$\begin{aligned} \sum_{n_1^{a_1} n_2^{a_2} \leq x} n_1^{b_1} n_2^{b_2} \log^r(x/n_1^{a_1} n_2^{a_2}) &= r! K_1 x^{\frac{1+b_1}{a_1}} + \\ &+ r! K_2 x^{\frac{1+b_2}{a_2}} + r! P_r(\log x) + O(x^{-\frac{r-1/2-b_1-b_2}{a_1+a_2}}). \end{aligned} \quad (4.14)$$

**Proof.** Taking  $\alpha = \beta = 1$ , and using (2.2) we obtain the asymptotic formula (4.13). Note that in this case the corresponding polynomial  $P_{\alpha-1}(\log x)$ ,  $P_{\beta-1}(\log x)$ , are constants,  $K_1, K_2$ .

If  $\chi_1 = \chi_2 \equiv 1$ ,  $q_1 = q_2 = 1$ , then  $\eta(\chi_1) = \eta(\chi_2) = 1$ , we obtain the asymptotic formula (4.14).

If  $b_1 = b_2 = 0$  then

$$h_{\overline{1}}(n; \overline{a}, \overline{0}) = d(n; a_1, a_2) = \#\{(n_1, n_2) \in \mathbb{N} \times \mathbb{N}; n_1^{a_1} n_2^{a_2} = n\}$$

and we can deduce the corresponding asymptotic formula. ■

**Corollary 2.** Let  $\alpha, \beta \geq 2$ ,  $\chi_1 = \chi_2 \equiv 1$ ,  $q_1 = q_2 = 1$  and  $\frac{1+b_2}{a_2} < \frac{1+b_1}{a_1}$ , then

$$\begin{aligned} \sum_{n_1^{a_1} n_2^{a_2} \leq x} n_1^{b_1} n_2^{b_2} \tau_\alpha(n_1) \tau_\beta(n_2) \log^r(x/n) &= r! x^{\frac{1+b_1}{a_1}} P_{\alpha-1}(\log x) + \\ &+ r! x^{\frac{1+b_2}{a_2}} P_{\beta-1}(\log x) + r! P_r(\log x) + O(x^{-\frac{2r+1-2(b_1\alpha+b_2\beta)-\alpha-\beta}{2(a_1\alpha+a_2\beta)}}). \end{aligned} \quad (4.15)$$

**Proof.** Is a consequence of (2.2) ■

**Corollary 3.** Let  $\frac{1+b_2}{a_2} = \frac{1+b_1}{a_1}$ ,  $\alpha = \beta = 2$ , and  $k = a_2 b_1 - a_1 b_2$ , then we have

$$\begin{aligned} \sum_{n_1^{a_1} n_2^{a_2} \leq x} n_1^{b_1} n_2^{b_2} d(n_1) d(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2) \log^r\left(\frac{x}{n}\right) &= r! \theta_{12} x^{\frac{1+b_2}{a_2}} P_{\lambda_{12}}(\log x) + \\ &+ r! P_r(\log x) + O(x^{-\frac{r+1/2-2b_1-2b_2-2}{2((a_2+k)+a_2)}}). \end{aligned} \quad (4.16)$$

**Proof.** If  $\alpha = \beta = 2$ , then  $\tau_\alpha(n) = \tau_\beta(n) = d(n)$  and using (2.3) we deduce the asymptotic formula (4.16). ■

## 5 Application to Farey sequence

Let  $F_N$  be a Farey sequence of order  $N$ , that is

$$F_N = \left\{ \frac{b}{a} \mid b \in \mathbb{Z}, a \in \mathbb{N}, (b, a) = 1, 0 \leq \frac{b}{a} \leq 1, 1 \leq a \leq N \right\}$$

where every fraction is arranged in non-decreasing order. From theorem of Farey-Cauchy we know that : If  $\frac{b_1}{a_1}$  is the immediately successor of  $\frac{b_2}{a_2}$  in the Farey sequence  $F_N$ , then  $k = a_2 b_1 - a_1 b_2 = 1$ . We consider

$$\frac{b_2}{a_2} < \frac{b_1}{a_1} \leq \frac{1+b_2}{a_2} \leq \frac{1+b_1}{a_1}, \quad \text{with } 1 \leq a_1 \leq a_2 + 1, \quad k = a_2 b_1 - a_1 b_2 = 1.$$

We take the case:  $\alpha = \beta = 2$ , that is,  $\tau_\alpha(n) = \tau_\beta(n) = d(n)$  and  $\frac{b_1}{a_1}, \frac{b_2}{a_2} \in F_7$ .  
where

$$F_7 = \left\{ \frac{0}{1}, \frac{1}{7}, \frac{1}{6}, \frac{1}{5}, \frac{1}{4}, \frac{2}{7}, \frac{2}{3}, \frac{2}{5}, \frac{3}{7}, \frac{3}{2}, \frac{4}{7}, \frac{4}{5}, \frac{3}{7}, \frac{5}{4}, \frac{5}{6}, \frac{6}{7}, \frac{1}{1} \right\}.$$

(A). The consecutive fractions  $\frac{b_2}{a_2} < \frac{b_1}{a_1}$ , with the condition  $a_1 = a_2 + 1$  immediately imply that

$$\frac{1 + b_2}{a_2} = \frac{1 + b_1}{a_1}$$

for example the fractions (a)  $(\frac{4}{5}, \frac{5}{6})$ , and (b)  $(\frac{5}{6}, \frac{6}{7})$ ,

a) In the case  $(\frac{4}{5}, \frac{5}{6})$ , we have  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) = L^2(6s - 5, \chi_1)L^2(5s - 4, \chi_2)$

$$h_{(2,2)}(n; (6, 5), (5, 4)) = \sum_{n_1^6 n_2^5 = n} n_1^5 n_2^4 d(n_1) d(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2).$$

The asymptotic formula is a particular case of (4.16) when  $\bar{a} = (6, 5)$  and  $\bar{b} = (5, 4)$ .

b) In the case  $(\frac{5}{6}, \frac{6}{7})$ , we have  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) = L^2(7s - 6, \chi_1)L^2(6s - 5, \chi_2)$  then

$$h_{(2,2)}(n; (7, 6), (6, 5)) = \sum_{n_1^7 n_2^6 = n} n_1^6 n_2^5 d(n_1) d(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2).$$

As in the above case, we obtain the asymptotic formula from (4.16).

(B). For the other fractions, we have the conditions

$$\frac{b_2}{a_2} < \frac{b_1}{a_1} < \frac{1 + b_2}{a_2} < \frac{1 + b_1}{a_1}, \quad 1 < a_1 < a_2 + 1$$

and we obtain the asymptotic formula substituting  $\bar{a}, \bar{b}$  in the corresponding cases. We consider, for example, the following consecutive fractions of  $F_7$ :

i) Let  $\frac{b_2}{a_2} = \frac{2}{7}, \frac{b_1}{a_1} = \frac{1}{3}$ ; then  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) = L^2(3s - 1, \chi_1)L^2(7s - 2, \chi_2)$ . The coefficient of its Dirichlet series is

$$h_{(2,2)}(n; (3, 7), (1, 2)) = \sum_{n_1^3 n_2^7 = n} n_1 n_2^2 d(n_1) d(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2)$$

ii) If  $(\frac{b_2}{a_2}, \frac{b_1}{a_1}) = (\frac{3}{7}, \frac{1}{2})$ , then  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) = L^2(2s - 1, \chi_1)L^2(7s - 3, \chi_2)$ , and

$$h_{(2,2)}(n; (2, 7), (1, 3)) = \sum_{n_1^2 n_2^7 = n} n_1 n_2^3 d(n_1) d(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2).$$

iii) For  $(\frac{4}{7}, \frac{3}{5})$ ; we have  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) = L^2(5s - 3, \chi_1)L^2(7s - 4, \chi_2)$ , and

$$h_{(2,2)}(n; (5, 7), (3, 4)) = \sum_{n_1^5 n_2^7 = n} n_1^3 n_2^4 d(n_1) d(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2).$$

iv) If  $(\frac{3}{5}, \frac{2}{3})$ ; then  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) = L^2(3s - 2, \chi_1)L^2(5s - 3, \chi_2)$ , and the function is

$$h_{(2,2)}(n; (3, 5), (2, 3)) = \sum_{n_1^3 n_2^3 = n} n_1^2 n_2^3 d(n_1) d(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2).$$

v) For  $(\frac{5}{7}, \frac{3}{4})$  we have  $A(s; \bar{a}, \bar{b}) = L^2(4s - 3, \chi_1)L^2(7s - 5, \chi_2)$ , then

$$h_{(2,2)}(n; (4, 7), (3, 5)) = \sum_{n_1^4 n_2^7 = n} n_1^3 n_2^5 d(n_1) d(n_2) \chi_1(n_1) \chi_2(n_2).$$

Using (2.2) or (4.15) with  $\alpha = \beta = 2$ , we obtain the asymptotic formula for the above functions.

## References

- [1] Apostol, T.M, *Dirichlet L-functions and character powers sums*. J. of Number Theory 2, 223-234 (1970).
- [2] Ayoub, R. *An introduction to the analytic theory of numbers*. Mathematical surveys, Number 10, American Mathematical Society, Providence, R. I. 1964.
- [3] Berndt, Bruce C, *Identities involving the coefficients of a class of Dirichlet series I, II, III* Trans. Amer. Math. Soc. 137, (1969) 345-359, *ibid.* (1969), 361-374 and 146, (1969), 323-348.
- [4] Chandrasekharan, K. *Introduction to analytic number theory*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1968.
- [5] Chandrasekharan, K. *Arithmetical functions*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1970.
- [6] Copson, E.T, *An introduction to the theory of functions of a complex variable*. Clarendon Press, Oxford, (1970).
- [7] Grosswald, E. *Topics from the theory of numbers*. Birkhauser, Boston Basel Stuttgart. 1984.
- [8] Huxley, M.N. *Area, lattice points and exponential sums*. London Mathematical Society Monographs. New Series, 13. Oxford Science Publications. The Clarendon Press, Oxford University Press, New York, 1996.
- [9] Ivić, A, *The Riemann Zeta-Function. Theory and applications*. J.Wiley and Sons. New York 1985. Dover Publications, Inc., Mineola, NY, 2003.
- [10] Ivić, A. and Meurman, T, *Sums of coefficients of Hecke series*. Acta Arithmetica LXVIII.4 (1994), 341-367.

- [11] Prachar, K, *Primzahlverteilung*. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York 1957.
- [12] Titchmarsh, E.C. *The theory of the Riemann zeta function (Revised by D.R. Heath-Brown)*. Clarendon Press Oxford 1986.
- [13] Vorhauer, U.M.A., *Three two-dimensional Weyl steps in the circle problem. II. The logarithmic Riesz mean for a class of arithmetic functions*. Acta-Arith. 91 (1) (1999), 57-73.
- [14] Vorhauer, U.M.A., Wirsing, E *Three two-dimensional Weyl steps in the circle problem. III. Exponential integrals and application*. [Proceedings Paper] Number theory in progress, Vol. 2 (Zakopane-Koscielisko, 1997). de Gruyter, Berlin. (1999). 1131-1146.
- [15] Whitaker, E.T. and Watson, G.N. *A course of modern analysis*. Cambridge 1963.



# Unified Theory of Obtaining a novel Class of Mixed Trilateral Generating Relations of Certain Special Functions by Group Theoretic Method

K.P. Samanta and A.K. Chongdar

Department of Mathematics

Bengal Engineering and Science University, Shibpur

P.O. Botanic Garden, Howrah - 711 103, India

## Abstract

In this paper, we have presented a unified theory of obtaining a novel class of mixed trilateral generating relations involving certain special functions by group theoretic method. A good number of theorems in connection with mixed trilateral generating relations involving certain special functions are obtained in course of application of our result.

*Key words*: Mixed trilateral generating functions, Gegenbauer polynomials, Hypergeometric polynomials, Biorthogonal polynomials, Laguerre polynomials.

*AMS-2010 Subject Classification Code* : 33C45, 33C47, 33C65.

## 1 Introduction

Unified theory of bilateral or trilateral generating relations for various special functions are of greater importance in the study of special functions. In this direction several attempts have been made by some researchers [1-15].

In this present article, we have discussed a group theoretic method for deriving a unified presentation of a novel class of mixed trilateral generating relations for certain special functions subject to the condition of construction of one parameter continuous transformations group for the special function under consideration. Furthermore, we would like to mention that a good number of theorems on mixed trilateral generating relations for various special functions can be easily obtained in course of application of our result (Theorem 1). In fact the main result of our investigation is given in section 2(Theorem 1).

## 2 Group-Theoretic Discussion

We first consider a bilateral generating relation involving a particular special function  $p_n^{(\alpha+n)}(x)$  of degree  $n$  and of parameter  $(\alpha + n)$  as follows:

$$G(x, u, w) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n p_n^{(\alpha+n)}(x) g_n(u) w^n, \quad (1)$$

where  $g_n(u)$  is an arbitrary polynomial of degree  $n$  and  $a_n$  is independent of  $x, u, w$ . Replacing  $w$  by  $wvz$  and then multiplying both sides of (2.1) by  $y^\alpha$ , we get

$$y^\alpha G(x, u, wvz) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n (p_n^{(\alpha+n)}(x) y^\alpha z^n) g_n(u) (wv)^n. \quad (2)$$

We now suppose that for the above special function  $p_n^{(\alpha+n)}(x)$ , it is possible to define a linear partial differential operator  $R$ , which generates one parameter continuous transformations group as follows:

$$R = A_1(x, y, z) \frac{\partial}{\partial x} + A_2(x, y, z) \frac{\partial}{\partial y} + A_3(x, y, z) \frac{\partial}{\partial z} + A_0(x, y, z) \quad (3)$$

such that

$$R(p_n^{(\alpha+n)}(x) y^\alpha z^n) = \rho_n p_{n+1}^{(\alpha-1)(n+1)}(x) y^{\alpha-1} z^{n+1}, \quad (4)$$

where  $\rho_n$  is function of  $n, \alpha$  and independent of  $x, y$  and

$$e^{wR} f(x, y, z) = \Omega(x, y, z, w) f\left(g(x, y, z, w), h(x, y, z, w), k(x, y, z, w)\right). \quad (5)$$

Operating both sides of (2.2) by  $e^{wR}$ , we get

$$e^{wR} \left( y^\alpha G(x, u, wvz) \right) = e^{wR} \left( \sum_{n=0}^{\infty} a_n (p_n^{(\alpha+n)}(x) y^\alpha z^n) g_n(u) (wv)^n \right). \quad (6)$$

Now the left number of (2.6), with the help of (2.5), becomes

$$\Omega(x, y, z, w) (h(x, y, z, w))^\alpha G\left(g(x, y, z, w), u, vwk(x, y, z, w)\right). \quad (7)$$

The right number of (2.6), with the help of (2.4), becomes

$$\sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} a_n \frac{w^m}{m!} \rho_n \rho_{n+1} \cdots \rho_{n+m-1} p_{n+m}^{(\alpha+n)}(x) y^{\alpha-m} z^{n+m} g_n(u) (wv)^n. \quad (8)$$

Now equating (2.7) and (2.8) and then putting  $y = z = 1$ , we get

$$\begin{aligned} & \Omega(x, 1, 1, w) (h(x, 1, 1, w))^\alpha G(g(x, 1, 1, w), u, vwk(x, 1, 1, w)) \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} a_n \frac{w^m}{m!} \rho_n \rho_{n+1} \cdots \rho_{n+m-1} p_n^{(\alpha+n-m)}(x) g_n(u) (wv)^n \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^n a_{n-m} \frac{w^n}{m!} \rho_{n-m} \rho_{n-m+1} \cdots \rho_{n-1} p_n^{(\alpha+n-m)}(x) g_{n-m}(u) v^{n-m} \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} w^n \sigma_n(x, u, v), \end{aligned}$$



where

$$\sigma_n(x, u, v) = \sum_{m=0}^n \frac{a_m}{(n-m)!} \prod_{i=m}^{n-1} \rho_i p_n^{(\alpha+m)}(x) g_m(u) v^m.$$

Thus we arrive at the following theorem.

**Theorem 1:** If

$$G(x, u, w) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n p_n^{(\alpha+n)}(x) g_n(u) w^n$$

then

$$\Omega(x, 1, 1, w)(h(x, 1, 1, w))^\alpha G(g(x, 1, 1, w), u, v) k(x, 1, 1, w) = \sum_{n=0}^{\infty} w^n \sigma_n(x, u, v),$$

where

$$\sigma_n(x, u, v) = \sum_{m=0}^n \frac{a_m}{(n-m)!} \prod_{i=m}^{n-1} \rho_i p_n^{(\alpha+m)}(x) g_m(u) v^m.$$

### 3 Applications

We now proceed to give a good number of applications of our result stated in Theorem 1.

#### 3.1 Application-1

At first we take

$$p_n^{(\alpha+n)}(x) = f_n^{(\beta+n)}(x) \text{ with } \alpha = \beta.$$

We now consider the following partial differential operator  $R$  :

$$R = xy^{-1}z \frac{\partial}{\partial x} - z \frac{\partial}{\partial y} - 2z^2y^{-1} \frac{\partial}{\partial z} - xy^{-1}z$$

such that

$$R(f_n^{(\beta+n)}(x) y^\beta z^n) = -(n+1) f_{n+1}^{(\beta+n)}(x) y^{\beta-1} z^{n+1} \quad (9)$$

and

$$e^{wR} f(x, y, z) = \exp(-wxy^{-1}z) f\left(x(1+wy^{-1}z), \frac{y}{(1+wy^{-1}z)}, \frac{z}{(1+wy^{-1}z)^2}\right). \quad (10)$$

Comparing (2.4), (2.5) with (3.1), (3.2), we get

$$\rho_n = -(n+1), \Omega(x, y, z, w) = \exp(-wxy^{-1}z), g(x, y, z, w) = x(1+wy^{-1}z),$$

$$h(x, y, z, w) = \frac{y}{(1+wy^{-1}z)}, \quad k(x, y, z, w) = \frac{z}{(1+wy^{-1}z)^2}.$$

So by the application of our Theorem 1, we get the following theorem on bilateral generating relations involving modified Laguerre polynomials.

**Theorem 2:** If

$$G(x, u, w) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n f_n^{(\beta+n)}(x)g_n(u) w^n \quad (11)$$

then

$$\exp(wx)(1-w)^\beta G\left(x(1-w), u, vw(1-w)^{-2}\right) = \sum_{n=0}^{\infty} w^n \sigma_n(x, u, v), \quad (12)$$

where

$$\sigma_n(x, u, v) = \sum_{m=0}^n a_m \binom{n}{m} f_n^{(\beta+m)}(x)g_m(u)v^m.$$

### 3.2 Application-2

Now let us take

$$p_n^{(\alpha+n)}(x) = L_{a, b, (m+n), n}(x) \quad \text{with } \alpha = m.$$

Then we consider the following partial differential operator  $R$ , where

$$R = bxy^{-1}z \frac{\partial}{\partial x} + bz \frac{\partial}{\partial y} + 2by^{-1}z^2 \frac{\partial}{\partial z} - axy^{-1}z$$

such that

$$R(L_{a, b, (m+n), n}(x) y^m z^n) = (n+1) L_{a, b, (m+n), n+1}(x) y^{m-1} z^{n+1} \quad (13)$$

and

$$e^{wR} f(x, y, z) = \exp\left(\frac{-awxy^{-1}z}{1-bwy^{-1}z}\right) f\left(x(1-bwy^{-1}z)^{-1}, y(1-bwy^{-1}z)^{-1}, z(1-bwy^{-1}z)^{-2}\right). \quad (14)$$

Comparing (2.4), (2.5) with (3.5), (3.6), we get

$$\rho_n = (n+1), \Omega(x, y, z, w) = \exp\left(\frac{-awxy^{-1}z}{1-bwy^{-1}z}\right), g(x, y, z, w) = x(1-bwy^{-1}z)^{-1},$$

$$h(x, y, z, w) = y(1-bwy^{-1}z)^{-1}, \quad k(x, y, z, w) = z(1-bwy^{-1}z)^{-2}.$$

So by the application of our Theorem 1, we get the following result on bilateral generating relations involving modified Laguerre polynomials.

**Theorem 3:** If

$$G(x, u, w) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n L_{a, b, (m+n), n}(x)g_n(u) w^n \quad (15)$$

then

$$\exp\left(\frac{-awx}{1-bw}\right)(1-bw)^{-m} G\left(x(1-bw)^{-1}, u, vw(1-bw)^{-2}\right) = \sum_{n=0}^{\infty} w^n \sigma_n(x, u, v), \quad (16)$$

where

$$\sigma_n(x, u, v) = \sum_{p=0}^n a_p \binom{n}{p} L_{a, b, (m+p), n}(x) g_p(u) v^p.$$

**Corollary 1:** On specializing the parameters as  $a = b = 1$  and  $m = 1 + \alpha$  in Theorem 3 we get the following result on modified Laguerre polynomials.

**Theorem 4:** If

$$G(x, u, w) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n L_n^{(\alpha+n)}(x) g_n(u) w^n \quad (17)$$

then

$$\exp\left(\frac{-wx}{1-w}\right) (1-w)^{-(1+\alpha)} G\left(x(1-w)^{-1}, u, vw(1-w)^{-2}\right) = \sum_{n=0}^{\infty} w^n \sigma_n(x, u, v), \quad (18)$$

where

$$\sigma_n(x, u, v) = \sum_{p=0}^n a_p \binom{n}{p} L_n^{(\alpha+p)}(x) g_p(u) v^p,$$

which is found derived in [17].

### 3.3 Application-3

Now we take

$$p_n^{(\alpha+n)}(x) = C_n^{(\lambda+n)}(x) \text{ with } \alpha = \lambda.$$

From (16), we see that

$$R = (x^2 - 1)y^{-1}z \frac{\partial}{\partial x} + 2xz \frac{\partial}{\partial y} + 3xy^{-1}z^2 \frac{\partial}{\partial z}$$

such that

$$R(C_n^{(\lambda+n)}(x) y^\lambda z^n) = (n+1) C_{n+1}^{(\lambda+n)}(x) y^{\lambda-1} z^{n+1} \quad (19)$$

and

$$e^{wR} f(x, y, z) = f\left(\frac{xy-wz}{(wz^2-2wxyz+y^2)^{\frac{1}{2}}}, \frac{y^3}{(wz^2-2wxyz+y^2)}, \frac{y^3z}{(wz^2-2wxyz+y^2)^{\frac{3}{2}}}\right). \quad (20)$$

So by comparing (3.11), (3.12) with (2.4), (2.5), we get

$$\rho_n = (n+1), \Omega(x, y, z, w) = 1, g(x, y, z, w) = \frac{xy-wz}{(wz^2-2wxyz+y^2)^{\frac{1}{2}}},$$

$$h(x, y, z, w) = \frac{y^3}{(wz^2-2wxyz+y^2)}, k(x, y, z, w) = \frac{y^3z}{(wz^2-2wxyz+y^2)^{\frac{3}{2}}}.$$

Then by the application of our Theorem 1, we get the following result on bilateral generating relations involving Gegenbauer polynomials.

**Theorem 5:** If

$$G(x, u, w) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n C_n^{(\lambda+n)}(x) g_n(u) w^n \quad (21)$$

then

$$(w - 2wx + 1)^{-\lambda} G\left(\frac{x - w}{(w - 2wx + 1)^{\frac{1}{2}}}, u, \frac{wv}{(w - 2wx + 1)^{\frac{3}{2}}}\right) = \sum_{n=0}^{\infty} w^n \sigma_n(x, u, v), \quad (22)$$

where

$$\sigma_n(x, u, v) = \sum_{m=0}^n a_m \binom{n}{m} C_n^{(\lambda+m)}(x) g_m(u) v^m.$$

### 3.4 Application-4

Now we take

$$p_n^{(\alpha+n)}(x) = {}_2F_1(-n, \beta; \alpha + n; x).$$

Then considering the following partial differential operator  $R$  :

$$R = (1 - x)xy^{-1}z \frac{\partial}{\partial x} + z \frac{\partial}{\partial y} + 2y^{-1}z^2 \frac{\partial}{\partial z} - \beta xy^{-1}z$$

such that

$$R({}_2F_1(-n, \beta; \alpha + n; x) y^\alpha z^n) = (2n + \alpha) {}_2F_1(-(n + 1), \beta; \alpha + n; x) y^{\alpha-1} z^{n+1} \quad (23)$$

and

$$\begin{aligned} e^{wR} f(x, y, z) &= (1 - wy^{-1}z)^\beta \{1 - (1 - x)wy^{-1}z\}^{-\beta} \\ &\times f\left(\frac{x}{1 - (1 - x)wy^{-1}z}, \frac{y}{(1 - wy^{-1}z)}, \frac{z}{(1 - wy^{-1}z)^2}\right). \end{aligned} \quad (24)$$

Comparing (3.15), (3.16) with (2.4), (2.5), we get

$$\begin{aligned} \rho_n &= (2n + \alpha), \Omega(x, y, z, w) = \frac{(1 - wy^{-1}z)^\beta}{\{1 - (1 - x)wy^{-1}z\}^\beta}, g(x, y, z, w) = \frac{x}{1 - (1 - x)wy^{-1}z}, \\ h(x, y, z, w) &= \frac{y}{(1 - wy^{-1}z)}, k(x, y, z, w) = \frac{z}{(1 - wy^{-1}z)^2}. \end{aligned}$$

So by the application of our Theorem 1, we at once get the following result on bilateral generating relations involving Hypergeometric polynomials.

**Theorem 6:** If

$$G(x, u, w) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n {}_2F_1(-n, \beta; \alpha + n; x) g_n(u) w^n \quad (25)$$

then

$$(1-w)^{\beta-\alpha}\{1-(1-x)w\}^{-\beta}G\left(\frac{x}{(1-w(1-x))}, u, \frac{wv}{(1-w)^2}\right) = \sum_{n=0}^{\infty} w^n \sigma_n(x, u, v), \quad (26)$$

where

$$\sigma_n(x, u, v) = \sum_{k=0}^n a_k \binom{n+\alpha+k-1}{2k+\alpha-1} {}_2F_1(-n, \beta; \alpha+k; x) g_k(u) v^k.$$

### 3.5 Application-5

Finally we take

$$p_n^{(\alpha+n)}(x) = Y_n^{\alpha+n}(x; k),$$

$k$  is a non-zero positive integer. Then from [17], we see that

$$R = xy^{-1}z \frac{\partial}{\partial x} + z \frac{\partial}{\partial y} + (k+1)y^{-1}z^2 \frac{\partial}{\partial z} + (1-x)y^{-1}z$$

such that

$$R(Y_n^{\alpha+n}(x; k) y^\alpha z^n) = k(n+1) Y_{n+1}^{\alpha+n}(x; k) y^{\alpha-1} z^{n+1} \quad (27)$$

and

$$\begin{aligned} e^{wR} f(x, y, z) &= (1-kwy^{-1}z)^{-\frac{1}{k}} \exp[x\{1-(1-kwy^{-1}z)^{-\frac{1}{k}}\}] \\ &\times f\left(x(1-kwy^{-1}z)^{-\frac{1}{k}}, y(1-kwy^{-1}z)^{-\frac{1}{k}}, z(1-kwy^{-1}z)^{-\frac{k+1}{k}}\right). \end{aligned} \quad (28)$$

Comparing (3.19), (3.20) with (2.4), (2.5), we get

$$\begin{aligned} \rho_n &= k(n+1), \Omega(x, y, z, w) = (1-kwy^{-1}z)^{-\frac{1}{k}} \exp[x\{1-(1-kwy^{-1}z)^{-\frac{1}{k}}\}], \\ g(x, y, z, w) &= x(1-kwy^{-1}z)^{-\frac{1}{k}}, h(x, y, z, w) = y(1-kwy^{-1}z)^{-\frac{1}{k}}, \\ k(x, y, z, w) &= z(1-kwy^{-1}z)^{-\frac{k+1}{k}}. \end{aligned}$$

So by the application of our Theorem 1, we get the following result on bilateral generating relations involving Konhauser biorthogonal polynomials suggested by the Laguerre polynomials.

**Theorem 7:** If

$$G(x, u, w) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n Y_n^{\alpha+n}(x; k) g_n(u) w^n \quad (29)$$

then

$$(1-kw)^{-\frac{(1+\alpha)}{k}} \exp[x\{1-(1-kw)^{-\frac{1}{k}}\}] G\left(\frac{x}{(1-kw)^{\frac{1}{k}}}, u, \frac{wv}{(1-kw)^{\frac{k+1}{k}}}\right) = \sum_{n=0}^{\infty} w^n \sigma_n(x, u, v), \quad (30)$$

where

$$\sigma_n(x, u, v) = \sum_{m=0}^n a_m \binom{n}{m} k^{n-m} Y_n^{\alpha+m}(x; k) g_m(u) v^m,$$

which is found derived in [17].

**Corollary 2:** On putting  $k = 1$  in Theorem 7 we get the Theorem 4.

## 4 Conclusion

From the above discussion, it is clear that one may apply Theorem 1 in the case of other polynomials and functions existing in the field of special functions subject to the condition of construction of one parameter continuous transformations group for the said special function(s). Furthermore, the importance of the above theorems (2-7) lies in the fact that whenever one knows a bilateral generating function of the form (3.3,3.7 etc.) then the corresponding mixed trilateral generating function can at once be written down from (3.4,3.8 etc.). So one can get a large number of mixed trilateral generating functions by attributing different suitable values to  $a_n$  in ( 3.3,3.7 etc.).

## References

- [1] J.P. Singhal, H.M. Srivastava, *A class of bilateral generating functions for certain classical polynomials*, Pacific J. Math. **42** (1972) 355–362.
- [2] S.K. Chatterjea, *Unification of a class of bilateral generating relations for certain special functions*, Bull.Cal. Math. Soc. **67** (1975) 115–127.
- [3] D.K. Basu, *On the unification of a class of bilateral generating relations for special functions* , Math. Balk., **6**(1976), 21–29.
- [4] A.K. Chongdar, *On a class of bilateral generating functions for certain special functions*, Proc. Indian Acad. Sci.(Math.Sci.), **95(2)** (1986), 133–140.
- [5] A.K. Chongdar, : *On the unification of a class of bilateral generating functions for certain special functions*, TamkangJ.Math. **18**(1987), 53–59.
- [6] A.K. Chongdar, *A general theorem on the Unification of a class of bilateral generating functions for certain special functions*, Bull. Cal .Math.Soc., **81** (1989), 46–53.
- [7] A.K. Chongdar, S.K. Pan, *On a class of bilateral generating functions*, Simon Stevin, **66** (1992), 207–220.
- [8] A.K. Chongdar, M.C. Mukherjee, *On the unification of trilateral generating functions for certain special functions*, TamkangJ.Math., **19(3)** (1988), 41–48.

- [9] R. Sharma, A.K. Chongdar, *Unification of a class of trilateral generating functions*, Bull. Cal. Math. Soc., **83** (1991) ,481–490.
- [10] A.K. Chongdar, M.C. Mukherjee, *Unification of a class of trilateral generating functions*, Caribb. J. Math., Comput. Sci., **3(1-2)** (1993), 45-52.
- [11] A.K. Chongdar, *On the unification of a class of trilateral generating relations*, Rev. Acad. Canar.Cienc., **VI (Num-1)** (1994), 91-104.
- [12] N.K. Majumdar, *On the unification of a class of trilateral generating functions for certain special functions*, Indian Jour. Math. **39(2)** (1997), 165–176.
- [13] A.K. Chongdar, B.K. Sen, *Group-theoretic method of obtaining a class of mixed trilateral generating relations for certain special functions*, Rev. Acad.Canar.Ciencia., **XVII (1-2)**, (2005), 71–87.
- [14] P. K. Maity, *On mixed trilateral generating functions*, Bull. Cal. Math. Soc.,**99(1)**(2007) 21–26.
- [15] S. Alam, A.K. Chongdar, *An extension of a result on the unification of a class of mixed trilateral generating relations for certain special functions*, J.Tech, **XXXX** (2008), 31–44.
- [16] B. Ghosh, *Some generating functions of modified Gegenbauerpolynomials*, Proc. Indian Acad. Sci.(Math.Sci.),**96(2)** (1987), 119–124.
- [17] K.P. Samanta, A.K. Chongdar, *Some generating functions of biorthogonal polynomials suggested by the Laguerre polynomials*, accepted in Ultra Scientist, vol. **25(2)**, (2013),269–274.





## Nota Necrológica

### Carlos Sánchez del Río y Sierra

El pasado lunes 13 de Mayo, falleció en Madrid D. Carlos Sánchez del Río y Sierra, un ilustre científico aragonés.

D. Carlos había nacido en Borja (Zaragoza) el 16 de Agosto de 1924, donde también fueron enterradas sus cenizas el sábado siguiente al fallecimiento. Su padre, D. Carlos Sánchez del Río Peguero fue un prestigioso catedrático de Derecho Romano y durante muchos años Decano de la Facultad de Derecho de la Universidad de Zaragoza. Había sido también periodista en sus años mozos, y como tal escribió sobre la visita de Albert Einstein a Zaragoza, en 1923, en el periódico local “El Noticiero”, actualmente desaparecido.



Figura 1.— Carlos Sánchez del Río y Sierra.

D. Carlos (hijo) estudió el bachillerato (de entonces) en el Colegio de Arenos de Madrid, y los estudios de Licenciatura en Ciencias Físicas en la Universidad Central (de Madrid, hoy Complutense). Se especializó primeramente en Óptica, y tras doctorarse en 1948 (bajo Armando Durán, que luego compartiría con Carlos responsabilidades en la Junta de E. N. y en el grupo de teóricos GIFT), ganó en 1950 por oposición la Cátedra de Óptica de la Universidad de La Laguna, siendo entonces de los catedráticos más jóvenes de España. Sus intereses viraron después hacia la Física

Nuclear, motivado por sus profesores E. Terradas y J. Palacios y así estuvo como postdoctorado entre los años 1948/53 en diversos centros del extranjero, trabajando ya en temas nucleares: Universidad Técnica ETH de Zürich, Suiza y la Universidad de Chicago, U.S.A., donde coincidió con Enrico Fermi. A su vuelta a España, colaboró inmediatamente con la incipiente Junta de Energía Nuclear (J.E.N.) (llamada primero, crípticamente,

EPALE (Estudios Para Aleaciones Ligeras Especiales) a través de D. José María Otero Navascués, notable físico navarro (y marino de la Armada), quien convenció a las autoridades (incluyendo al Jefe del Estado) de la necesidad de crear un Cátedra de Física Nuclear en España. D. Carlos ganó esa Cátedra, para la Universidad de Madrid, en 1953, y fue un Profesor muy activo hasta su jubilación, en 1989, siguiendo unos años más como profesor Emérito; como decíamos, colaboró mucho con otro físico importante en los primeros años de la J.E.N., que fue D. Armando Durán, ya fallecido también, Catedrático de Óptica en Madrid.

Al poco de entrar Sánchez del Río en la JEN, fue ya nombrado Director de la División de Física de la misma durante muchos años, repartiendo su actividad entre la Cátedra y los experimentos en la Junta. Fue un gran impulsor de la Física Teórica en España, y en buena parte responsable (con Ramón Ortiz Fornaguera) del grupo de Teoría de la Junta, donde otro aragonés, Alberto Galindo, alcanzó pronto el Doctorado y formó un grupo de colaboradores de los que ha surgido el grupo del GIFT, que rigió la Física Teórica de Partículas española varios decenios.

Sánchez del Río se preocupó mucho de que en las Universidades “de provincias” se siguiesen investigaciones de punta auspiciadas por la Junta, y así fue como en la Universidad de Zaragoza, a través del muy activo Catedrático de Óptica del momento, D. Justiniano Casas, se desarrolló, por encargo de la JEN, el proyecto de construcción de un Espectrómetro de Masas, que podría utilizarse como separador de isótopos, un problema muy candente en la fisión nuclear, ya que el isótopo fisionable del uranio es el U-235, que figura con menos del 1% de proporción en el uranio natural. En la España de entonces, como en todos los países avanzados del mundo, se estudiaban con detalle las aplicaciones de la energía nuclear, incluyendo las militares, éstas puestas de manifiesto tan trágicamente con las bombas sobre Hiroshima y Nagasaki, que determinaron el fin de la Segunda Guerra Mundial.

Recuerdo perfectamente una conversación, en casa de D. Carlos padre (debió ser en la Primavera de 1957), en que el hijo, como decimos arriba, nos habló de su interés en extender la acción de la J.E.N. a las Universidades de provincias, y Zaragoza fue una de las elegidas. A tales efectos tres físicos de la U. de Zaragoza (José Lacasta, Javier Goñi y el firmante) nos desplazamos el verano de 1957 a la J.E.N. por encargo de D. Justiniano (Casas), que también vino a Madrid. Javier, el técnico en electrónica, fue pronto fichado por la propia J.E.N. y se quedó a trabajar con ellos. Aquel otoño se empezó a construir en Zaragoza el Espectrómetro de Masas, que tendría una historia curiosa, incluido un incendio, que no es para narrar aquí.

A la venida en 1959 de Luis M. Garrido a Zaragoza, como Catedrático de Física Teórica, con quien yo me puse a trabajar enseguida, mi puesto en el grupo experimental

de Casas fue ocupado por D. Manuel Quintanilla.

La actividad de D. Carlos Sánchez del Río ha sido incansable y propia de su gran capacidad: ocupó numerosos puestos de responsabilidad, cabiendo destacar: Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (1978/80), Presidente de la Real Academia Nacional de Ciencias Exactas, Física y Naturales (2002-2005), Director general de política científica, Director en el Organismo Internacional de Energía Atómica (en Ginebra), Vicepresidente del Instituto de España, etc.

D. Carlos escribió el primer libro existente en lengua española sobre Física Nuclear (“Fundamentos Teóricos de la Física Atómica y Nuclear”; Dossat 1960), que fue glosado en la revista *Nuclear Physics* por el propio editor, Leon Rosenfeld. Carlos había escrito antes un “Tratado de Interferometría” (1952), cuando estaba interesado por la óptica (publicado como monografía del CSIC). Luego ha escrito varios libros más: Una “Física Cuántica” muy aceptada (4<sup>a</sup> edición: ed. Pirámide 2008), una “Historia de la Física”, y muchas otras obras cortas.

Con el fallecimiento de D. Carlos Sánchez del Río culmina la vida de otro científico aragonés ilustre, pero cuyas mayores actuaciones tienen lugar en Madrid, no en Zaragoza. La interminable lista de ellos incluye desde Santiago Ramón y Cajal hasta Alberto Galindo, de momento.

LUIS JOAQUÍN BOYA BALET  
Presidente  
Real Academia de Ciencias de Zaragoza



## Nota Necrológica Manuel Tamparillas Salvador

El pasado día 7 de septiembre de 2013, falleció Manuel Tamparillas Salvador, aragonés de nacimiento y de carácter. Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza y Académico de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza.

Su vida profesional estuvo preferentemente dedicada a la labor asistencial en la Sanidad Pública y sin embargo, no puede escribirse la historia de la Genética Humana en Aragón sin considerar al Dr. Tamparillas como su pionero y maestro.



Figura 1.— Manuel Tamparillas el día de su recepción como Académico de Número el 12 de mayo de 2005.

Muy joven, se inició en el conocimiento de la Genética Humana, aprendiendo las técnicas de cultivo celular con el Dr. Forteza Bover en Valencia, el cultivo de tumores con el Dr Freshley en Escocia, y el diagnóstico prenatal con el Dr Kurt Hirschhorn en el Monte Sinaí de Nueva York, etc. Sobre estas bases inició el desarrollo de su actividad en Genética Humana, inicialmente en el Servicio de Hematología que dirigía el Dr Raichs Solé y seguidamente y sin interrupción, como jefe de la Sección de Genética del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Mi-

guel Servet hasta su jubilación en el año 2002. Esta unidad se consolidó como de referencia en la Comunidad de Aragón, fundamentalmente en el despistaje y prevención de síndromes congénitos. Son abundantes los trabajos científicos por él publicados. Dirigió numerosas tesis doctorales.

Su trabajo, en la implantación y desarrollo de la Genética Humana, en nuestra región, fue reconocido por la Real Academia de Ciencias de Zaragoza nombrándole Académico con la asignación de la nueva medalla nº 34 de esta Institución.

La fuerte personalidad de Manuel Tamparillas y su valía científica, deja un vacío, no solo en su familia, sino entre todos sus colaboradores, compañeros, amigos y, especialmente, entre los que con él se formaron en esta área del conocimiento. Descanse en paz.

ÁNGEL GARCÍA DE JALÓN COMET  
Real Academia de Ciencias de Zaragoza

## Nota Necrológica

### Manuel Quintanilla Montón

El Académico Dr. D. Manuel QUINTANILLA MONTÓN (Manolo en adelante) falleció en Zaragoza, el pasado 19 de septiembre, 2013. Fue un ilustre Catedrático de Óptica en la Facultad de Ciencias, y durante muchos años Tesorero de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza.

Manuel Quintanilla Montón nació en Tarazona, el día 20 de abril de 1937. Cursó la Carrera de Ciencias Físicas en Zaragoza, años 1954-59, obteniendo la calificación media de Sobresaliente. Trabajó enseguida con el catedrático de Óptica Profesor Justiniano Casas Peláez (1915-1998), no sólo en Óptica sino también en espectroscopía de masas, separación de isótopos, magnetismo, etc.



Figura 1.— Manuel Quintanilla Montón.

Se doctoró en Zaragoza en 1963, con una Tesis que lleva por título: “Termodifusión en sistemas binarios de isótopos de neón, metano y mezclas de ellos”. Fueron Co-Directores D. Justiniano CASAS (Zaragoza) y el Dr. Klaus CLUSIUS (ETH, Zürich, Suiza), con quien Manolo había trabajado varios años atrás en termodifusión y separación de isótopos. De 1968 a 1971 Manolo fue Profesor Agregado de Óptica (cuerpo actualmente desaparecido) en la Universidad de Zaragoza.

Ganó la Cátedra de Óptica de la Universidad de Valladolid en 1971.

Allí desarrolló una extensa labor docente e investigadora, formando cuatro doctores. Finalmente volvió a Zaragoza, al jubilarse su maestro J. Casas en 1981, como Catedrático de Óptica, y lo fue hasta su propia jubilación, en el 2007. Pasó entonces a Profesor Emérito con carga docente hasta el curso 2010/11. Ahora lloramos todos su fallecimiento, ocurrido

en septiembre de este año 2013.

Al jubilarse en dicho año 2007 sus compañeros le hicieron un homenaje, que queda reflejado en el libro “Algunas Cuestiones de Ciencia: Libro homenaje al Profesor Manuel Quintanilla”, con Jesús Atencia como editor; Prensas Universitarias de Zaragoza, 2007.

El Dr. Quintanilla era, al tiempo de su fallecimiento, quizás el primer experto nacional en Holografía, rama de la Óptica que cultivó intensamente en sus últimos tiempos, incluso desde el punto de vista constructivo. También ha sido miembro fundador del SENATUS científico de la Facultad de Ciencias desde su fundación en 2008, tomando siempre una participación activa en el mismo.

Ha tenido una fuerte vinculación con la Real Academia de Ciencias de Zaragoza: fue durante décadas “El tesorero” de la Institución, bajo las cuatro Presidencias de D. Juan SANCHO Sanromán, D. Justiniano CASAS, de D. Horacio MARCO y del Presidente actual, el abajo firmante; sin embargo, su discurso de ingreso en la Academia se retrasó, por razones que no hacen al caso, hasta el 24 de marzo de 2010; dicho discurso lleva por título “ Más de medio siglo de Holografía”, y fue contestado por el Académico Dr. D. Miguel Angel REBOLLEDO, actualmente tesorero de la misma Academia.

El Profesor Quintanilla falleció de complicaciones postoperatorias tras una intervención cardíaca. Nos deja su viuda, María Teresa, una persona entrañable, amén de 6 hijos y 10 nietos. La ausencia de Manolo en la Facultad de Ciencias será difícil de llenar. Descansa en paz, querido Manolo.

LUIS JOAQUÍN BOYA BALET  
Presidente  
Real Academia de Ciencias de Zaragoza



**ACTIVIDADES DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS  
EXACTAS, FÍSICAS, QUÍMICAS Y NATURALES DE ZARAGOZA  
EN EL AÑO 2013**

**Sesiones:**

En el año 2013 la Real Academia de Ciencias de Zaragoza celebró tres sesiones: Por razones de agenda la sesión correspondiente a la entrega de Premios de Investigación quedó aplazada para comienzo de 2014.

Las sesiones tuvieron lugar los días 13 de febrero, 7 de junio y 4 de diciembre.

La Real Academia de Ciencias de Zaragoza organizó el miércoles 30 de octubre la Sesión Solemne de Apertura Conjunta de curso de las academias de Aragón en el Paraninfo de la Universidad. La lección inaugural fue impartida por el académico Ilmo. Sr. D. José Luis Marqués Insa y versó sobre “El paradigma del crecimiento continuo”. La contestación que había sido preparada por el Presidente, Excmo. Sr. D. Luis Joaquín Boya Balet, no pudo ser llevada cabo por él, ausente por razones de salud, y fue leída en su ausencia por el Vicepresidente Ilmo. Sr. D. Juan Pablo Martínez Rica.

**Altas y bajas de Académicos Numerarios:**

- El Ilmo. Sr. D. Manuel Doblaré Castellano, medalla N<sup>o</sup> 19, causa baja como Académico (Sección de Exactas), al trasladar su domicilio habitual a la ciudad de Sevilla. También debemos lamentar la baja por fallecimiento del Académico Ilmo. Sr. D. Manuel Tamparillas (Sección de Naturales), medalla N<sup>o</sup> 34, el viernes 6 de septiembre, así como la del Académico Ilmo. Sr. D. Manuel Quintanilla Montón (Sección de Físicas), medalla N<sup>o</sup> 20, el viernes 13 de septiembre, por complicaciones postoperatorias tras una intervención cardiaca.
- En la sesión de 7 de Junio fue elegido miembro de la Academia el Profesor Don Manuel Silva Suárez, quién recibirá la medalla N<sup>o</sup> 19

**Altas y bajas de Académicos Correspondientes:**

- Ha causado baja por defunción el Académico Correspondiente Don Carlos Sánchez del Río.

- Don Manuel Doblaré Castellano que ha causado baja como Académico Numerario de la sección de Exactas, pasa a ser Académico Correspondiente por la misma sección.
- En la sesión de 7 de junio fue elegido Académico Correspondiente por la sección de Exactas el Teniente General Don Carlos Fernández Asensio.

### **Publicaciones de la Academia:**

La Academia ha publicado el volumen 67 de la Revista de la Academia de Ciencias de Zaragoza, y el volumen 39 de la serie Monografías de la Real Academia de Ciencias.

### **Organización de Congresos y Conferencias:**

La Academia ha organizado en 2013, entre otros, los siguientes eventos:

- La Academia ha colaborado en la *X Reunión de la Sociedad Española de Cultivo In Vitro de Tejidos Vegetales (SECIVTV)* celebrado en Zaragoza los días 22 y 23 de octubre, las *XII Jornadas Paleontológicas de Riela* y en el *III Singular Workshop* celebrado en Zaragoza los días 3 y 4 de julio.
- Colaboración en la organización conjunta con la Facultad de Ciencias de los Ciclos de Conferencias *Cita con la Ciencia y Espacio Facultad 2012-2013*, así como en la del *VIII Premio de divulgación científica José María Savirón*.

Por último, dentro de la habitual participación de Académicos en numerosos congresos nacionales e internacionales, y en conferencias en el ámbito de la difusión de la ciencia, cabe destacar las siguientes actuaciones:

- El Presidente Luis J. Boya presentó la conferencia invitada *Comparison of the Copenhagen School (N. Bohr) with the München School of Arnold Sommerfeld, at the time of the Old Quantum Theory* en la Conferencia sobre Niels BOHR en Copenhague (Dinamarca) organizada para celebrar el Centenario del *átomo de Bohr*.
- El Vicepresidente Juan P. Martínez-Rica tuvo una importante participación en la elaboración de la Publicación *Los árboles del campus*, publicación de divulgación científica de la Facultad de Ciencias presentada durante los actos de entrega de los Premios José María Savirón.
- El Académico Mariano Gasca fue Presidente del Comité Científico de la *International Conference on Approximation methods and numerical modelling in environment and natural resources* celebrada en Granada.

- El Académico Alberto Elduque ha sido conferenciante invitado en los congresos internacionales *Bicocca-Workshop on Lie Algebras 2013*, en Milán (Italia), *Third International Symposium on Groups, Algebras and Related Topics*, en Beijing (China), *Third Mile High Conference on Nonassociative Mathematics*, en Denver (Colorado, USA), *Groups, Nonassociative Algebras and Combinatoric* en el CIRM de Luminy (Francia) y el *LXXXII Encuentro Anual de la Sociedad de Matemática de Chile* en Olmué (Chile). También ha impartido conferencias en las universidades chinas University of Science and Technology of China en Hefei y Xiamen University.
- El Académico Enrique Artal presentó ponencias invitadas en los Congresos Internacionales *Branched Coverings, Degenerations, and Related Topics 2013*, en Tokio y en *Geometry and Topology of Complex Singularities* en Marsella, así como en *International Meeting of the American Mathematical Society and the Romanian Mathematical Society* en Alba Iulia (Rumanía) y en *Algebra and Geometry and Topology of Singularities. On the occasion of the 60th birthday of I. Luengo* en Miraflores de la Sierra.
- El Académico Luis Oro ha participado en actividades de las Academias Nacionales de Ciencias de Alemania y Francia, de las que es miembro. Ha sido conferenciante invitado en los congresos *15th Asian Chemical Congress* en Singapur y *XIX Congreso Venezolano de Catálisis* en Maracaibo, (Venezuela), así como en los Simposios *Homogeneous Catalysis Symposium to Honour Richard Schrock, Nobel Laureate in Chemistry* en St Andrews (Reino Unido), y el *23rd Annual Saudi-Japan Symposium* en Dhahran (Arabia Saudita). Impartió la Conferencia el día de San Braulio en la Universidad de Zaragoza, que fue objeto de publicación por Prensas de la Universidad de Zaragoza con el título *La Investigación Española en la Encrucijada* (ISBN 978-84-15770-31-2, 2013) y una Conferencia en la Sesión Extraordinaria de la Real Academia de Medicina de Zaragoza-Aula Montpellier, celebrada el 28 de febrero de 2013, así como diversas conferencias en varias universidades
- Los Académicos Carlos Gómez-Moreno Calera, María Luisa Peleato y Miguel Pocoví colaboraron en la organización de la sesión científica *Las raíces de la Bioquímica en Aragón y su proyección futura* y en *Una mirada a la investigación Bioquímica en Aragón* organizadas en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza y en el Paraninfo respectivamente, en celebración de los 50 años de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular y de los 30 años del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza.
- El Secretario José F. Cariñena formó parte del Comité Organizador de los *XV Encuentros de Invierno Mecánica, Geometría y Teoría de control*, 30 y 31 de enero, y

el *Thematic Day: Dirac Structures and Applications*, el 1 de febrero, en Zaragoza. Presentó conferencias invitadas en los Congresos internacionales *Recent advances in the theory of Lie systems, its applications and some generalizations* en Madrid, *I Meeting on Lie systems, generalisations, and applications*, en el Institute of Mathematics, Polish Academy of Sciences en Warsaw (Polonia) y *Workshop on algebraic and group theoretical methods in Quantum Field theory*, en Turín (Italia). Fue también miembro del Comité Científico del Congreso *De Leónfest 2013* organizado en el ICMAT, Madrid, donde impartió una conferencia invitada.

Varios Académicos han colaborado en cursos propios en la Universidad de la Experiencia que organiza la Universidad de Zaragoza.

### **Premios de investigación 2012**

Se concedieron los Premios de Investigación 2012-2013 de la Academia correspondientes a las secciones de Químicas y Naturales. En la sección de Químicas el Premio fue para el Doctor Francisco J. Fernández Ivarez por su trabajo *Hidrosilanos como Fuente de Hidrógeno en Procesos Catalíticos Homogéneos para la Reducción de CO<sub>2</sub>* y en la de Naturales al Doctor Santos Susín por el trabajo titulado *Inducción de muerte celular programada en el tratamiento del cáncer: la mitocondria, la apoptosis y algo más*. Dichos trabajos se publicarán en la Revista de la Academia.

Se ha iniciado el proceso para los Premios 2013-2014 en las Secciones de Exactas y Físicas.

### **Distinciones y Nombramientos a Académicos.**

El Académico Luis Oro ha sido nombrado miembro del Consejo Asesor de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.

### **Otros datos.**

La Real Academia de Ciencias de Zaragoza, como el pasado año y en contra de lo sucedido hasta ese momento, no ha recibido subvención para su funcionamiento del Ministerio de Educación y Ciencia a través del programa de apoyo a las Reales Academias asociadas al Instituto de España.

Zaragoza, diciembre de 2013

# REVISTA DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS, QUÍMICAS Y NATURALES DE ZARAGOZA

## Abstract

La Revista de la Real Academia de Ciencias publishes original research contributions in the fields of Mathematics, Physics, Chemistry and Natural Sciences. All the manuscripts are peer reviewed in order to assess the quality of the work. On the basis of the referee's report, the Editors will take the decision either to publish the work (directly or with modifications), or to reject the manuscript.

## 1 Normas generales de publicación

### 1.1 Envío de los manuscritos.

Para su publicación en esta Revista, los trabajos deberán remitirse a

Académico-Director de Publicaciones  
Revista de la Academia de Ciencias  
Universidad de Zaragoza  
50009 Zaragoza

o bien electrónicamente a la cuenta [elipe@unizar.es](mailto:elipe@unizar.es).

La Revista utiliza el sistema de *offset* de edición, empleando el texto electrónico facilitado por los autores, que deberán cuidar al máximo su confección, siguiendo las normas que aquí aparecen.

Los autores emplearán un procesador de texto. Se recomienda el uso de LaTeX, para el que se han diseñado los estilos `academia.sty` y `academia.cls` que pueden obtenerse directamente por internet en <http://acz.unizar.es> o por petición a la cuenta de correo electrónico: [elipe@unizar.es](mailto:elipe@unizar.es).

### 1.2 Dimensiones

El texto de los trabajos, redactados en español, inglés o francés, no deberá exceder de 16 páginas, aunque se recomienda una extensión de 6 a 10 páginas como promedio. El texto de cada página ocupará una caja de  $16 \times 25$  cm., con espacio y medio entre líneas.

## 2 Presentación del trabajo.

Los trabajos se presentarán con arreglo al siguiente orden: En la primera página se incluirán los siguientes datos:

- a) *Título del trabajo*: Conciso, pero ilustrativo, con mayúsculas.
- b) *Autor*: Nombre y apellidos del autor o autores, con minúscula.
- c) *Centro*: Centro donde se ha realizado, con su dirección postal.
- d) *Abstract*: En inglés y con una extensión máxima de 200 palabras.
- e) *Texto*

A) Los encabezamientos de cada sección, numerados correlativamente, serán escritos con letras **minúsculas** en negrita. Los encabezamientos de subsecciones, numerados en la forma 1.1, 1.2, ..., 2.1, 2.2, ..., se escribirán en *cursiva*.

B) Las fórmulas estarán centradas y numeradas correlativamente.

C) Las referencias bibliográficas intercaladas en el texto, deben ser fácilmente identificables en la lista de referencias que aparecerá al final del artículo, bien mediante un número, bien mediante el nombre del autor y año de publicación.

D) Las figuras y tablas, numeradas correlativamente, se intercalarán en el texto. Las figuras se enviarán en formato EPS, o que se pueda convertir a éste con facilidad. Los apéndices, si los hay, se incluirán al final del texto, antes de la bibliografía.

G) Las referencias bibliográficas de artículos deberán contener: Autor: año de publicación, "Título del artículo", *revista número*, páginas inicial-final. En el caso de libros, deberá incluirse: Autor: año de publicación, *Título del libro*. Editorial, lugar de publicación.

## 3 Notas finales

Por cada trabajo publicado, se entregarán al autor o autores un total de 25 separatas. La Revista permite la inclusión de fotografías o figuras en color, con un coste adicional que correrá a cargo de los autores.

**Antonio Elipe**  
Académico Editor

RELACIÓN DE REVISTAS NACIONALES QUE RECIBE EN INTERCAMBIO  
LA BIBLIOTECA DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS

ACTA BOTANICA BARCINONENSIS  
ACTA QUIMICA COMPOSTELANA - Departamento de Química Analítica  
AFINIDAD - Revista Química Teórica y Aplicada  
ANALES DE BIOLOGIA - Sección de Biología General (Murcia)  
ANALES DEL JARDIN BOTANICO DE MADRID  
ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES  
ANALES DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA  
ANALES DE CIENCIAS - Facultad de Ciencias (Químicas y Matemáticas) (Murcia)  
ANALES SECCION DE CIENCIAS - Colegio Universitario de Girona  
ANUARIO DEL OBSERVATORIO ASTRONOMICO - Madrid.  
BELARRA. SOCIEDAD MICOLOGICA. Baracaldo.  
BLANCOANA - Col. Univ. "Santo Reino" Jaén  
BOLETIN DA ACADEMIA GALEGA DE CIENCIAS - (Santiago de Compostela)  
BOLETIN DE LA ASOCIACION HERPETOLOGICA ESPAÑOLA  
BOLETIN GEOLOGICO Y MINERO  
BOTANICA COMPLUTENSIS - Madrid  
BUTLLETI DEL CENTRO D'HISTORIA NATURAL DE LA CONCA DE BARBARA  
COLLECTANEA BOTANICA - (Barcelona)  
COLLECTANEA MATEMATICA - (Barcelona)  
ESTUDIO GENERAL - Revista Colegio Universitario (Girona)  
EXTRACTA MATHEMATICAE - Universidad de Extremadura  
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES DE JAEN. Monografías.  
FOLIA BOTANICA MISCELANEA - Departamento de Botánica (Barcelona)  
GACETA DE LA REAL SOCIEDAD MATEMÁTICA ESPAÑOLA  
INDICE ESPAÑOL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA -  
INSTITUTO GEOLOGICO Y MINERO DE ESPAÑA  
INVESTIGACION E INFORMACION TEXTIL Y DE TENSIOACTIVIVOS (C.S.I.C.)  
- Barcelona  
LACTARIUS.- BOL. DE LA ASOCIACION MICOLOGICA - Jaén  
LUCAS MALLADA - Inst. Est. Altoaragoneses.

MEMORIAS DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS Y ARTES DE BARCELONA  
MISCELANEA ZOOLOGICA - Museo Zoológico - Ayuntamiento de Barcelona  
NATURALIA BAETICA - Jaén  
PIRINEOS  
PUBLICACIONES PERIODICAS DE LA BIBLIOTECA DEL MUSEU DE ZOOLOGIA  
- (Barcelona)  
REBOLL.- Bull. Centro d'Historia Natural de la Conca de Barbera.  
REVISTA DE LA ACADEMIA CANARIA DE CIENCIAS  
REVISTA REAL ACADEMIA GALEGA DE CIENCIAS  
REVISTA DE BIOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO  
REVISTA ESPAÑOLA DE FÍSICA  
REVISTA ESPAÑOLA DE FISILOGIA - Pamplona  
REVISTA ESPAÑOLA DE HERPETOLOGIA  
REVISTA IBERICA DE PARASITOLOGIA  
REVISTA MATEMATICA COMPLUTENSE - (Madrid)  
REVISTA DE OBRAS PUBLICAS  
REVISTA DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FISICAS Y NATU-  
RALES DE MADRID – Matemáticas  
REVISTA DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS - QUIMICA - Madrid  
RUIZIA - Monografías del Jardín Botánico (Madrid)  
SCIENCIA GERUNDENSIS  
STUDIA GEOLOGICA SALMANTICENSIA - Universidad de Salamanca  
TRABAJOS DE GEOLOGIA - Universidad de Oviedo  
TREBALLS DEL CENTRE D'HISTORIA NATURAL DE LA CONCA DE BARBERA.  
TREBALLS DE L'INSTITUT BOTANIC DE BARCELONA  
TREBALLS DEL MUSEU DE ZOOLOGIA DE BARCELONA  
ZOOLOGIA BAETICA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.



RELACIÓN DE REVISTAS INTERNACIONALES QUE RECIBE EN  
INTERCAMBIO LA BIBLIOTECA DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS - Córdoba. Argentina  
ACADEMY OF NATURAL SCIENCES OF PHILADELPHIA  
ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCIEI - Notiziario  
ACCADEMIA UDINESE DI SCIENZE LETTERS ED ARTI.  
ACTA ENTOMOLOGICA MUSEI NATIONALIS PRAGAE  
ACTA FAUNISTICA ENTOMOLOGICA MUSEI NATIONALIS - Pragae  
ACTA GEOLOGICA POLONICA - Warszawa  
ACTA MATHEMATICA HUNGARICA  
ACTA MATEMATICA SINICA - New Series China  
ACTA MUSEI NATIONALI PRAGAE  
ACTA ORNITHOLOGICA - Polska Akademia Nauk Warszawa  
ACTA PHYSICA - Academia Scientarum Hungaricae  
ACTA SOCIETATIS ENTOMOLOGICA BOHEMOSLOVACA  
ACTA UNIVERSITATIS - Series: Mathematics and Informatic – University of Nis –  
Yugoeslavia  
ACTA ZOOLOGICA FENNICA  
AGRONOMIA LUSITANICA - Est. Agr. Nac. Sacavem - Portugal  
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN  
ANALES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FISICAS Y  
NATURALES DE BUENOS AIRES  
ANALES DE LA ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS. México  
ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA  
ANALES DE LA ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS - México  
ANIMAL BIODIVERSITY CONSERVATION  
ANNALEN DES NATURHISTORISCHEN MUSEUMS IN WIEN  
ANNALES ACADEMIA SCIENTARUM FENNICAE - Serie A - I Matematica - Helsinke  
ANNALES ACADEMIA SCIENTARUM FENNICAE - Serie A - II Chemica - Helsinke  
ANNALES ACADEMIA SCIENTARUM FENNICAE - III Geologica Geografica - Helsinke  
ANNALES ACADEMIA SCIENTARUM FENNICAE - Serie A - IV Physica - Helsinke  
ANNALES HISTORICO NATURALES - Musei Nationalis Hungarici

ANNALES DE L'INSTITUT FOURIER - Université de Grenoble  
 ANNALES DE L'INSTITUT FOURIER - Gap  
 ANNALES DE LA SOCIETE SCIENTIFIQUE - Serie I - Science Mathematiques Physiques  
 Bruxelles  
 ANNALES UNIVERSITATIS MARIA CURIE - Sectio A Mathemat. - Sklodowska  
 ANNALES UNIVERSITATIS MARIA CURIE - Sklodowska - Sectio AA Chemica. Lublin.  
 ANNALES UNIVERSITATIS MARIA CURIE - Sklodowska - Sectio AAA Physica. Lublin.  
 ANNALES ZOOLOGICI FENNICI - Helsinki  
 ANNALI DELLA FACOLTA DE AGRARIA - Universita de Pisa  
 ANNALI DEL MUSEO CIVICO DI STORIA NATURALE "Giacomo Doria"  
 ARBOLES Y SEMILLAS DEL NEOTROPICO - Museo Nac. de Costa Rica  
 ARCHIVIO GEOBOTANICO - Univ de Pavía.  
 ATTI DELLA ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI. RENDICONTI LINCEI - Matem-  
 atica e Applicazioni - Roma  
 ATTI DELLA ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI. RENDICONTI LINCEI - Scien-  
 ze Fisiche e Naturali - Roma  
 ATTI DELLA ACCADEMIA DI SCIENZE, LETTERE E ARTI DI UDINE  
 ATTI DELL'INSTITUTO BOTANICO E DEL LABORATORIO CRITTOGRAMICO  
 DELL'UNIVERSITA DI PAVIA  
 BAYERISCHE AKADEMIE DR WISSENSCHAFTEN - Munchen  
 BEITRAGE ZUR FORSCHUNSTECHOLOGIE - Akademie Verlag Berlin  
 BOLETIM DA SOCIEDADE PARANAENSE DE MATEMATICAS - Paraná  
 BOLETIM DA SOCIEDADES PORTUGUESA DE CIENCIAS NATURALES - Lisboa  
 BOLETIN DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS FISICAS, MATEMATICAS Y  
 NATURALES - Caracas  
 BOLETIN DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS - Córdoba. Argentina.  
 BOLETIN BIBLIOGRAFICO DE LA ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓ-  
 GICAS - México  
 BOLETIN DEL MUSEO NAC. DE COSTA RICA.  
 BOLETIN DE LA SOCIEDAD MATEMATICA MEXICANA  
 BOTANY UNIV. OF CALIFORNIA PUBLICATIONS.  
 BRENESIA - Museo Nacional de Costa Rica  
 BULGARIAN ACADEMY OF SCIENCES - Scientific Information - CENTRE MATH-  
 EMATICAL AND PHYSICAL SCIENCES  
 BULGARIAN JOURNAL OF PHYSICS  
 BULLETIN OF THE AMERICAN MATHEMATICAL SOCIETY - Providence  
 BULLETIN DE LA CLASSE DE SCIENCES - Academie Royale de Belgique - Bruxelles  
 BULLETIN OF THE GEOLOGICAL INSTITUTION OF THE UNIVERSITY UPSALA

BULLETIN OF THE JSME (Japan Society of Mechanical Engineers)  
 BULLETIN DE LA SOCIETE SCIENTIFIQUE DE BRETAGNE - Rennes  
 CALIFORNIA AGRICULTURE - University of California  
 CIENCIAS TECNICAS FISICAS Y MATEMATICAS. Academia de Ciencias. Cuba.  
 COLLOQUIUM MATHEMATICUM - Warszawa  
 COMMENTATIONES MATHEMATICAE - Ann. So, Mathematicae Polonese  
 COMPTES RENDUS DE L'ACADEMIE BULGARE DE SCIENCES - Sofia  
 DARWINIANA REV. INST. BOTANICA DARWINION - República Argentina  
 DORIANA - Supplementa agli Annali del Museo Civico di Storia Naturale "G. Doria" -  
 Cenova  
 ESTUDOS, NOTAS E TRABALHOS DO SERVIC DE FOMENTO MINERO - Portugal  
 ESTUDOS, NOTAS E TRABALHOS, DIECCIÓ GERAL DE GEOLOGIA E MINAS -  
 Porto  
 FILOMAT - FACTA UNIVERSITATIS - Univ. af Nis.  
 FÍSICA DE ONDAS ACÚSTICAS Y ELECTROMAGNÉTICAS LINEALES - Acad.  
 Búlgara de las Ciencias  
 FOLIA ANATOMICA UNIVERSITATIS CONIMBRIGENSIS - Coimbra  
 FOLIA ZOOLOGICA - Czechoslovak Academy of Sciences  
 FUNCTIONS ET APPROXIMATIC COMMENTARI MATHEMATICI - Poznań  
 GLASNIK MATEMATICKI - Zagreb  
 IBC - INFORMAZIONI - Rivista Bimestrale Inst. Beni. Artistic. - Regione Emilis-  
 Romagna  
 INSTITUTO DE MATEMATICA - Univ. Nac. del Sur - Bahia Blanca - Argentina  
 INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGAÇÃO AGRARIA - Estação AGRONOMICA  
 NACIONAL OEIRAS INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO DE CIENFUEGOS  
 INTERNATIONAL TIN RESEARCH INSTITUTE  
 JAHRBUCH DER AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN IN GÖTTINGEN.  
 JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF ARTS AND SCIENCES - Daedalus  
 JOURNAL OF THE BULGARIAN ACADEMY OF SCIENCES  
 JOURNAL OF THE LONDON MATHEMATICAL SOCIETY  
 JOURNAL OF NON-CRYSTALLINE SOLIDS - Amsterdam  
 LESTURAS MATEMATICAS - Colombia  
 MATHEMATICA BALKANICA  
 MATHEMATICA MONTISNIGRA  
 MEMORABILIS ZOOLOGICA  
 MEMORANDA SOCIETATIS PROFAUNA ET FLORA FENNICA - Helsingfors  
 MEMORIAS DA ACADEMIA DAS CIENCIAS DE LISBOA (Classe de Ciencias)  
 MITTEILUNGEN AUS DEN ZOOLOGISCHEN MUSEUM IN BERLIN

MONOGRAFIAS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FISI-  
 CAS Y NATURALES DE BUENOS AIRES  
 NACHRICHTEN DER AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN IN GUTTINGEN - II  
 Matemáticas y Física  
 NATURAL HISTORY MUSEUM UNIV. OF KANSAS.  
 NEOTROPICO - Museo Nacional de Costa Rica  
 NETHERLANDS JOURNAL OF ZOOLOGY  
 NONLINEARITY - Inst. Physics and London Math. Soc  
 NOTAS DE ALGEBRA Y ANALISIS - Ins. de Matematica - Univ. Atac. del Sur. Bahia  
 Blanca  
 NOTULAE NATURAE  
 NUCLEAR ENERGY -Bulgarian Academy of Sciences  
 OCCASIONAL PAPERS OF THE CALIFORNIA ACADEMY OF SCIENCES - San  
 Francisco  
 PHILIPPINE JOURNAL OF SCIENCES - Manila  
 POLISH ACADEMY OF SCIENCES. INSTITUTE OF MATHEMATICA  
 POLSKA AKADEMIE NAUK-PRACE GEOLOGICZNE  
 POLSKA AKADEMIE NAUK-PRACE MINERALOGICZNE  
 PORTUGALIA PHYSICA - Sociedade Portuguesa de Física  
 PROCEEDINGS OF THE ACADEMY OF NATURAL SCIENCES OF PHILADEL-  
 PHIA  
 PROCEEDINGS OF THE CALIFORNIA ACADEMY OF SCIENCES  
 PROCEEDINGS OF THE LONDON MATHEMATICAL SOCIETY  
 PROCEEDINGS OF THE ROCHESTER ACADEMY OF SCIENCES  
 PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY OF LONDON - A: Mathematical and  
 Physical Sciences  
 PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY OF EDINBURGH - Section A (Mathe-  
 matical and Physical Sciences)  
 PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY OF QUEENSLAND  
 PUBLICACIONES FUNDAMENTALES DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE SOFIA  
 PUBLICATION DE L'INSTITUT DE RECHERCHE MATHEMATIQUE AVANCEE -  
 Strasbourg  
 PUNIME MATEMATIKE - Prishtine  
 QUADERNI DELL' ACADEMIA UDINESA.  
 QUATERLY OF APPLIED MATHEMATICS  
 REVISTA CUBANA DE FISICA  
 REVISTA COLOMBIANA DE MATEMÁTICAS

REVISTA DE LA FACULTAD DE INGENIERIA QUIMICA- Univ. Nal. del Litoral -  
Argentina  
REVISTA TRIMESTRAL DEL INTERNATIONAL TIN RESEARCH INSTITUTE  
REVISTA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA - Argentina  
REVISTA DE LA UNION MATEMATICA ARGENTINA  
REZIMEA ABSTRACS - POGDORICA  
SCIENCE BULLETIN - University of Kansas  
SCIENTIFIC PAPERS NAT. HISTORY MUSEUM. The University Kansas.  
SEARCH AGRICULTURAL ITHACA NEW YORK  
SENCKENBERGIANA BIOLOGICA - Frankfurt  
SENCKENBERGIANA LETHAEA - Frankfurt  
SMITHSONIAN CONTRIBUTIONS TO PALEONTOLOGY  
SPECTRUM - Akademie der Wissenschaften der DDR  
STUDIA GEOLOGICA POLONICA - Polska Akademy Nauk Warsovia  
SUT JOURNAL OF MATHEMATICS - Science University of Tokio  
T. KOSCIUSZKI TECHNICAL - Univesity of Cracow  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA - Notas del museo de la Plata  
UNIVESITY OF THE STATE OF NEW YORK - Bulletin  
UNIVERSITY OF KANSAS PALEONTOLOGICAL CONTRIBUTIONS  
VERTEBRATOLOGICKE ZPRAVY CESKOLOVENSKA AKADEMIE BRNO  
ZBORNIK RADOVA FILOZOFSKOG - Fakulteta u Nisu-Serija Matematika  
ZBORNIK - Acta Musei Nationalis - Pragae  
ZOOLOGICA POLONIAE  
ZPRAVY USEB (Vertebralogy zpravy) - Brno - Checoslovaquia