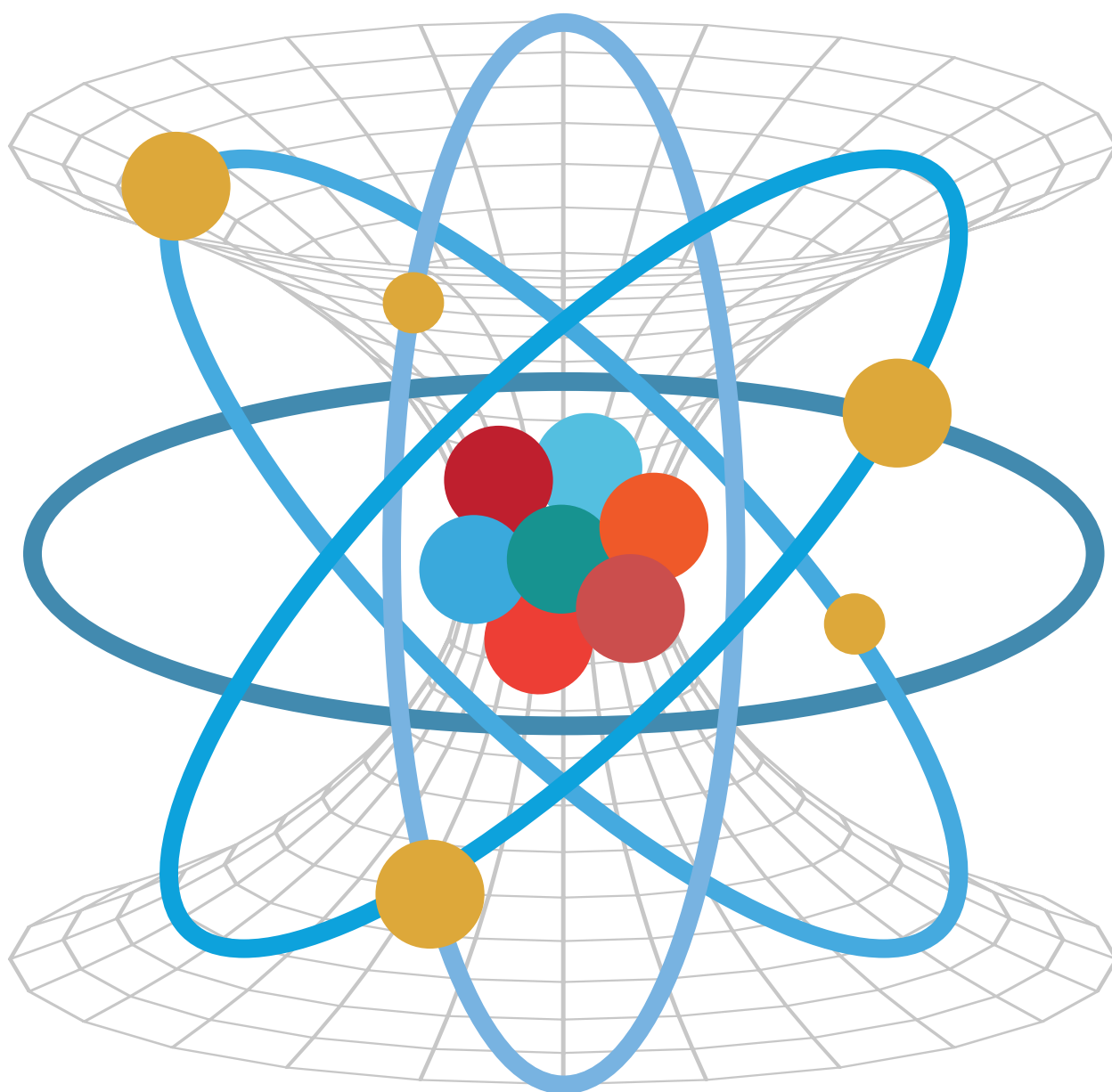


Nº 209
SEPTIEMBRE 2021
Publicación
trimestral

SEBBM

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

BIOLOGÍA CUÁNTICA



La **SEBBM** contribuye al progreso de la Ciencia

Con un crecimiento continuado neto de 50 socios al año, que se traduce en más de 3.000 socios actuales, 19 grupos científicos y 700 inscritos a cada uno de nuestros congresos, promovemos la sociedad basada en el conocimiento

Pero no estamos solos...

**LOS SOCIOS PROTECTORES
CONTRIBUYEN AL PROGRESO DE LA SEBBM**

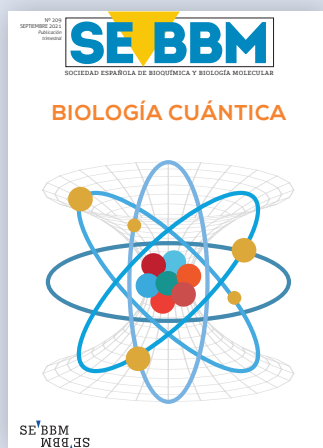


*Porque son de los nuestros**

Más información sobre la figura
de socio protector en: sebbm@sebbm.es
o llamando al **+34 627 814 415**

* Serán socios protectores aquellas entidades que quieran contribuir al sostenimiento y desarrollo de la SEBBM y sean aceptadas como tales. Tendrán derecho a voto en las asambleas, pero no podrán ser elegibles para cargos directivos.





Número 209 – SEPTIEMBRE 2021

SEBBM es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

© SEBBM. Los artículos y colaboraciones reflejan la opinión de sus autores y no necesariamente la opinión de la SEBBM. Se autoriza la reproducción del contenido, siempre que se cite la procedencia.

Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

C/ Ramiro de Maeztu, 9
28040 Madrid
Telf.: 627 814 415

e-mail: sebbm@sebbm.es
<http://www.sebbm.es>

Editor: Antonio Ferrer Montiel

Editor honorario: Joan J. Guinovart

Editor adjunto: Ana M^a. Mata

Consejo editorial: Isabel Varela Nieto, Inmaculada Yruea, Vicente Rubio, Federico Mayor-Menéndez, Félix Goñi, Miguel Ángel de la Rosa.

Director: Ismael Gaona Pérez

Secciones:

Referencias: Joaquim Ros

Educación Universitaria: Ángel Herráez

Reseñas de libros: Juli Peretó

Sociedad: Carmen Aragón

Redes sociales: María Mayán

Empresas: María Monsalve

Coordinación del número 209:

Inmaculada Yruea

Redactor jefe: José M. Valdés
chema@grupoicm.es

Diseño: Santiago Plana
santiago@grupoicm.es

Publicidad: Sonia Bautista
sonia@grupoicm.es

Publica:



Grupo ICM Comunicación S.L.

Avda. de San Luis, 47
28033 Madrid

Telf.: 91 766 99 34 – Fax: 91 766 32 65

www.grupoicm.es

e-mail: sebbm@grupoicm.es

ISSN: 1696-473X

Depósito legal: M-13490-2016

Impreso en España

Edición digital: www.sebbm.es/revista

SUMARIO

BIOLOGÍA CUÁNTICA

TRIBUNA

Margarita Salas: un sello, una rosa y un premio 4
Isabel Varela Nieto

EDITORIAL

Sobre la evaluación y la financiación de nuestra I+D+I 5
Antonio Vicente Ferrer Montiel

DOSIER CIENTÍFICO

Biología cuántica 6
Inmaculada Yruea

Estrategias en la transferencia de electrones de los sistemas biológicos 8
Marta Martínez-Júlvez, Patricia Ferreira, Milagros Medina

Tentando la muerte con el oxígeno singlete 13
Santiago Signorelli, Juan B. Arellano

Especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo y señalización redox 19
Susana Cadenas

¿Diseñar proteínas desde cero y con precisión atómica? 24
Enrique Marcos

IN MEMÓRIAM

José Luis R. Arrondo (1953-2021) 29
Félix M. Goñi

ENTREVISTA

Jorge Barrero Fonticoba 30
Director General de la Fundación COTEC
Ismael Gaona

POLÍTICA CIENTÍFICA

Cuando el resto avanza más rápido 34
Ismael Gaona

RESEÑAS

A Lab of One's Own (Rita Colwell y Sharon Bertsch) 37
Mercè Piqueras

REFERENCIAS 38
Joaquim Ros

EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

Docencia universitaria poscovid-19: reflexiones para el cambio 42
Néstor V. Torres

REDES SOCIALES

Actividades difundidas en los últimos meses 45
María Mayán

REPORTAJE

CerTest. El nacimiento de una gran empresa biotecnológica 46
Carlos Gómez-Moreno y María Martínez

SOCIEDAD

Mariano Esteban y Javier Arroyo, premios "Admirables" en Investigación 49
El curso "¿Y tú? Yo, Bioquímica", 25 años de existencia 49

Coloquios SEBBM-Fundación Ramón Areces 50
Eduardo Batlle Gómez, Premio en Investigación Médica Fundación Rey Jaime I 50

MARGARITA SALAS: UN SELLO, UNA ROSA Y UN HOMENAJE

Camino del segundo aniversario del fallecimiento de Margarita Salas, comenzamos el nuevo curso académico teniéndola muy presente. Margarita Salas Falgueras, primera Marquesa de Canero, nació el 30 de noviembre del 1938 en Canero y falleció el 7 de noviembre de 2019 en Madrid. En su perfil biográfico se la describe como una científica, investigadora médica y autora española en los campos de la bioquímica y la genética molecular.

Margarita fue y representa mucho más para la ciencia y para la sociedad española. Buena muestra de ello es que, en este año, Correos ha decidido homenajearla con un sello en su honor. También tendrá una rosa con su nombre, que se plantará en los jardines de la Real Academia Española de la Lengua, a la que perteneció. Una rosa blanca de pétalos abiertos, que podrían recordar a las margaritas, y suave aroma, rosa de la que ella supervisó la hibridación en algunas fases.

Margarita fue la primera presidenta de la SEBBM (1988-1992), no se puede estar más orgullosa de ser la segunda de lo que yo lo estoy y así tener la oportunidad de celebrar su vida y sus valores con la creación del “Premio a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular” que, en su primera edición, se fallará el 1 de noviembre y se entregará el día 30 para conmemorar la fecha de su nacimiento. Este mismo día, el 30 de noviembre se ha propuesto como “Día de la Bioquímica en España”.

Estaría sin duda Margarita orgullosa de amadrinar este premio, como lo estaría del excelente nivel científico del pasado congreso SEBBM 2021, coorganizado por Manuel Serrano, uno de sus discípulos más destacados, y por Laura Herrero.

Ya les he dado las gracias por este congreso en muchas ocasiones. Me permitiréis que lo haga una vez más en esta *Tribuna* ¡gracias! Tres años de trabajo intenso, planificar dos congresos presenciales y uno remoto, y no perder la sonrisa ni un momento, así son Manuel y Laura. Un congreso científicamente excelente, en el que también agradecemos en su despedida la estupenda labor de VECISA, que ha estado con nosotros desde Sevilla 2012. Este congreso ha sido el primer congreso SEBBM en remoto, esperemos que el último, y ha contado con 728 participantes, 431 comunicaciones en póster y 51 orales, una muy buena muestra de la salud científica de nuestra sociedad. Una gran participación también de las empresas, ¡Mil gracias!, y una mesa redonda “Merck Round Table: Biomedical Research in Spain” que dejó algunos titulares sobre cómo abordar la transferencia



Isabel Varela Nieto
Presidenta SEBBM

y, en general, la colaboración con las empresas, tanto en la investigación como con las sociedades científicas, en un entorno social y laboral muy cambiante.

En la asamblea, con récord histórico de asistencia, se trataron varios temas de importancia creciente, entre ellos la situación del personal investigador en centros sanitarios y la situación de la enseñanza de la bioquímica en los planes de estudio. En lo que podríamos denominar el año de la medicina basada en el ARN, la bioquímica es más esencial que nunca.

El congreso nos dejó algunos momentos para recordar a las personas que se nos han ido en este año, y otros momentos muy gratos de entrega de premios a nuestros jóvenes talentos SEBBM. La vida continúa, el curso nuevo comienza lleno de actividades online, atentos a la agenda en sebbm.es, y con muchos planes para desarrollar los nuevos grupos científicos aprobados en la asamblea. Dos de estos grupos son transversales: Mujeres y Ciencia, y Emprendimiento, y un tercer grupo sobre Senescencia Celular que nace con la intención de desarrollar una red ya existente. Asimismo, estamos ya organizando con mucha ilusión, con Enrique Viguera a la batuta, el que esperamos sea un congreso presencial en Málaga del 6 al 9 de septiembre del 2022. Esperamos vuestras propuestas de simposios y actividades. Hagamos de Málaga 2022 un congreso memorable.

En la *Tribuna* anterior mencionaba brevemente la situación de la prevista Nueva Ley de la Ciencia, y entre Tribunas hemos tenido un cambio ministerial. Doy desde aquí la bienvenida, en nombre de la SEBBM, a Dña. Diana Morant, Ministra de Ciencia e Innovación, y a Dña. Raquel Yotti, Secretaria General de Investigación. Confiamos en su capacidad de gestión y de diálogo para desencallar una situación que a nadie contenta y para conducir el cambio que la sociedad y la ciencia españolas necesitan y merecen. Les deseamos mucha suerte, nos hace falta, y como con el cambio climático, empieza a ser tarde para reaccionar.

Margarita Salas fue una personalidad excepcional que, a pesar de su posición destacadísima, ni por un momento dejó de pedir más apoyo social y económico para la ciencia y para su enseñanza. Prudente y discreta, generosa y tenaz, como su rosa blanca, seguiremos su ejemplo. Os esperamos el 30 de noviembre en la entrega del Primer Premio Margarita Salas a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular. ■

SOBRE LA EVALUACIÓN Y LA FINANCIACIÓN DE NUESTRA I+D+I

En el mes de junio dedicábamos el número de la revista a “La evaluación de la investigación” con un excelente dossier editado por Alicia Alonso, que incluía la opinión de destacados científicos nacionales. A raíz de este dossier, el Prof. Alonso Rodríguez Navarro, Prof. Emérito del Departamento de Biotecnología-Biología vegetal en la Universidad Politécnica de Madrid, nos envió una carta en la que indicaba algunos aspectos que le hubiera gustado se tratarán con una mayor profundidad por la relevancia de estos para evaluar la investigación. En este sentido, para los que deseen conocer la opinión del Prof. Rodríguez Navarro les refiero a dos artículos suyos: (i) el primero lo publicó en el dossier del número de septiembre de 2013 de nuestra revista (nº 177) con el título “*El precio por publicar a cualquier coste*”; y, (ii) el segundo lo publicó en la Revista Española de Física en su número 35-2 del mes de abril-junio 2021, con el título “*La evaluación de la Investigación: España suspende*”. Ambos artículos son muy interesantes y complementan el dossier editado por Alicia Alonso, recalando importantes aspectos a considerar para una mejor evaluación de la investigación.

Evaluar correctamente el rendimiento de los programas de I+D+I es fundamental para el avance científico y para asegurar una inversión productiva de los fondos públicos disponibles. Basar exclusivamente el progreso de la ciencia en los indicadores bibliométricos resulta una visión sesgada del valor del conocimiento generado. Divulgar los resultados científicos es importante para asegurar el avance de la ciencia, pero hemos de tener también en cuenta que son los servicios y/o productos derivados del conocimiento los que incrementan el estado bienestar de la sociedad. Así, la traslación del conocimiento para aumentar la prosperidad social requiere su transformación en tangibles útiles. Por ello, además de valorar la generación y la divulgación del conocimiento, debemos también comenzar a valorizar los esfuerzos que hacen muchos investigadores e Instituciones en transfórmalo en servicios y productos que resuelvan problemas de los ciudadanos. En este sentido, la adhesión de la Agencia Estatal de Investigación a la declaración de San Francisco sobre la evaluación científica (DORA) es un paso en la dirección correcta para tener una evaluación más equilibrada que considere todos los aspectos valorables de la investigación. Seguramente la declaración DORA no sea suficiente y se requieran parámetros adicionales en la evaluación de la investigación tanto a nivel de investigadores como de Instituciones, pero es un punto de partida que puede ayudar a una mejor valoración de la investigación, especialmente la multi- y pluridisciplinar, cada vez más frecuente como vía para abordar los más complejos retos sociales. Evaluar la actividad investigadora de estos equipos requiere también un cambio en el sistema de



Antonio Vicente Ferrer Montiel

Editor de SEBBM

evaluación, apartándonos del clásico primer y último autor (*corresponding*) y valorando la contribución de cada miembro del equipo al conocimiento generado. De no ser así, difícilmente vamos a poder abordar de forma disruptiva los complejos problemas sociales para mejorar nuestro estado de bienestar.

Aparte de disponer de un buen método de evaluación que asegure una inversión productiva en I+D+I, el progreso científico requiere de una financiación sostenida que sea >2% del producto interior bruto, junto con programas, instrumentos y planes que rentabilicen al máximo esta inversión. El plan de recuperación presentado por el gobierno así parece entenderlo como lo proclamó el ministro Pedro Duque, al menos, para los

próximos 2-3 años. Confiamos que su sucesora al frente del Ministerio, Dña. Diana Morant, sea también consciente de la importancia de la ciencia como generadora de riqueza y bienestar social, y apueste por planes de I+D+I sólidos y sostenidos con objetivos a medio y largo plazo que permitan diversificar nuestra económica y basarla en la innovación que emana del conocimiento generado por los grupos de investigación. Será esencial abandonar cualquier visión cortoplacista, pues la buena ciencia requiere tiempo para generar conocimiento disruptivo que pueda transformarse en productos y servicios que resuelvan los problemas a los que se enfrenta la sociedad.

Tan importante es disponer de los fondos necesarios para abordar problemas complejos, como que estos se inviertan de forma productiva. Un exceso de instrumentos infradotados, que disperse la financiación disponible, representaría una debilidad. En mi opinión, es mejor dotar correctamente las convocatorias existentes, que caer en la tentación de aumentar indiscriminadamente la diversidad de convocatorias. Del mismo modo, es importante regularizar la programación de las convocatorias, desde su apertura a su resolución, para que los investigadores podamos programar mejor el desarrollo de los proyectos contando con los recursos necesarios. En este sentido, la progresión hacia un sistema estable de convocatorias debe de ser una meta a corto plazo para la AEI. A ello hay que unir que la distribución del presupuesto de los proyectos debe de impulsar el inicio de las actividades de los proyectos financiables, lo que representa una dotación de más (primer año, 60-70%) a menos (segundo y tercer año, 40-30%) del presupuesto asignado. Esto que se ha venido haciendo, ha cambiado en la convocatoria del 2020 en la que se ha invertido el plan de financiación, de menos (40%) a más (60%), lo que puede tener un impacto para aquellos grupos cuya Institución no pueda anticipar los fondos. Supongo que habrá razones fiscales para este cambio de paradigma, aunque hay que insistir en que sea una medida coyuntural y volvamos al modelo de inversión productiva como única vía para impulsar decidida y sólidamente una ciencia que permita consolidar su excelencia, y promover la innovación como vía de modernización económica y social del país. ■

Biología cuántica

Inmaculada Yruela

Investigadora científica CSIC

Estación Experimental de Aula Dei-CSIC, Zaragoza

La biología cuántica es una disciplina con creciente interés dado el número y la importancia de los mecanismos biológicos que se rigen por los nada triviales fenómenos de la mecánica cuántica. Aunque los descubrimientos más significativos en este campo de la biología han tenido lugar en los últimos veinticinco años, sus orígenes se remontan a 1944 coincidiendo con la publicación del famoso libro de Erwin Schrödinger *¿Qué es la vida?*, o incluso un año antes, con la publicación del libro del físico alemán Ernest Pascual Jordan *La física y el secreto de la vida orgánica*, donde Jordan planteaba la pregunta: “¿Son las leyes de la física atómica y cuántica de importancia esencial para la vida?”. Estos físicos manejaban los principios de la mecánica cuántica, establecidos en los primeros años del s. XX, para entender el comportamiento de la materia a escala microscópica —el término “cuántico” (del latín *quantum*) fue introducido por Max-Planck (1858-1947) para explicar la distribución discreta de los niveles de energía de los electrones en los sistemas atómicos.

Jordan y Schrödinger, junto a otros científicos, se atrevieron a plantear cuestiones más allá de la física en unos años donde la microbiología, la genética y la teoría cromosómica de la herencia eran territorios aún inexplorados. Por tanto, era natural que muchos se preguntaran si la nueva física atómica podría también decir algo sobre los componentes de la vida. Schrödinger aportó ideas fundamentales como: “la vida sigue las leyes de la termodinámica y un gran número de partículas (átomos, moléculas, etcétera), predecibles según las leyes de la física, siguen el principio *del orden desde el desorden*”. Jordan incorporó el enfoque del organicismo y afirmó que las leyes que faltaban en la vida eran las reglas del azar y la probabilidad (el indeterminismo) del mundo cuántico que, de alguna manera, se escalaban dentro de los organismos vivos. Jordan utilizó el término en alemán *Quantenbiologie* ya a finales de los años treinta, pero, posiblemente, su simpatía ideológica y política con el nazismo influyó en que este campo no floreciera más tras el final de la Segunda Guerra Mundial.

Tanto Jordan como Schrödinger identificaron un punto de contacto entre los procesos cuánticos y biológicos: los fenómenos biológicos macroscópicos pueden ser desencadenados por la dinámica de un número relativamente pequeño de partículas cuyo comportamiento estará regido, o al menos influenciado, por los fenómenos cuánticos no triviales

como la incertidumbre. La idea de que los organismos vivos tienen una capacidad única para amplificar lo cuántico en el mundo macroscópico tiene mucha relación con los puntos de vista modernos de la Biología Cuántica. Pero no solo en Alemania se debatían estas ideas; en 1932, en la Universidad de Cambridge, se creó el Club de Biología Teórica, un grupo interdisciplinar que exploraba si la mecánica cuántica podía aportar nuevas leyes a la biología. Entre los miembros del grupo se encontraban algunos de los científicos más influyentes de la biología de principios del siglo XX, como el bioquímico Frederick Gowland Hopkins, que recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1929, junto a Christiaan Eijkman, por el descubrimiento de las vitaminas, Joseph Woodger que intentó deducir la estructura de las proteínas utilizando principios matemáticos, el biólogo del desarrollo Conrad Waddington o el biólogo evolutivo y genetista J. B. S. Haldane.

Las ideas aportadas por aquellos físicos, químicos y biólogos pioneros han sido, y son, de gran relevancia para la comprensión de algunos procesos biológicos. Cada vez hay más pruebas de que algunos mecanismos específicos de las células vivas se basan en las propiedades de la física cuántica, como la coherencia cuántica de larga duración, la superposición de estados, la sintonización y el entrelazamiento cuánticos, las dinámicas de spin o el efecto túnel. Estos fenómenos, que hasta bien entrada la segunda mitad del s. XX se consideraban relevantes exclusivamente a nivel de sistemas moleculares, atómicos y subatómicos aislados, o a temperaturas cercanas al cero absoluto, intervienen en los mecanismos que sustentan la vida. La biología molecular y la bioquímica estándar han asimilado las propiedades cuánticas de la materia y ahora es común usar esta característica para explicar la estabilidad química, la quiralidad, la reactividad química y la estructura dentro de las células vivas.

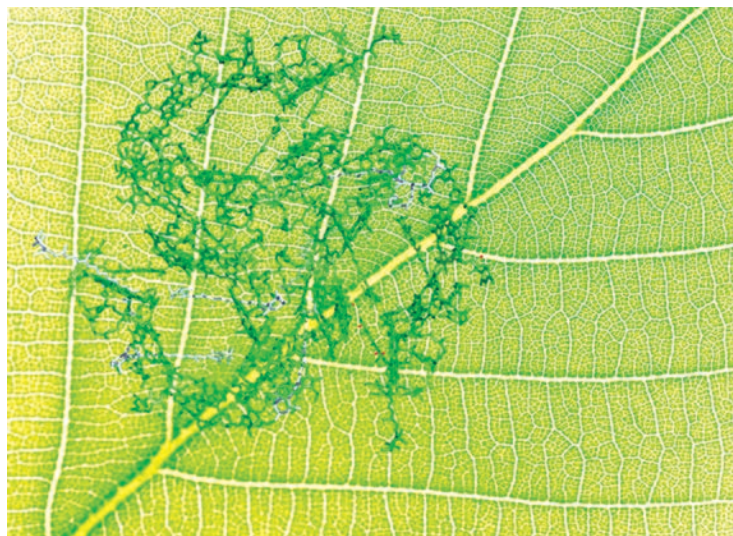
Todos los procesos biológicos que transcurren a través de estados excitados responden a las leyes de la mecánica cuántica debido a que los niveles de energía están cuantizados. Incluso, la formación y rotura de los enlaces químicos en las biomoléculas es un proceso fundamentalmente cuántico que requiere el reordenamiento de electrones. Hoy tenemos evidencia experimental de la coherencia cuántica en la fotosíntesis —en los complejos pigmento-proteína de antena—. La excitación y la transferencia electrónica fotosintética, el transporte electrónico mitocondrial, la producción de

especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y NOS) en las células, la actividad catalítica de enzimas, la tautomerización en las bases nitrogenadas del ADN que conduce a la aparición de mutaciones, la orientación de las aves en los viajes migratorios o la sensación olfativa, son algunos de los procesos biológicos que se pueden analizar desde un enfoque cuántico.

Este avance del conocimiento no habría sido posible sin el desarrollo de las técnicas biofísicas basadas en la excitación por pulsos de radiación electromagnética (uv, vis, microondas, entre otras) para detectar cinéticas y/o procesos de magnetización que ocurren en escalas de tiempo rápidos o ultrarrápidos. Los modelos y simulaciones computacionales, basados en el análisis de las contribuciones dinámicas y cuánticas, también han contribuido de manera notable a este conocimiento, aunque de manera parcial y con limitaciones. La capacidad de computación hace que todavía sea inviable el estudio de sistemas complejos (proteínas, ácidos nucleicos) con una metodología puramente cuántica y, por ello, se usen métodos híbridos que combinan aproximaciones de mecánica cuántica y mecánica molecular. Este es un campo muy activo actualmente que busca optimizar los métodos teóricos. La colaboración y fluida comunicación entre los investigadores experimentales y teóricos es muy importante, ambas disciplinas tienen que ir de la mano para avanzar en el entendimiento de los sistemas biológicos complejos. En el futuro próximo, la disponibilidad de computadores cuánticos será crucial para avanzar en estas investigaciones, al facilitar mejores posibilidades de cálculo para estos sistemas.

Las investigaciones que contribuyen a enriquecer el conocimiento básico de los mecanismos biológicos, a través de un diálogo estrecho interdisciplinar entre la física, la química y la biología, y que abren las puertas a aplicaciones biotecnológicas y biomédicas de gran valor son numerosas. Los cuatro artículos que componen este dossier científico ilustran la importancia del enfoque cuántico en la bioquímica y la biología molecular desde diferentes perspectivas e ilustran con ejemplos algunas de sus aplicaciones.

El primer artículo, de las Dras. Marta Martínez-Júlvez, Patricia Ferreira y Milagros Medina, profesoras e investigadoras del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, y el Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI) de la Universidad de Zaragoza, trata sobre la importancia de los procesos de oxido-reducción en el metabolismo celular y sobre las contribuciones cuánticas a algunos de ellos. Las autoras son expertas en los mecanismos moleculares y factores que aportan versatilidad a los sistemas dependientes de flavoenzimas, una información útil para nuevas aplicaciones biotecnológicas



y terapéuticas. El segundo artículo, de los Dres. Santiago Signorelli y Juan B. Arellano, investigadores del School of Agriculture/Universidad de la República de Montevideo y School of Molecular Science/University of Western Australia, y el IRNASA-CSIC de Salamanca, respectivamente, trata sobre la importancia de la especie reactiva oxígeno singlete en biología y su naturaleza cuántica, así como sobre las aplicaciones biomédicas y las terapias emergentes basadas en ella. Los autores han contribuido al conocimiento de los mecanismos moleculares asociados al crecimiento y respuesta de las plantas a diferentes estímulos ambientales, y especialmente a la formación y señalización del oxígeno singlete. El tercer artículo, de la Dra. Susana Cadenas, investigadora del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO-CSIC/UAM) de Madrid y coordinadora del grupo científico de la SEBBM "Radicales libres y estrés oxidativo", trata sobre los mecanismos de producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS), y sobre su papel regulador en los mecanismos redox, en la señalización celular y en el envejecimiento. La autora investiga la función mitocondrial en la célula y su implicación en el desarrollo de patologías, en particular en el control de la producción mitocondrial de ROS y en la protección de las células frente al estrés oxidativo. El cuarto artículo, del Dr. Enrique Marcos, investigador del Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC), trata sobre el estado actual y los retos del diseño de proteínas de novo con precisión atómica. El autor es experto en la modelización molecular de enzimas, con especial interés en el diseño de proteínas *de novo* y la optimización de la unión al ligando para una adecuada función. La investigación en esta disciplina requiere de metodologías cuánticas y se beneficiará enormemente de los nuevos desarrollos en los ordenadores cuánticos.

Agradezco, finalmente, a las autoras y autores su dedicación y trabajo para que la edición de este dossier científico haya sido posible, y al editor de la revista SEBBM por el encargo de coordinarlo. ■

Estrategias en la transferencia de electrones de los sistemas biológicos

Marta Martínez-Júlvez, Patricia Ferreira, Milagros Medina

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular,
e Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos.
Universidad de Zaragoza.

METABOLISMO REDOX Y ECONOMÍA CELULAR

El metabolismo abarca un conjunto de reacciones que implican procesos de óxido-reducción (o redox), donde los electrones fluyen desde un donador (reductor, con potencial de reducción más negativo) a un aceptor (oxidante, con potencial menos negativo). Así, estas reacciones siguen la dirección impuesta por el oxidante y el reductor, siendo los procesos redox siempre exergónicos. Con objeto de aprovechar la energía liberada en estos procesos, los sistemas biológicos cuentan con estrategias que permiten su almacenaje en forma de energía química o en gradiente de concentración y/o carga eléctrica a través de una membrana, así como su utilización en la activación de eventos de señalización celular.

Las biomoléculas con actividad redox son fundamentalmente proteínas y enzimas que utilizan como cofactores moléculas orgánicas o átomos/agrupaciones metálicas implicados en procesos de transporte de un único electrón. Entre los cofactores orgánicos se encuentran los nucleótidos de flavina, FAD y FMN, que en flavoproteínas pueden acoplar procesos de dos electrones con aquellos de un solo electrón. El grupo hemo, un cofactor órgano-metálico, está presente en hemoproteínas y cuenta con un átomo de hierro coordinado a un anillo porfirina.

Otros metales, como Fe, Ni, Cu, Mn, Co, o Zn, también actúan como cofactores bien de forma individual o en asociaciones inorgánicas, como los centros sulfo-férricos. Adicionalmente, una serie de moléculas de bajo peso molecular o coenzimas contribuyen a la comunicación redox entre proteínas. Entre ellas destacar: i) los dinucleótidos de adenina y nicotinamida, NAD^+/H y NADP^+/H , transportadores obligados de dos electrones, que almacenan el poder reductor en la célula y contribuyen a su homeostasis redox; y ii) las quinonas liposolubles, transportadores móviles de uno o dos electrones en membranas celulares, y que habitualmente acoplan este transporte con el de iones a través de la bicapa lipídica, generando gradientes electroquímicos.

En el contexto de la organización celular, los procesos redox se dividen entre aquellos donde la transferencia de electrones ocurre entre cofactores proteicos, y aquellos donde la reacción implica la oxidación o reducción de un sustrato externo. En el primer caso, el transporte de electrones se establece entre cofactores situados en un complejo constituido por varias subunidades proteicas, frecuentemente anclado a una membrana, o entre proteínas solubles que previamente han de acoplarse (*Figura 1*). Los complejos

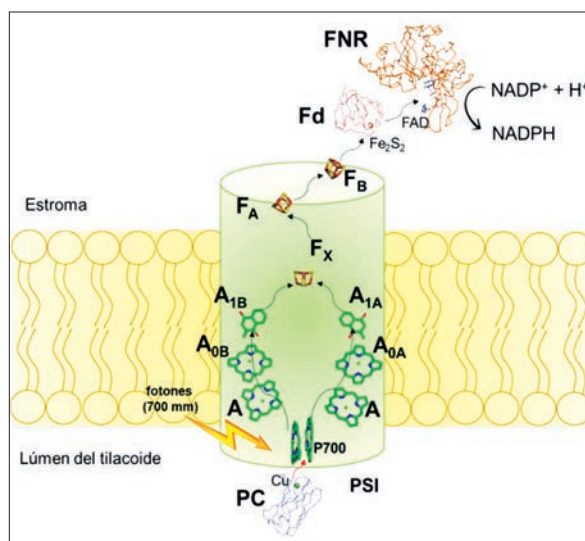


Figura 1

Cadena de transporte de electrones en el fotosistema I (PSI) de cloroplastos. La luz excita las clorofilas del centro de reacción (P700), activando un electrón que inicia una cadena de transferencia intramolecular a través de diferentes clorofilas, filoquinonas, y centros sulfo-férricos. Al final de esta cadena se acopla de forma transitoria una ferredoxina (Fd) que recoge los electrones en el lado estromal. Esta Fd reducida interacciona transitoriamente con la ferredoxina NADP⁺ reductasa (FNR), reduciendo su cofactor FAD. La FNR cataliza la reducción de NADP⁺ a NADPH, almacenando la energía luminosa en forma de poder reductor. Finalmente, el P700 se regenera con electrones procedentes del fotosistema II a través de la plastocianina (PC).

de membrana, como en las cadenas respiratoria o fotosintética, presentan una organización espacial de cofactores redox que proporciona el entorno, la geometría y la orientación óptimos para maximizar la eficiencia y velocidad del proceso redox, que suele ocurrir en el rango de picosegundos (ps) a femtosegundos (fs). Esta organización evita la disipación de la energía liberada en el proceso redox y permite su almacenamiento en forma de gradiente de concentraciones, de ATP o de NADPH. Si la transferencia de electrones ocurre entre dos proteínas independientes, o interviene un sustrato o coenzima, entonces, ha de tener lugar la formación de un acoplamiento entre las moléculas reaccionantes que aporte una geometría óptima. En este caso, la interacción entre las moléculas reaccionantes ha de ser transitoria, permitiendo la reorganización del acoplamiento inicial para alcanzar la organización más competente para la transferencia de electrones, y la rápida disociación de las moléculas reaccionantes una vez que esta ha tenido lugar. En estas situaciones, la geometría redox suele ser menos eficiente y estos procesos ocurren en escalas de tiempo de milisegundos (ms) a segundos (s).

MECANISMOS DE REACCIÓN DE LOS PROCESOS DE ÓXIDO-REDUCCIÓN

Las biomoléculas redox más relevantes son las enzimas tipo oxidoreductasa, capaces de aumentar considerablemente la velocidad de la reacción redox respecto al proceso sin catalizar. Estas enzimas disminuyen la energía de activación sin alterar la constante de equilibrio de la reacción redox y actúan con gran especificidad. Sus ciclos catalíticos se componen de dos semi-reacciones: una de reducción, donde el cofactor redox es reducido al captar los electrones de un donador, y una segunda reacción de oxidación donde el cofactor redox es reoxidado al transferir los electrones a un compuesto aceptor. Las de tipo deshidrogenasa son claves en el metabolismo energético catalizando reacciones reversibles, según las condiciones y necesidades energéticas y biosintéticas de la célula, de sustracción o adición de un átomo de hidrógeno de un sustrato (oxidación o reducción respectivamente) en presencia de coenzimas que actúan como aceptores o donadores. Las de tipo oxidasa, monooxigenasa y peroxidasa, catalizan la oxidación irreversible del sustrato, utilizando como aceptor de electrones el oxígeno molecular (las primeras) o el peróxido de hidrógeno (la última). Estas enzimas juegan papeles centrales en el metabolismo celular como aceptores terminales de

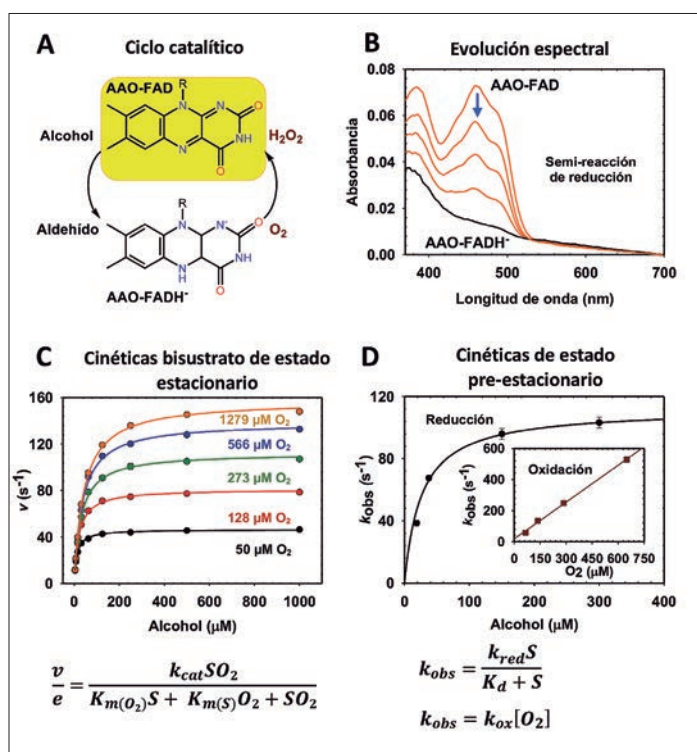


Figura 2

Cinéticas enzimáticas en estado estacionario y pre-estacionario.

A. Esquema general del ciclo catalítico de la aril-alcohol oxidasa (AAO) de *P. eryngii* dependiente de FAD que genera H_2O_2 , el cual actúa como sustrato oxidante de peroxidasas ligninolíticas. El poder reductor para la activación del O_2 a H_2O_2 proviene de la oxidación de alcoholes aromáticos como su sustrato natural, el alcohol *p*-anisílico, a los correspondientes aldehídos. **B.** Evolución del espectro de absorción del FAD de AAO durante su reducción por el sustrato alcohólico donador de electrones. **C.** Dependencia de la velocidad inicial de la reacción en función de la concentración del sustrato y oxígeno en estado estacionario. Ecuación global de ajuste que describe un mecanismo tipo ping-pong (v : velocidad observada; e : concentración de enzima; K_{cat} : número de recambio; S : concentración del sustrato; O_2 : concentración del oxígeno; $K_{m(S)}$ y $K_{m(O_2)}$: constantes de Michaelis para sustrato y O_2 respectivamente). **D.** Dependencia en función de la concentración de sustrato y O_2 , respectivamente, de las velocidades observadas (K_{obs}) en estado pre-estacionario para los procesos de reducción y reoxidación del FAD, y ecuaciones de ajuste (K_{red} , constante de reducción; K_{ox} , constante de reoxidación; K_d , constante de disociación).

electrones en rutas de almacenamiento de energía o en procesos de detoxificación y biosíntesis de diversos metabolitos.

Para entender los mecanismos catalíticos y de especificidad de las enzimas se recurre a estudios cinéticos en estado estacionario y pre-estacionario (Figura 2). En estado estacionario, la determinación de la velocidad inicial de la reacción en función de la concentración del sustrato permite el cálculo experimental de tres >>>

>>> parámetros cinéticos de gran utilidad: la constante catalítica (k_{cat} o número de recambio), que es el número de moléculas de sustrato convertidas en producto por unidad de tiempo y molécula de enzima; la constante de Michaelis (K_m), que con frecuencia tiene un valor similar a la concentración fisiológica del sustrato; y la eficiencia catalítica (k_{cat}/K_m) que permite comparar la eficiencia entre diferentes enzimas. Para las oxidorreductasas que catalizan reacciones bisustrato en presencia de un donador y un aceptor de electrones, las velocidades de tales reacciones se pueden analizar globalmente. Esto permite identificar si la enzima y ambos sustratos forman un complejo ternario, o por el contrario el mecanismo es tipo ping-pong o doble desplazamiento. El estudio detallado de las etapas individuales (procesos de asociación y transferencia de electrones) que intervienen en las semirreacciones de reducción y oxidación, así como la determinación de las propiedades de especies intermediarias que pudieran aparecer en el proceso, requieren métodos cinéticos de estado pre-estacionario que permitan medir reacciones extremadamente rápidas. Entre ellos, los equipos de mezcla rápida con flujo detenido acoplados a un sistema de detección espectrofotométrico permiten obtener datos en un marco temporal de *ms* a *s*. Si las reacciones son más rápidas, se requiere del empleo de metodologías de espectrometría cinética inducida por pulso de láser, que permiten medir procesos entre *ms* y *fs*. Este es el caso de muchos procesos redox que tienen lugar entre cofactores proteicos. La combinación de este tipo de estudios cinéticos ha permitido describir el mecanismo catalítico de la enzima aril-alcohol oxidasa de *Pleurotus eryngii* (Figura 2) como modelo representativo de los miembros de la superfamilia glucosa-metanol-colina oxidorreductasas, con función auxiliar en el proceso de degradación de la lignocelulosa y con potenciales aplicaciones biotecnológicas en la producción de biocombustibles y compuestos de interés biotecnológico. Estos estudios mecanísticos han evidenciado el potencial de esta oxidasa en la producción de bioplásticos a partir de derivados de biomasa vegetal.

CONTRIBUCIONES DINÁMICAS Y CUÁNTICAS EN LOS PROCESOS ENZIMÁTICOS: TRANSFERENCIA ACOPLADA ELECTRÓN-HIDRÓGENO

A pesar del elevado número de enzimas caracterizadas y del interés que tiene el diseño de inhibidores de enzimas y de actividades enzimáticas *de novo*, los factores que determinan que el centro activo de una enzima sea un eficiente catalizador siguen siendo objeto de estudio. Multitud de caracterizaciones cinéticas han dejado patente que los movimientos de la proteína resultan esenciales en la interacción con los sustratos y los productos, y en la eficiencia catalítica. En gran medida, estas conclusiones se han alcanzado mediante

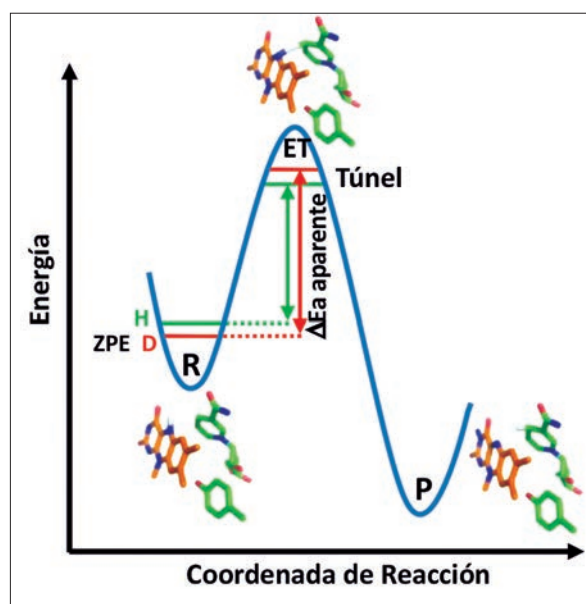


Figura 3

Perfil de energía para la transferencia de H o D de reactivos (R) a productos (P). La simulación del perfil mediante métodos QM/MM, permite predecir la organización estructural de la región reactiva a lo largo de la coordenada de reacción; ejemplo trasfereencia de hidruro de un anillo de flavina a un anillo de nicotinamida con implicación de la cadena lateral de una tirosina en la región QM.

el estudio de los procesos redox, ya que un importante número de reacciones catalizadas por oxidorreductasas implican procesos de ruptura de un enlace C-H. En estos casos, los electrones se pueden transferir en forma de un ion hidruro (:H^-) o acoplados a átomos de hidrógeno o protones. Esto conlleva que las etapas químicas de la catálisis puedan ser dominadas por un componente cuántico que permite a la partícula atravesar la barrera energética sin superar la Energía de activación (E_a) (Figura 3). Este fenómeno se conoce como efecto túnel; aumenta la velocidad de transferencia de la partícula y está influenciado por la dinámica del centro activo. Así, cualquier perturbación en la dinámica proteica tiene efecto en su eficiencia, y debe ser considerada en el diseño de las herramientas biotecnológicas basadas en enzimas.

Los modelos actualmente empleados para comprender la transferencia de hidrógeno catalizada por enzimas incorporan túnel cuántico y al menos dos tipos de movimientos dinámicos de la proteína: pre-organización (o muestreo conformacional) y reorganización. Los movimientos de pre-organización ocurren en el rango en el rango temporal de *ns-ps* y afectan a regiones alejadas del centro activo. Las dinámicas de reorganización suceden por fluctuaciones ultra rápidas (*fs-ps*) de los átomos

pesados que conforman el sitio activo, y se clasifican en: pasiva o reorganización ambiental, y activa o *gating* (Figura 4). Las dinámicas pasivas se producen por movimientos de los átomos pesados y, aunque no modulan activamente la probabilidad de túnel, aumentan la probabilidad de alcanzar una conformación que lo permita. Este es el comportamiento general de las enzimas nativas con sitios activos aparentemente optimizados evolutivamente. Esta optimización les confiere una eficiencia catalítica adaptada a las condiciones fisiológicas y de homeostasis metabólica en las que ejercen su función. Por otro lado, las dinámicas activas, o muestreo de la distancia donador-aceptor (*DAD sampling*), influyen directamente sobre el túnel. Este comportamiento se observa al producirse perturbaciones en la dinámica del sitio activo, bien por la introducción de mutaciones o por someter el proceso a condiciones no óptimas de temperatura. En este caso, se requiere el muestreo de la distancia donador-aceptor para que se produzca la transferencia. En resumen, estos modelos proponen que las enzimas nativas tienen tendencia a cursar con efecto túnel y a minimizar los movimientos de *gating*, utilizando una dinámica pasiva para atravesar la barrera energética.

El desarrollo y la aplicación de estos modelos se basan en la evaluación de las contribuciones dinámicas y cuánticas mediante el estudio de la dependencia relativa de las velocidades de reacción para la transferencia de isótopos de hidrógeno (H) y deuterio (D), desde, o, a un sustrato determinado, con la temperatura. El H y el D presentan propiedades diferenciales que modulan su potencial de transferencia (Figura 3). La E_a para la transferencia de H (E_{aH}) es menor que para D (E_{aD}), ya que la energía de punto cero (ZPE) es más elevada para el átomo más ligero, aumentando así la velocidad de reacción relativa para H. Además, la probabilidad relativa del H de ser transferido mediante túnel en una parte más ancha de la barrera es mayor, porque su longitud de onda es mayor y más próxima a la distancia de transferencia. Estas diferencias de energía se pueden cuantificar mediante lo que se conoce como efecto isotópico cinético (KIE) o cociente entre las velocidades de transferencia de los dos isótopos, $KIE_{HD} = k_H / k_D$, visualizando el incremento en la velocidad de reacción del isótopo más ligero debido al túnel. El KIE es particularmente significativo en los isótopos de H/D, ya que los átomos de H son livianos y tienen la mitad de la masa que los D. La evaluación de la dependencia de la temperatura, >>>

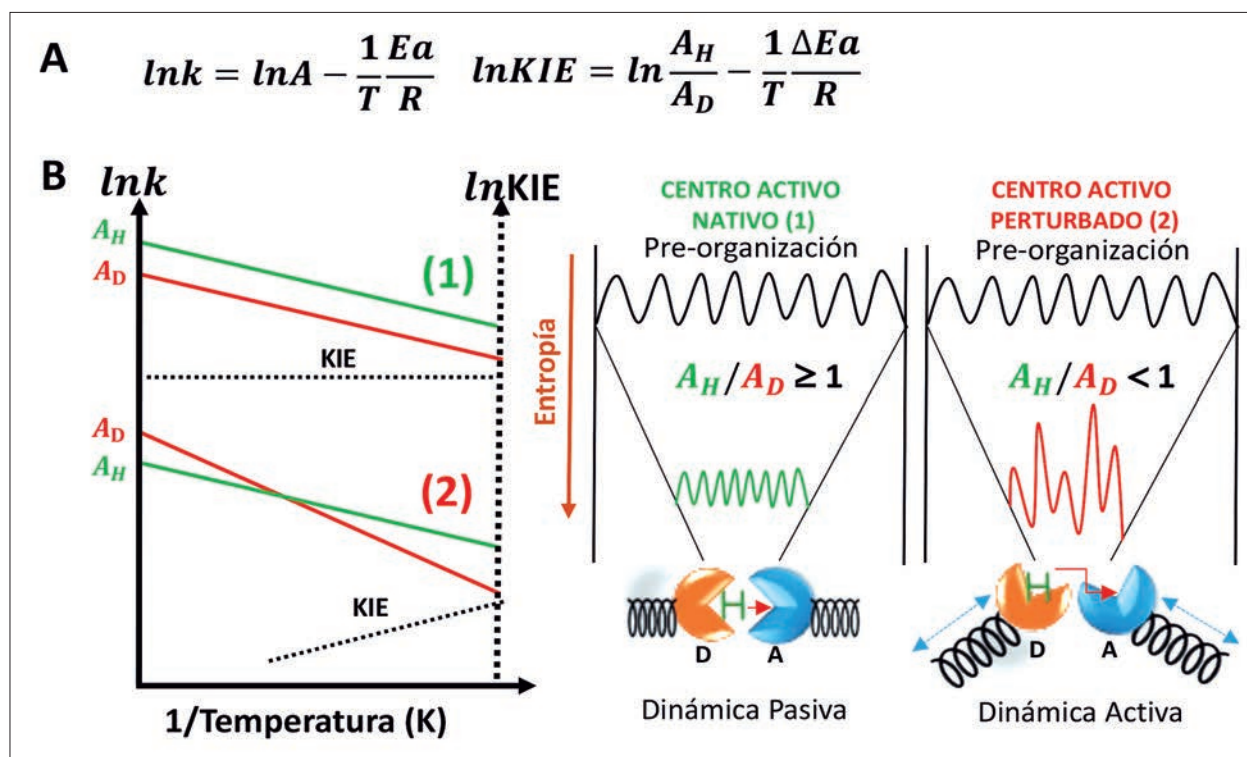


Figura 4

A. Ecuaciones de Arrhenius para la constante de velocidad y el KIE (A, factor pre-exponencial de Arrhenius; R, constante de los gases; T, temperatura). **B.** Representaciones de Arrhenius para las constantes cinéticas y los KIE, y esquemas para un proceso de túnel de H y D debidas a las diferentes contribuciones dinámicas de reorganización en centros activos nativos y perturbados.



>>> tanto de las velocidades para cada isótopo como del KIE en el contexto de la ecuación de Arrhenius, en particular las representaciones $\ln k$ vs $1/T$ y $\ln \text{KIE}$ vs $1/T$, permiten determinar la participación de los procesos cuánticos y dinámicos en el proceso (Figura 4). Para las enzimas nativas que catalizan los procesos de transferencia de hidrógeno con túnel, los movimientos de reorganización nucleares son suficientes para llevar a los átomos donador-aceptor a una conformación de túnel óptima, sin compresión de sus coordenadas, y por tanto sus KIE son independientes de la temperatura. Pero cuando el centro activo no está optimizado, aparece una dependencia del KIE con la temperatura que potencia el muestreo de la distancia donador-aceptor (Figura 4).

La asociación de estos comportamientos cinéticos con los movimientos proteicos específicos a nivel estructural es también relevante. Su estudio experimental es complejo, pero se puede abordar mediante aproximaciones de biología computacional. Estos métodos pueden proporcionar una aproximación a la conformación estructural del estado de transición (ET), difícil de abordar de forma experimental. La forma más precisa de evaluar la energía del proceso catalítico requiere el uso de la mecánica cuántica (QM). Aunque dicha metodología resulta todavía inviable para el tratamiento de sistemas tan complejos como las proteínas, se han desarrollado métodos híbridos QM/MM que permiten considerar todos los aspectos del sistema de estudio. Estos métodos dividen el sistema en un subsistema QM, que incluye los átomos implicados en la reacción, y un subsistema basado en mecánica molecular (MM), que incluye el resto de los átomos. El subsistema MM perturba así la parte QM mediante interacciones electrostáticas y de van der Waals, haciendo computacionalmente viable el considerar la dinámica proteica, mientras que la subregión QM evalúa la etapa reactiva. Los métodos QM/MM analizan los potenciales caminos de reacción y las estructuras por las que una enzima transita en el paso de reactivos a productos, pasando por el ET, e incluyen la complejidad adicional que representan los efectos cuánticos. Así, proporcionan la barrera de energía libre de reacción, y permiten elucidar mecanismos de re-

acción y configuraciones del sistema QM a lo largo de la coordenada de reacción elegida, incluyendo reactivos, ET y productos (Figura 3).

Como ejemplo, mencionar que la combinación de estas metodologías en la caracterización de la transferencia de hidruro entre NADP⁺/H y las ferredoxina NADP⁺ reductasas (FNR) ha permitido concluir que este proceso sucede con una contribución de efecto túnel modulado dinámicamente de manera diferente en las distintas clases de esta familia de reductasas. Así, se ha podido describir cómo en las enzimas bacterianas, más antiguas evolutivamente, se ha alcanzado una optimización de los sitios activos que minimiza la contribución de gating, mientras que en las enzimas plásticas, más recientes comparadas con las bacterianas, y más eficientes en términos de catálisis, el proceso está modulado por DAD sampling. El enfoque QM/MM en este sistema ha proporcionado además sutiles detalles estructurales y mecánicos en estas enzimas, explicando el papel fundamental que ejercen algunos aminoácidos del centro activo durante la catálisis. ■

PARA LEER MÁS

- Banerjee R, Becker DF, Dickman MB, Gladyshev VN, Ragsdale SW. "Redox Biochemistry" ISBN:9780470177334. John Wiley & Sons, Inc. (2008).
- Nagel ZD, Klinman JP. "A 21st century revisionist's view at a turning point in enzymology". *Nat Chem Biol* 5 (2009) 543-50.
- Ferreira P, Hernández-Ortega A, Herguedas B, Martínez AT, Medina M. "Aryl-alcohol oxidase involved in lignin degradation: a mechanistic study based on steady and pre-steady state kinetics and primary and solvent isotope effects with two alcohol substrates". *J Biol Chem* 284 (2009) 24840-7.
- Carro J, Fernández-Fueyo E, Fernández-Alonso C, Cañada J, Ullrich R, Hofrichter M, Alcalde M, Ferreira P, Martínez AT. "Self-sustained enzymatic cascade for the production of 2,5-furandicarboxylic acid from 5-methoxymethylfurfural". *Biotechnol Biofuels* 11 (2018) 86.
- Lans I, Medina M, Rosta E, Hummer G, García-Viloca M, Lluch JM, González-Lafont À. "Theoretical study of the mechanism of the hydride transfer between Ferredoxin NADP⁺ Reductase and NADP⁺: The Role of Tyr303". *J Am Chem Soc*. 134 (2012) 20544-53.
- Sánchez-Azqueta A, Catalano-Dupuy DL, López-Rivero A, Tondo ML, Orellano EG, Ceccarelli EA, Medina M. "Dynamics of the active site architecture in plant-type ferredoxin NADP⁺ reductases catalytic complexes". *Biochimica et Biophysica Acta* 1837 (2014) 1730-8.

Tentando la muerte con el oxígeno singlete

Santiago Signorelli^{1,2}, Juan B. Arellano³

¹ Facultad de Agronomía, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² School of Molecular Science, The University of Western Australia, Perth, Australia.

³ Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca (CSIC), Salamanca.

1. EL JEROGLÍFICO CUÁNTICO DEL OXÍGENO SINGLETE

La vida en nuestro planeta podemos entenderla tal y como es porque existe oxígeno molecular (O_2) a nuestro alrededor mezclado con otros gases en la atmósfera, atrapado entre los intersticios del suelo que pisamos y disuelto en aguas de ríos y mares. El O_2 en su estado fundamental ($^3\Sigma_g^-O_2$) es esencial para los seres vivos con respiración aeróbica para obtener energía, pero también puede ser nocivo e incluso letal para estos y otros seres vivos si pasa a su estado excitado singlete de menor energía. Cuando esto sucede, hablamos del oxígeno singlete ($^1\Delta_gO_2$) y

para saber más sobre él introduciremos conceptos de simetría molecular, momento angular orbital, energía y multiplicidad de espín, y también sucintamente algunos principios y teorías de la química cuántica.

Empezaremos por la simetría molecular y nos preguntaremos a qué grupo puntual de simetría pertenece la molécula diatómica de oxígeno. Respuesta: $D_{\infty h}$. Aunque extraña y escueta, esta respuesta nos dice que el O_2 posee un eje internuclear, por convención eje z , de orden infinito (C_∞), un plano de simetría (σ_h) perpendicular al eje z , y un centro de simetría (i). Los elementos de simetría tienen sus propios operadores al igual que el operador hamiltoniano ($\hat{H}$) de la >>>

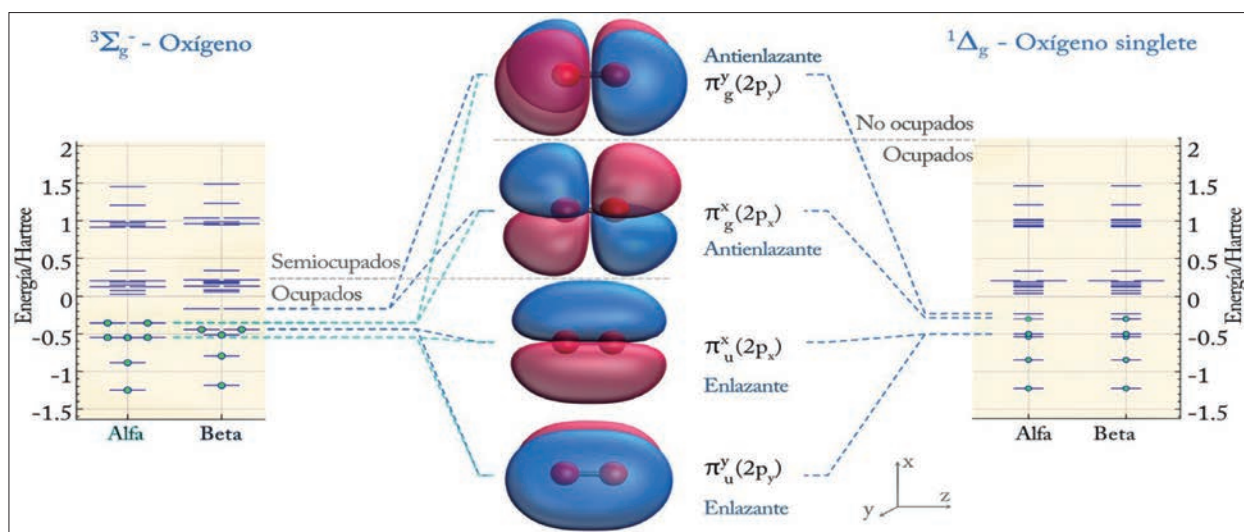


Figura 1. Orbitales moleculares canónicos del O_2 en su estado fundamental ($^3\Sigma_g^-O_2$) y su estado excitado singlete ($^1\Delta_gO_2$). A la izquierda se muestra un diagrama de energía de los orbitales de valencia del $^3\Sigma_g^-O_2$ (alfa y beta), a la derecha el equivalente para el $^1\Delta_gO_2$, y en el centro se representan gráficamente sólo los orbitales moleculares canónicos π ($\pi_u^x, \pi_g^x, \pi_u^y, \pi_g^y$) formados por la combinación de orbitales atómicos 2p del oxígeno. Los colores azul y rojo representan la fase de la función electrónica (— y +, respectivamente). En los diagramas de energía se pueden apreciar las diferencias de energía entre los orbitales y cuáles se encuentran ocupados (círculos verdes simulan espines). Nótese que en el símbolo químico los orbitales $^3\Sigma_g^-O_2$ orbitales alfa y beta no son equivalentes, mientras que sí lo son en el $^1\Delta_gO_2$ como consecuencia del grado de ocupación electrónica de los orbitales moleculares. Las moléculas fueron optimizadas utilizando el método UB3LYP con un conjunto de base 6-311++G** en el programa IQmol (www.iqmol.org).

Tabla 1. A. Configuraciones electrónicas de la subcapa incompleta ($\pi_g^* 2p$) del O_2 con dos electrones equivalentes.

m_1	$S_1(\uparrow)$	m_2	S_2	M_L	M_S	S	Λ	$2S+1$	Slater
1	$\frac{1}{2}$	-1	$-\frac{1}{2}$	0	0	0	Σ	1	$ \pi_g^+ \pi_g^- $
1	$-\frac{1}{2}$	-1	$\frac{1}{2}$	0	0	0	Σ	1	$ \pi_g^- \pi_g^+ $
-1	$\frac{1}{2}$	-1	$-\frac{1}{2}$	-2	0	0	Δ	1	$ \pi_g^- \pi_g^- $
1	$\frac{1}{2}$	1	$-\frac{1}{2}$	2	0	0	Δ	1	$ \pi_g^+ \pi_g^+ $
1	$-\frac{1}{2}$	-1	$-\frac{1}{2}$	0	-1	1	Σ	3	$ \pi_g^+ \pi_g^- $
1	$\frac{1}{2}$	-1	$\frac{1}{2}$	0	1	1	Σ	3	$ \pi_g^- \pi_g^+ $

$$(8) \left| \pi_g^+ \pi_g^- \right\rangle = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \pi_g^+(1)\alpha(1) & \pi_g^-(1)\beta(1) \\ \pi_g^-(2)\alpha(2) & \pi_g^-(2)\beta(2) \end{vmatrix} \quad {}^1\Sigma_g^+ = \left| \pi_g^+ \pi_g^- \right\rangle - \left| \pi_g^- \pi_g^+ \right\rangle, (1)$$

$${}^1\Delta_g = \left| \pi_g^+ \pi_g^- \right\rangle, (2); \left| \pi_g^- \pi_g^+ \right\rangle, (3) \quad {}^3\Sigma_g^- = \left| \pi_g^+ \pi_g^- \right\rangle, (4); \left| \pi_g^- \pi_g^+ \right\rangle, (5); \left| \pi_g^+ \pi_g^+ \right\rangle + \left| \pi_g^- \pi_g^- \right\rangle, (6)$$

B. Funciones propias simétricas y antisimétricas de espín normalizadas de dos electrones.

Simétrica (Triplete, $S=1$)	Antisimétrica (Singlete, $S=0$)
$\alpha(1)\alpha(2)$	$\frac{1}{\sqrt{2}}[\alpha(1)\beta(2) - \beta(1)\alpha(2)]$
$\beta(1)\beta(2)$	
$\frac{1}{\sqrt{2}}[\alpha(1)\beta(2) + \beta(1)\alpha(2)]$	

C. Integral del momento de transición para una transición electrónica pura entre ${}^3\Sigma_g^-$ y los estados excitados ${}^1\Delta_g$ y ${}^1\Sigma_g^+$ del O_2 , junto con los productos de sus representaciones irreducibles dentro del grupo puntual de simetría $D_{\infty h}$.

$$M = \langle \Psi_f | \hat{\mu}_x + \hat{\mu}_y + \hat{\mu}_z | \Psi_i \rangle = \langle \Psi_{f,v} | \Psi_{i,v} \rangle \langle \Psi_{f,s} | \hat{\mu}_x | \Psi_{i,s} \rangle \langle \Psi_{f,s} | \Psi_{i,s} \rangle^{(t)}; \text{ Factor } FC \equiv |\langle \Psi_{f,v} | \Psi_{i,v} \rangle|^2$$

$$\langle \Psi_{f,s} | \hat{\mu}_x | \Psi_{i,s} \rangle \sim \Gamma(\Psi_{f,s}) \otimes \Gamma(\hat{\mu}_x) \otimes \Gamma(\Psi_{i,s})^{(t)} \quad \langle \Psi_{f,s} | \Psi_{i,s} \rangle^{(k)}$$

$$\Delta_g \otimes \left(\begin{matrix} \Sigma_g^+ \\ \Pi_g \end{matrix} \right) \otimes \Sigma_g^- = \left(\begin{matrix} \Delta_g \\ \Pi_g + \Phi_g \end{matrix} \right) \text{ Prohibidas} \quad \langle {}^1\Delta_g | {}^3\Sigma_g^- \rangle = 0 \text{ Prohibida}$$

$$\Sigma_g^+ \otimes \left(\begin{matrix} \Sigma_g^+ \\ \Pi_g \end{matrix} \right) \otimes \Sigma_g^- = \left(\begin{matrix} \Sigma_g^+ \\ \Pi_g \end{matrix} \right) \text{ Prohibidas} \quad \langle {}^1\Sigma_g^+ | {}^3\Sigma_g^- \rangle = 0 \text{ Prohibida}$$

(#) α y β son las funciones propias de espín electrónico de $\hat{S}_z$ con valores propios de $\pm\frac{1}{2}$, respectivamente, en coordenadas atómicas.

(8) Es un ejemplo de determinante de Slater, donde todos los elementos de una columna incluyen el mismo orbital y espín, y todos los elementos de una misma fila el mismo electrón. En π_g^- la barra corresponde con β , y los signos + y - con las funciones complejas de los orbitales moleculares π_g . Orden del determinante: $n=2$.

(t) Los estados vibracionales (v), electrónicos (e) y de espín (s) con apóstrofo (') pertenecen al estado final (f). $\hat{\mu}_x$ y $\hat{\mu}_y$ son los operadores momento dipolar dependientes de las coordenadas nucleares y electrónicas, respectivamente. Las integrales se han representado con la notación bra-ket utilizada en Química Cuántica.

(t) Ninguno de los productos directos da como resultado la representación irreducible de simetría completa (Σ_g^+). El operador del momento dipolar tiene tres componentes (x, y, z) que se transforman como Σ_g^+ (z) y Π_g (x, y). Más información se puede encontrar en la tabla de caracteres del grupo puntual de simetría, $D_{\infty h}$, y en su tabla de productos directos en textos de espectroscopía.

(&k) Para la integral hay que hacer los productos de las funciones propias de espín del apartado B de la tabla.

» ecuación de Schrödinger independiente del tiempo con el que se opera para obtener los valores de energía (E) de sus funciones propias (ψ_i): $\hat{H}\psi_i = E\psi_i$. Si utilizamos la aproximación de Born-Oppenheimer y despreciamos la interacción magnética entre los electrones y el núcleo, y también las de repulsión interelectrónica, las variables de $\hat{H}$ se reducen a las coordenadas electrónicas. La solución de $\hat{H}_e\psi_e = E\psi_e$ depende de M_L^2 , donde $M_L = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3...$ son los valores propios de operador $\hat{L}_z$ de la componente z del momento angular orbital electrónico. Los estados electrónicos de las moléculas diatómicas se simbolizan con las letras griegas $\Sigma, \Pi, \Delta, \Phi...$ para valores de $\Lambda = |M_L| = 0, 1, 2, 3...$, respectivamente. Con el Principio de Pauli, sabemos que en una subcapa cerrada de electrones las sumas de las componentes z del momento angular orbital y del espín electrónico total son cero ($M_L=0, M_S=0$), y la multiplicidad de espín, definida como $2S+1$, singlete

($S=0$). De esta manera, se cumple que en las subcapas cerradas ${}^{2S+1}\Lambda \equiv {}^1\Sigma$. Para el O_2 con 16 electrones, solo deberá preocuparnos su última subcapa incompleta: $(\pi_g^* 2p)^2$ (Figura 1).

Para dos electrones equivalentes en una configuración π^2 , las combinaciones de M_L y M_S proporcionan tres términos moleculares (${}^1\Sigma, {}^3\Sigma$, y ${}^1\Delta$) con seis configuraciones electrónicas distintas (Tabla 1A). Además, $\hat{H}_e$ conmuta con $\hat{i}$ (+1, par o g; -1, impar o u) y $\hat{\sigma}_v$ (+1 o simétrica; -1 o antisimétrica; v, vertical), lo que añade más matices. Los dos estados ${}^1\Delta$ son degenerados, pero ${}^1\Sigma$ y ${}^3\Sigma$ tienen niveles de energía distintos. Un estado Σ^+ indica que su función de onda no cambia de signo después de la operación de reflexión; es decir, es simétrica y por tanto debe ir con una función de espín antisimétrica (Tabla 1B). Lo contrario debe aplicarse a Σ^- . Así, los términos para los tres estados del O_2 de menor energía son ${}^3\Sigma_g^-, {}^1\Delta_g$ y ${}^1\Sigma_g^+$ con energías $E({}^3\Sigma_g^-) < E({}^1\Delta_g) < E({}^1\Sigma_g^+)$ según las reglas de Hund. El ${}^1\Delta_g O_2$ es, en definitiva, una molécula de O_2 en un estado

excitado de energía doblemente degenerado con dos electrones con espín opuesto en un mismo orbital π .

2. GENERACIÓN DEL OXÍGENO SINGLETE

Los términos ${}^3\Sigma_g^-, {}^1\Delta_g$ y ${}^1\Sigma_g^+$ son también tres representaciones irreducibles (Γ) del grupo puntual de simetría $D_{\infty h}$. En particular, ${}^1\Sigma_g^+$ es la representación irreducible totalmente simétrica y su producto directo, con otra representación irreducible, no cambia el valor de la segunda: $\Sigma_g^+ \otimes \Delta_g = \Delta_g$. El producto entre representaciones irreducibles nos ayudará a comprender mejor las transiciones electrónicas entre los distintos estados electrónicos del O_2 .

El ${}^1\Delta_g O_2$ es una especie química luminiscente cuya emisión radiativa se observa a 1270 nm. Uno podría

preguntarse si parte de la radiación infrarroja solar que llega a la superficie terrestre es absorbida por el O_2 y pasa a su estado excitado $^1\Delta_g O_2$. Si así fuera, sería una amenaza permanente para los seres vivos porque estarían expuestos sobremanera a la oxidación química por el $^1\Delta_g O_2$. Para responder a esta pregunta necesitamos saber cómo se calcula la probabilidad de una transición electrónica pura entre dos estados electrónicos, uno inicial ψ_i y otro final ψ_f (Tabla 1C). La integral de la Tabla 1C se puede expresar como el producto de tres integrales que incluyen las reglas de selección vibracional, de simetría orbital y de espín para una transición electrónica. La primera corresponde al factor Franck-Condon, la cual debemos resolver para conocer cómo este factor modula la intensidad de la transición vertical entre ψ_i y ψ_f . Sin necesidad de resolver los dos integrales siguientes, podemos realizar un análisis cualitativo. En primer lugar, se cumple que una transición entre dos estados electrónicos está permitida si ambos tienen la misma multiplicidad de espín y prohibida si no es así. Y, en segundo lugar, debemos identificar el grupo puntual de simetría al que pertenecen los estados electrónicos ψ_i y ψ_f , y saber que una transición electrónica está permitida si el producto directo de las representaciones irreducibles de $\Gamma(\psi_{f,c}) \otimes \Gamma(\hat{\mu}_e) \otimes \Gamma(\psi_{i,c})$ contiene la representación irreducible totalmente simétrica de dicho grupo, $^1\Sigma_g^+$. Las posibles combinaciones que hay entre $^3\Sigma_g^-$ y los estados excitados $^1\Delta_g$ y $^1\Sigma_g^+$ se ilustran en la Tabla 1C, donde vemos que ambas transiciones electrónicas están doblemente prohibidas por las reglas de selección de simetría orbital y de espín. Si es así, ¿por qué el $^1\Delta_g O_2$ es una amenaza para los seres vivos? Aquí, el lector

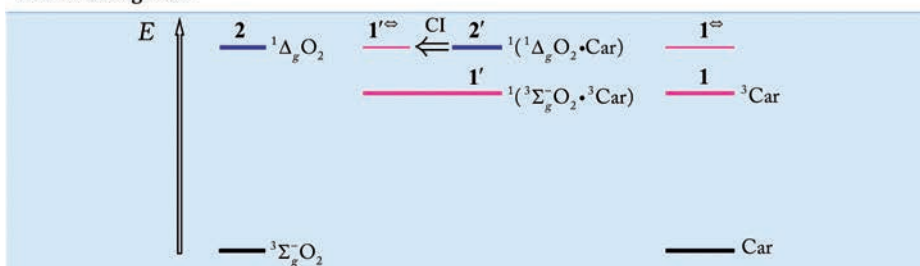
Tabla 2. A. Multiplicidad de espín permitida para complejos intermedios producidos por colisión bimolecular donde el $^1\Delta_g O_2$ es reactivo o producto de la reacción.

Moléculas separadas	Complejo formado	Productos
Singlete + Singlete	Singlete	
$^1\Delta_g O_2 + \text{Car}$	$^1(^1\Delta_g O_2 \cdot \text{Car}) \xrightarrow{CI} ^1(^3\text{Car} \cdot ^3\Sigma_g^- O_2)$	$^3\text{Car} + ^3\Sigma_g^- O_2$
Singlete + Doblete	Doblete	
$^1\Delta_g O_2 + ^{1/2}\text{ROO}^\bullet$	$^{1/2}(^1\Delta_g O_2 \cdot ^{1/2}\text{ROO}^\bullet)$	$^{1/2}\text{ROO}^\bullet + ^3\Sigma_g^- O_2$
Singlete + Triplete	Triplete	
$^1\text{M} + ^3\Sigma_g^- O_2$	$^3(^1\text{M} \cdot ^3\Sigma_g^- O_2) \xrightarrow{CI} ^3(^3\text{M} \cdot ^1\Delta_g O_2)$	$^3\text{M} + ^1\Delta_g O_2$
Doblete + Doblete	Singlete, Triplete	
$(\&) 2 \times ^{1/2}\text{R}_1\text{R}_2\text{CHOO}^\bullet$	$^1(2 \times ^{1/2}\text{R}_1\text{R}_2\text{CHOO}^\bullet)$ $^3(2 \times ^{1/2}\text{R}_1\text{R}_2\text{CHOO}^\bullet)$	$^{1(t),3}\text{R}_1\text{R}_2\text{CO} + ^3\Sigma_g^- O_2 / ^1\Delta_g O_2$ $+ \text{R}_1\text{R}_2\text{CHOH}$ Sin productos
Doblete + triplete	Doblete, Cuadruplete	
$^{1/2}\text{R}^\bullet + ^3\Sigma_g^- O_2$	$^2(^3\Sigma_g^- O_2 \cdot ^{1/2}\text{R}^\bullet)$ $^4(^3\Sigma_g^- O_2 \cdot ^{1/2}\text{R}^\bullet)$	$^{1/2}\text{RO}_2^\bullet$ Sin productos
Triplete + Triplete	Singlete, Triplete, Quintuplete	
$^3\text{M} + ^3\Sigma_g^- O_2$	$^1(^3\text{M} \cdot ^3\Sigma_g^- O_2) \xrightarrow{CI} ^1(\text{M} \cdot ^1\Delta_g O_2)$ $^3(^3\text{M} \cdot ^3\Sigma_g^- O_2) \xrightarrow{CI} ^3(\text{M} \cdot ^3\Sigma_g^- O_2)$ $^5(^3\text{M} \cdot ^3\Sigma_g^- O_2)$	$^1\Delta_g O_2 + \text{M}$ $^3\Sigma_g^- O_2 + \text{M}$ Sin productos

B. Términos de primer orden (intercambio electrónico) y segundo orden (transferencia de carga) de la matriz electrónica que describen la generación del $^1\Delta_g O_2$ por colisión bimolecular de acuerdo con la Teoría de Perturbaciones.

$$\langle \Psi_i | \hat{H}' | \Psi_i \rangle = \langle \Psi_i | \hat{H}' | \Psi_i \rangle_{\text{int}} + \langle \Psi_i | \hat{H}' | \Psi_{TC} \rangle \langle \Psi_{TC} | \hat{H}' | \Psi_i \rangle / (E_i - E_{TC})$$

C. Diagrama de niveles de energía de un complejo intermedio singlete formado por colisión entre dos moléculas singlete^(§).



* Corresponde con el estado excitado doblete de menor energía. (§) Mecanismo de Russell.

(†) El estado singlete puede ser el estado fundamental o un estado excitado. M es fotosensibilizador, Car carotenoide y R radical.

(§) Los niveles de energía para el Car y el $^1\Delta_g O_2$ se han denominado 1 y 2, y para el complejo intermedio 1' y 2', respectivamente. Los símbolos $\leftrightarrow$ y $\rightleftharpoons$ denotan excitación vibracional y conversión interna (CI), respectivamente. Una vez que las moléculas del complejo intermedio, $^1(^3\text{Car} \cdot ^3\Sigma_g^- O_2)$, se separan el carotenoide vuelve a su estado fundamental liberando el exceso de energía en forma de calor.

debe entender que transición prohibida es una mera expresión formal; después de todo, la luminiscencia (o más explícitamente la fosforescencia) del $^1\Delta_g O_2$ a 1270 nm o la absorción del $^3\Sigma_g^- O_2$ en el infrarrojo se observan, pero la prohibición se manifiesta en la probabilidad del proceso, la cual es extremadamente pequeña.

Con la Teoría de Perturbaciones comprenderemos por qué el $^1\Delta_g O_2$ es una amenaza para los seres vivos y cómo puede formarse por colisión bimolecular entre el $^3\Sigma_g^- O_2$ y una especie química, —simbolizada aquí con la letra M y a la que llamaremos fotosensibilizador—, que por absorción de un fotón se encuentra en un estado excitado singlete o triplete (^{2S+1}M , $S=0$ o 1) >>>

»» con energía $E(^{2S+1}M) > E(^1\Delta_g O_2)$. Debemos saber que dos especies químicas están en contacto cuando sus funciones de onda se solapan y que, cuando esto sucede, pueden intercambiar sus electrones. Si las especies químicas separadas tienen momentos angulares de espín S_1 y S_2 , el sistema combinado debe satisfacer la regla de adición mecánica cuántica de momentos angulares tomando uno de los valores siguientes: $S = (S_1 + S_2), (S_1 + S_2 - 1), (S_1 + S_2 - 2), \dots, |S_1 - S_2|$. En la *Tabla 2A* se recogen algunos casos de interés para nuestro estudio. Si añadimos, además, que la formación del complejo está controlada por difusión (k_{dif}), y que el $^3\Sigma_g^- O_2$ está en altas concentraciones en medios acuosos, tenemos los ingredientes necesarios para concebir cómo el $^1\Delta_g O_2$ se forma por colisión molecular. Si la interacción es débil, la energía de un nivel particular del complejo bimolecular $M \cdot O_2$ se puede tomar como la suma de las energías de las dos especies químicas. El proceso se convierte en un fenómeno de conversión interna para la desactivación del complejo formado por 1M y $^3\Sigma_g^- O_2$ con multiplicidad triplete, $^3(^1M \cdot ^3\Sigma_g^- O_2)$, o en tres procesos alternativos entre transferencia de energía, conversión interna o separación sin formación de productos para la desactivación del complejo formado por 3M y $^3\Sigma_g^- O_2$ con multiplicidad singlete, triplete o quintuplete, $^{1,3,5}(^3M \cdot ^3\Sigma_g^- O_2)$, respectivamente.

La solución de la matriz electrónica del intercambio electrónico con hamiltoniano $\hat{H}$ para una perturbación de primer orden (*Tabla 2B*, primer sumando) nos dice que en la mayoría de los casos la colisión entre 1M y $^3\Sigma_g^- O_2$ produce por conversión interna principalmente 3M (i.e., $^1M + ^3\Sigma_g^- O_2 \rightarrow ^3M + ^3\Sigma_g^- O_2$), mientras que el $^1\Delta_g O_2$ se genera por transferencia de energía (i.e., $^3M + ^3\Sigma_g^- O_2 \rightarrow M + ^1\Delta_g O_2$) con una constante de formación $\leq 1/9 k_{dif}$. En breve, estamos diciendo que en los seres vivos el $^1\Delta_g O_2$ se forma esencialmente por colisión del $^3\Sigma_g^- O_2$ con un fotosensibilizador en su estado excitado triplete.

Una interacción de segundo orden puede ocurrir cuando M tiene además un potencial oxidante bajo, produciéndose un complejo intermedio de transferencia de carga $^{1,3}(M^+ \cdot O_2^-)$. En este caso, la serie infinita de términos de la corrección de segundo orden de la energía queda reducida a una integral que se recoge en el segundo sumando de la *Tabla 2B*, donde ψ_{TC} es la función de estado del intermedio de transferencia de carga y E_{TC} su energía, la cual depende del potencial oxidante de M y la polaridad del medio, entre otros factores, según la ecuación de Rehm-Weller. Así, los procesos de intercambio electrónico y transferencia de carga entre ^{2S+1}M y el $^3\Sigma_g^- O_2$ compiten, modulando tanto la velocidad de formación como el rendimiento cuántico del $^1\Delta_g O_2$.

3. TOXICIDAD, DESACTIVACIÓN Y SEÑALIZACIÓN DEL OXÍGENO SINGLETE EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

En un sistema biológico, como las plantas, la probabilidad de formación del $^1\Delta_g O_2$ es muy alta. Las moléculas de clorofilas (Clo) son excelentes fotosensibilizadores de $^1\Delta_g O_2$. La absorción de un fotón les permite pasar a su estado excitado singlete (1Clo). Sin embargo, los procesos intermoleculares de transferencia de energía y/o intramoleculares de conversión interna hacen que dicho estado tenga un tiempo de vida muy corto ($\leq ns$) y, por tanto, que la producción del $^1\Delta_g O_2$ sea prácticamente nula. Por el contrario, Clo en su estado excitado triplete (3Clo) se caracteriza por tener un tiempo de vida prolongado al estar “prohibida” su transición al estado fundamental y poseer un nivel de energía superior al del $^1\Delta_g O_2$. A altas intensidades de luz, 3Clo se acumula y su colisión con $^3\Sigma_g^- O_2$ produce $^1\Delta_g O_2$ (véase apartado anterior). El $^1\Delta_g O_2$ causa daño celular severo porque, primero, posee un potencial redox standard (E_{red}^0) mayor que el del propio $^3\Sigma_g^- O_2$ (i.e., $E_{red}^0(^1\Delta_g O_2 / O_2^{\cdot-}) = 0.65 \text{ mV}$, $E_{red}^0(^3\Sigma_g^- O_2 / O_2^{\cdot-}) = -0.33 \text{ mV}$, $\Delta E_{red}^0 \sim 1 \text{ V}$ y, segundo, puede oxidar sin restricción de espín a biomoléculas esenciales para la vida.

El $^1\Delta_g O_2$ oxida dobles enlaces en las cadenas hidrocarbonadas de lípidos, formándose hidroperóxidos cuya acumulación hace que las membranas pierdan su integridad. Asimismo, algunos aminoácidos como el triptófano, histidina, tirosina entre otros, al igual que la base nitrogenada de guanina, reaccionan con el $^1\Delta_g O_2$ formando diversos productos de oxidación que provocan la pérdida de función de las proteínas y los ácidos nucleicos.

En la naturaleza, hay organismos como *Cercospora nicotianae* que poseen rutas de biosíntesis de toxinas fotosensibilizadoras y las utilizan para invadir a sus plantas hospedadoras. La cercosporina producida por este hongo en su estado excitado triplete genera $^1\Delta_g O_2$ por colisión bimolecular con el $^3\Sigma_g^- O_2$. Esta toxina es liposoluble y se acumula en las membranas celulares del hospedador, facilitando la peroxidación de lípidos y posterior rotura celular con la consiguiente liberación de nutrientes que el hongo aprovecha.

Pero no está todo perdido en los seres vivos que acumulan fotosensibilizadores: A grandes males, grandes remedios. La presencia en las plantas de moléculas de carotenoides (Car) con un número de dobles enlaces conjugados suficientemente alto como para que se cumpla que $E(^1\Delta_g O_2) > E(^3Car)$, siendo $E(^3Car)$ la energía del estado excitado triplete de menor energía de la molécula de Car, es la razón de su supervivencia y por ende la vida en la Tierra. En

la *Tabla 2C*, se ilustra cómo Car forma primero un complejo bimolecular con el $^1\Delta_g\text{O}_2$, y después disipa el exceso de energía en forma de calor. La habilidad de otros compuestos biológicos antioxidantes de desactivar físicamente al $^1\Delta_g\text{O}_2$ es mucho menor que la de Car en varios órdenes de magnitud. Compuestos como las vitaminas B, C y E, y también compuestos que poseen azufre interaccionan con el $^1\Delta_g\text{O}_2$, formando intermedios de transferencia de carga. Los compuestos antioxidantes alcanzan concentraciones milimolares en compartimentos celulares donde se producen ROS (*reactive oxygen species*), particularmente en los cloroplastos y las mitocondrias donde se fotogenera el $^1\Delta_g\text{O}_2$. De esta manera se compensan sus pequeñas constantes de desactivación bimolecular con sus altas concentraciones.

A todo ello hay que añadir que las plantas, a modo de ejemplo, durante la evolución han seleccionado mecanismos de señalización intracelular como la comunicación retrógrada cloroplasto-núcleo que alerta de cuándo se está produciendo un efecto (foto) citotóxico por acumulación de ROS. Esta señal activa respuestas de defensa mediadas por fitohormonas. Mientras que el H_2O_2 , como ROS, puede ejercer la función de mensajero molecular por su baja reactividad

y alta capacidad para difundir casi libremente a través de las membranas (sub)celulares, esa función es muy restringida para el $^1\Delta_g\text{O}_2$. En las células, el valor del coeficiente de difusión del O_2 es 1-2 órdenes de magnitud inferior que en el agua pura y la vida media del $^1\Delta_g\text{O}_2$ está por debajo de 1 μs en orgánulos como los cloroplastos; por lo que prácticamente la distancia que recorre el $^1\Delta_g\text{O}_2$ durante su difusión se limita al entorno molecular donde se generó. En los últimos años, se ha demostrado que el $^1\Delta_g\text{O}_2$ oxida ciertos compuestos próximos a su sitio de generación, principalmente el fotosistema II, y que los productos de oxidación son los que actúan como moléculas señalizadoras. En particular, mediante el uso de mutantes de *arabidopsis* superproductores de $^1\Delta_g\text{O}_2$, se ha demostrado que hay al menos dos vías que activan la muerte celular programada como respuesta de defensa frente al estrés oxidativo por $^1\Delta_g\text{O}_2$. Una vía requiere la participación de dos proteínas que se ubican en el borde de los *grana* de los tilacoides, EXCUTER1 y EXCUTER2, mientras que la segunda implica la participación de la serina-treonina quinasa OXIDATIVE SIGNAL INDUCIBLE 1. Cuando la producción de $^1\Delta_g\text{O}_2$ no es exacerbada, se activa una respuesta de aclimatación que implica otra vía de señalización independiente en la que productos de oxidación de β -caroteno actúan como moléculas señalizadoras que activan procesos de detoxificación.

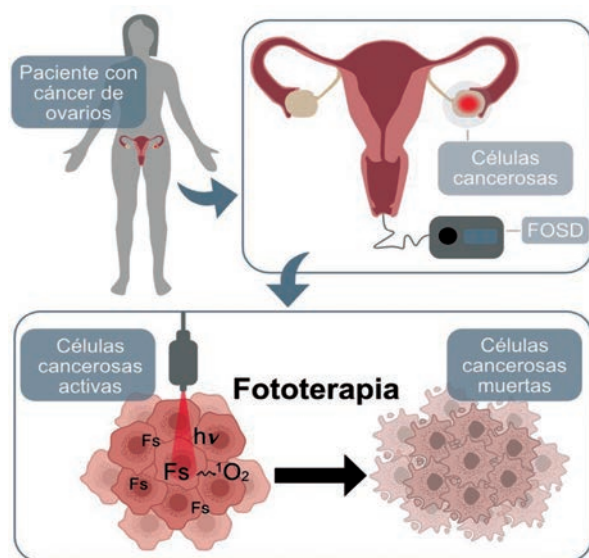


Figura 2. Representación de la terapia fotodinámica para el tratamiento de cáncer de ovarios. En la figura se muestra cómo células tumorales de ovario pueden ser tratadas con un equipo de terapia fotodinámica, FOSD: (del inglés, *fiber optic-based sensitizer delivery*), capaz de liberar moléculas fotosensibilizadoras (Fs) y al mismo tiempo emitir luz (669 nm) para generar localmente $^1\Delta_g\text{O}_2$. La sobreproducción del $^1\Delta_g\text{O}_2$ por este tipo de dispositivos se ha demostrado ser capaz de matar células cancerosas en cultivos de células, dando esperanzas a su uso a nivel medicinal.

4. EL OXÍGENO SINGLETE EN BIOMEDICINA

En biomedicina, el conocimiento que la química cuántica ha proporcionado sobre el $^1\Delta_g\text{O}_2$ ha sido fundamental para entender distintas reacciones de fototoxicidad en ensayos clínicos con el antibiótico tetraciclina, y también para desarrollar nuevos procedimientos como la terapia fotodinámica frente a diversas enfermedades. La ventaja principal que tiene este tipo de terapia es que los efectos secundarios son mínimos, además de ser no invasiva. Para los tratamientos, se han desarrollado dispositivos basados en el uso de fibras ópticas que permiten dirigir y elegir específicamente donde producir $^1\Delta_g\text{O}_2$ mediante la liberación de compuestos fotosensibilizadores y el uso de la irradiación con luz roja (*Figura 2*). Estos dispositivos se han mostrado eficaces para eliminar las células tumorales del ovario en estudios *ex situ*. Una de las limitaciones de la fototerapia en el tratamiento contra el cáncer es que las células tumorales contienen altos niveles de glutatión, que puede atenuar el efecto citotóxico del $^1\Delta_g\text{O}_2$ en la célula cancerosa. Para contrarrestar este efecto, se han diseñado nanocomplejos de porfirinas que no sólo permiten la generación selectiva del $^1\Delta_g\text{O}_2$ a través del mecanismo de Russell en células tumorales, sino que además contribuyen al consumo de glutatión. >>>



» Los continuos avances en terapia fotodinámica han sido incentivos para detectar la formación intracelular del $^1\Delta_g\text{O}_2$ en biomedicina y poder evaluar la eficacia de los tratamientos. Varias de las sondas que se utilizan para detectar $^1\Delta_g\text{O}_2$ en los tejidos celulares interactúan con otras ROS, por lo que urge desarrollar sondas específicas para el $^1\Delta_g\text{O}_2$. En los últimos años se han desarrollado sondas capaces de formar dioxetanos. La sonda SOCL (*singlet oxygen chemiluminescence*) reacciona con $^1\Delta_g\text{O}_2$ para formar un dioxetano de Schaap que se descompone para producir un éster de benzoato electrónicamente excitado que al volver a su estado fundamental emite luz verde.

La luminiscencia del SOCL después de reaccionar con el $^1\Delta_g\text{O}_2$, es una ventaja frente a las sondas fluorescentes por su especificidad y el aumento de la sensibilidad del sistema de detección. La conjugación de SOCL con oligopéptidos específicos, que facilitan el transporte de la sonda al espacio intracelular en células HeLa, se ha demostrado útil para confirmar la producción endógena de $^1\Delta_g\text{O}_2$. Otras variantes de esta sonda, como CL-SO, funcionan además en ratones. Sin duda, los estudios de

espectroscopía sobre el $^1\Delta_g\text{O}_2$ nos permiten ver cómo conceptos de ciencia básica pueden derivar en ciencia aplicada con importantes aplicaciones biológicas. ■

PARA LEER MÁS

- Arellano JB, Naqvi KR. Endogenous singlet oxygen photosensitizers in plants. En: Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences, Editores: Nonell S. Flors, C. Capítulo 12 (2016) 239-69. doi: 10.1039/9781782622208-00239.
- Callaghan S, Senge MO. The good, the bad, and the ugly – controlling singlet oxygen through design of photosensitizers and delivery systems for photodynamic therapy. *Photochemistry & Photobiology Sciences* 17 (2018) 1490-514. doi: 10.1039/c8pp00008e.
- Miranda-Apodaca J, Hananya N, Velázquez-Campoy A, Shabat D, Arellano JB. Emissive enhancement of the Singlet Oxygen Chemiluminescence probe after binding to bovine serum albumin. *Molecules* 24 (2019) 2422. doi: 10.3390/molecules24132422.
- Ossola R, Jönsson OM, Moor K, McNeill K. Singlet oxygen quantum yields in environmental waters. *Chemical Reviews*. 121 (2021) 4100-46. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00781.
- Schweitzer C, Schmidt R. Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen. *Chemical Reviews*. 103 (2003) 1685-758. doi: 10.1021/cr010371d.

Especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo y señalización redox

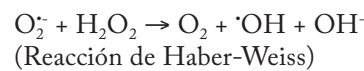
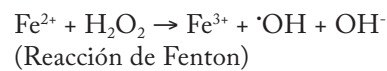
Susana Cadenas

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"
(CSIC/UAM), Madrid

RADICALES LIBRES Y ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Un radical libre se define como cualquier especie química que posee uno o más electrones desapareados (aquellos que ocupan un orbital atómico o molecular por sí solos), los cuales confieren generalmente un alto grado de reactividad. El oxígeno molecular (O_2) posee una configuración electrónica particular, con dos electrones desapareados y, por lo tanto, constituye un radical libre, si bien no posee una alta reactividad. El término especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) es un concepto más amplio que hace referencia a los productos derivados del O_2 , generados mediante reacciones redox o por excitación electrónica, que pueden ser o no radicales libres. Así, la reducción monovalente del O_2 da lugar a la formación del radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que a su vez puede generar peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$), este último el más reactivo de los ROS (Figura 1). La dismutación del $O_2^{\cdot-}$, espontánea o catalizada por la enzima superóxido dismutasa (SOD), es una fuente principal de H_2O_2 . El H_2O_2 no es un radical libre, es relativamente estable y se considera la principal especie reactiva en la regulación redox de las actividades biológicas. En presencia de trazas de catalizadores

metálicos, como el hierro o el cobre, el H_2O_2 puede dar lugar a la formación de $\cdot OH$ a través de las reacciones de Fenton o de Haber-Weiss:



Los radicales libres poseen una vida media corta debido a su inestabilidad, y son capaces de interactuar con las biomoléculas cercanas. Así, el $\cdot OH$ reacciona directamente con las biomoléculas próximas a su lugar de generación (es un oxidante inespecífico) y puede iniciar el proceso de la peroxidación lipídica (reacción en la cadena de oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados).

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Los primeros indicios de la formación de radicales libres en los sistemas biológicos se obtuvieron a mediados de los años cincuenta, a partir de los trabajos de la investigadora argentina Rebeca Gershan y >>>

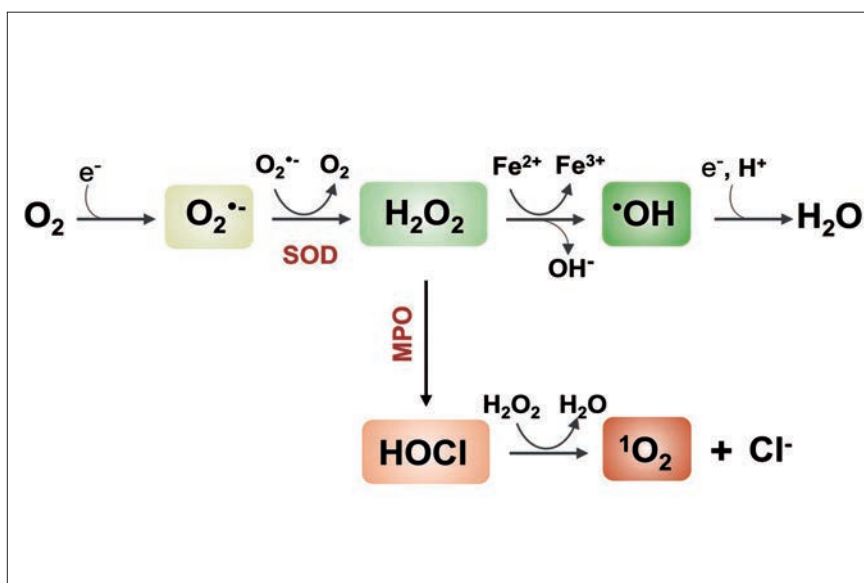


Figura 1

Producción de ROS en las células. El radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) se genera por la reducción monovalente del O_2 , y puede ser transformado en H_2O_2 por la enzima superóxido dismutasa (SOD). En presencia de metales de transición, el H_2O_2 puede dar lugar a la formación del radical hidroxilo ($\cdot OH$), un potente oxidante. La enzima mieloperoxidasa (MPO) puede generar ácido hipocloroso (HOCl) a partir de H_2O_2 y Cl^- , que tiene una potente acción citotóxica. La reacción entre el HOCl y el H_2O_2 da lugar a la formación de oxígeno singlete (1O_2) y H_2O .

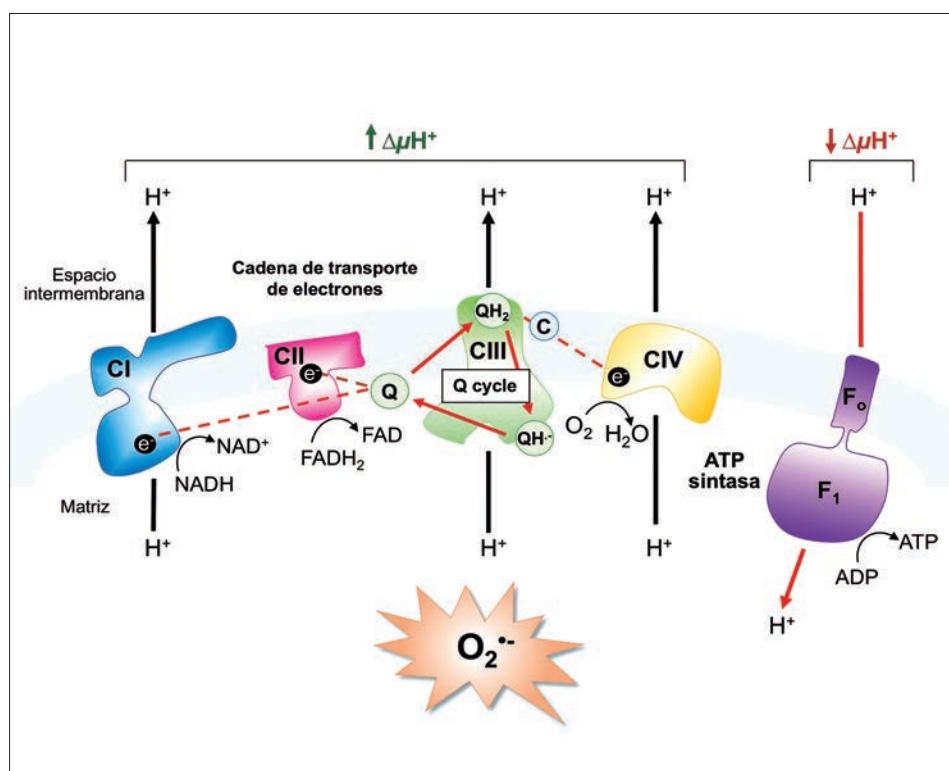


Figura 2

Generación de superóxido en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En el transporte normal de electrones, el complejo IV reduce el O₂, que actúa como el aceptor final de los electrones, formando H₂O. Sin embargo, la transferencia de un electrón al O₂ en otros puntos de la cadena resulta en la formación de O₂^{•-}. Se muestra el circuito de los electrones en los complejos respiratorios (CI-CIV) de la membrana mitocondrial interna, el gradiente electroquímico de protones (ΔμH⁺) y la síntesis de ATP por la ATP sintasa.

>>> colaboradores, quienes propusieron un mecanismo bioquímico compartido entre la toxicidad por el oxígeno y las radiaciones a través de la formación de oxidantes y radicales libres, sentando las bases iniciales para el desarrollo de la teoría del estrés oxidativo. Posteriormente, en 1969, Joe M. McCord e Irwin Fridovich demostraron, en células de origen animal, la existencia de una enzima capaz de eliminar el O₂^{•-}, la SOD, lo que reforzó la idea de la formación y eliminación de la toxicidad de los radicales libres y los oxidantes en los sistemas biológicos.

Las mitocondrias son una fuente esencial de generación de ROS a través de reacciones de los componentes de la cadena de transporte de electrones mitocondrial con el O₂ (Figura 2). Durante el transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial, los electrones del NADH y el FADH₂, provenientes de la oxidación de la glucosa y los ácidos grasos, se transfieren al O₂, que actúa como aceptor final de los mismos. El transporte de electrones genera un gradiente electroquímico de protones (ΔμH⁺) a través de la membrana mitocondrial interna, y la ATP sintasa utiliza la energía contenida en este gradiente para la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico (P_i). Este proceso se denomina fosforilación oxidativa y constituye la principal fuente de ATP en los organismos aerobios. En el centro activo (el centro binuclear formado por el citocromo a₃ y el Cu_b²⁺) de la citocromo c oxidasa (complejo IV) de la cadena respiratoria, el O₂ se reduce a H₂O por la transferencia de cuatro electrones.

Sin embargo, un pequeño porcentaje (menor del 0,2%) del O₂ se reduce de manera parcial por un electrón, dando lugar a la producción del radical superóxido (O₂^{•-}). En ciertas condiciones, la producción de O₂^{•-} puede estar aumentada, generando estrés oxidativo que puede causar la muerte celular.

Otra fuente de producción de ROS en las células es la enzima NADPH oxidasa, la cual cataliza el transporte de electrones desde el NADPH al O₂, produciendo O₂^{•-} que puede posteriormente dar lugar a H₂O₂ mediante dismutación:



Este complejo enzimático fue descubierto en células del sistema inmune, principalmente en neutrófilos y macrófagos. Tras un estímulo como la fagocitosis de organismos patógenos, los componentes citosólicos de la enzima se trasladan a la membrana para ensamblar la forma activa de la enzima. Esto desencadena la producción de grandes cantidades de O₂^{•-} por periodos relativamente cortos de tiempo, dirigidos a eliminar los patógenos invasores en un proceso conocido como “estallido respiratorio”. Otros tipos celulares también contienen enzimas de la misma familia, si bien los niveles de O₂^{•-} formados son mucho menores y participan en la señalización en procesos fisiológicos.

Además de la NADPH oxidasa, otra fuente importante de ROS es la enzima mieloperoxidasa (MPO), que se encuentra en los gránulos de los neutrófilos, monocitos

y macrófagos. Esta enzima puede formar hipoclorito/ácido hipocloroso (OCl^-/HOCl) a partir de H_2O_2 y Cl^- (Figura 1). En procesos inflamatorios agudos, la liberación de MPO por los neutrófilos activados, junto con la formación de $\text{O}_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 por parte de la NADPH oxidasa, lleva a la formación de OCl^-/HOCl , que tiene una potente acción citotóxica. Por otra parte, una excesiva generación de oxidantes por la MPO se ha relacionado con daño tisular y diversas enfermedades, especialmente aquellas caracterizadas por inflamación aguda o crónica.

MECANISMOS REDOX DE LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Las reacciones de óxido-reducción, también llamadas reacciones redox, son aquellas en las que los electrones se transfieren desde una molécula donante a una receptora. Estas reacciones implican, por tanto, la oxidación de un sustrato coordinada con la reducción de otro; es decir, la pérdida de electrones por un sustrato y la ganancia de los mismos por otro. Un ejemplo de reacción redox que ocurre en el citoplasma es la catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa:



Las reacciones redox biológicas implican transferencia de electrones, aunque en muchos casos, el aumento de la carga negativa en el componente que se reduce -el que recibe los electrones- lleva a la consiguiente unión de uno o más protones (H^+). Así, la reducción de NAD^+ a NADH requiere la adición de dos electrones, seguida por un protón:



Otras reacciones, como la reducción de ubiquinona a ubiquinol en la cadena respiratoria, conllevan la adición de dos electrones seguida de dos protones:



El principal mecanismo por el que los ROS median sus efectos biológicos en la regulación redox es a través de modificaciones en los grupos tiol o sulfhidrilo ($-\text{SH}$) de las proteínas diana. Inicialmente, el H_2O_2 reacciona con un residuo de cisteína en la proteína, dando lugar al sulfenato ($-\text{SO}^-$) y posteriormente a la formación de disulfuros (S-S) inter- o intramoleculares, o bien a la glutatiónilación de la cisteína ($-\text{SSG}$), alterando la función de la proteína. Por otra parte, el $\text{O}_2^{\cdot-}$ reacciona con los centros Fe-S de proteínas, como la aconitasa, afectando su función. Cuando el $\text{O}_2^{\cdot-}$ se genera junto con el óxido nítrico ($^{\cdot}\text{NO}$) se forma el peroxinitrito (ONOO^-), el cual da lugar a la nitración de residuos de tirosina en las proteínas, causando

alteraciones funcionales. El $^{\cdot}\text{NO}$ puede originar también otra modificación en los residuos de cisteína, la S-nitrosilación. Todas estas modificaciones son reversibles, una característica esencial de la señalización redox. Además, los ARN no codificantes o microARN también son sensibles al estado redox (*redoximiR*) y contribuyen a la señalización redox.

ESTRÉS OXIDATIVO Y ANTIOXIDANTES

El término estrés oxidativo fue definido por Helmut Sies en 1986 como un desequilibrio entre los oxidantes y los sistemas antioxidantes a favor de los primeros. Actualmente, se considera una situación de desequilibrio metabólico que conduce a la alteración de la señalización redox o al daño oxidativo, lo cual facilita el desarrollo y la progresión de patologías degenerativas e inflamatorias. El daño por reperusión tras la isquemia (falta de oxígeno y nutrientes) también está causado principalmente por los radicales de oxígeno.

Los ROS generados por el metabolismo celular son capaces de reaccionar rápidamente con las moléculas vecinas. La oxidación de los ácidos grasos insaturados en las biomembranas y las lipoproteínas se inicia con la oxidación por un electrón, dando lugar a la formación del radical alquilo ($\text{L}^{\cdot}$). Este reacciona rápidamente con el O_2 y genera el correspondiente radical peroxilo ($\text{LOO}^{\cdot}$), la especie fundamental en la propagación del proceso de peroxidación lipídica. Normalmente, el $\text{LOO}^{\cdot}$ causa la oxidación de las moléculas de ácidos grasos adyacentes. Este proceso es potencialmente peligroso para las células, puesto que la peroxidación de los fosfolípidos mitocondriales puede afectar a la permeabilidad de las membranas. Por otra parte, el $\text{LOO}^{\cdot}$ puede promover la oxidación de los aminoácidos, conectando de esta manera la peroxidación lipídica con la oxidación de proteínas en las membranas y las lipoproteínas.

Los ROS también inducen mutaciones en el ADN mitocondrial, lo que puede dar lugar a la generación de un *feedback* en el que mutaciones en los genes que codifican complejos de la cadena de transporte de electrones pueden afectar directamente a la eficiencia de este proceso. La mayor sensibilidad del ADN mitocondrial a la mutagénesis inducida por los ROS, comparada con el nuclear, podría deberse a que el primero no está protegido por histonas y a que la reparación del daño en el ADN mitocondrial podría ser menos eficiente.

Los organismos aerobios tienen numerosos mecanismos de defensa antioxidante que permiten la eliminación de los ROS o su transformación en moléculas estables (Figura 3). El equilibrio entre la generación y la eliminación de los ROS permite el mantenimiento de la homeostasis redox celular. >>>

»» Algunos antioxidantes son de tipo enzimático, como la SOD, que cataliza la dismutación del $O_2^{\cdot-}$, y las enzimas que descomponen el H_2O_2 y los hidroperóxidos orgánicos (ROOH), tales como la catalasa, la glutatión peroxidasa y la peroxirredoxina, que actúan en diferentes compartimentos celulares. La acción conjunta de los sistemas que eliminan el $O_2^{\cdot-}$ y el H_2O_2 disminuye la formación de la especie más reactiva, el $\cdot OH$. Algunos de los sistemas de defensa enzimáticos están controlados por el factor de transcripción antioxidante Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*). También existen compuestos de bajo peso molecular (*scavengers*) que atrapan a los radicales libres y facilitan su eliminación, como el glutatión, el ácido úrico y el ácido ascórbico (vitamina C) en sistemas hidrofílicos, y el α -tocoferol (vitamina E) en membranas y lipoproteínas.

RADICALES LIBRES Y ENVEJECIMIENTO

La teoría del envejecimiento por radicales libres fue propuesta por Denham Harman en 1956. Esta teoría sostiene que los radicales libres y otros oxidantes del medioambiente y del metabolismo celular causan daño a los constituyentes celulares, lo que resulta en la acumulación de problemas estructurales y funcionales a lo largo del tiempo. Se han propuesto variaciones de esta teoría, incluyendo las que sugieren un papel central en el envejecimiento de las especies reactivas derivadas de la mitocondria y las que proponen un descenso en la efectividad de los sistemas de reparación de las proteínas, los lípidos y el ADN. A pesar de que numerosas evidencias experimentales apoyan la teoría del envejecimiento por radicales libres, otras la contradicen. Por ejemplo, algunas especies más longevas presentan niveles mayores de daño oxidativo que otras menos longevas; asimismo, ciertas especies con una producción similar de ROS poseen longevidades muy diferentes. Se considera actualmente que la naturaleza

dinámica de la producción y eliminación de especies reactivas y, por tanto, sus niveles transitorios, es lo que puede inclinar la balanza hacia el daño o el beneficio. Así, las concentraciones transitorias de radicales libres y ROS los hacen beneficiosos (señalización), mientras que las concentraciones excesivas los transforman en deletéreos. Teniendo en cuenta este papel dual de los radicales libres y los ROS, se ha propuesto más recientemente la teoría de la “homeostasis adaptativa”. Esta teoría se define como la expansión o la contracción transitoria del rango homeostático para un parámetro fisiológico determinado, en respuesta a la exposición a moléculas de señalización o eventos no dañinos, sub-tóxicos, así como a la eliminación o el cese de tales moléculas o eventos. La homeostasis adaptativa permite a los sistemas biológicos hacer continuos ajustes a corto plazo para su funcionamiento óptimo, a pesar de las condiciones cambiantes internas y externas. Según esta teoría, el envejecimiento implicaría una disminución en la capacidad de activar la homeostasis adaptativa de los sistemas protectores del estrés. Este efecto se manifiesta en un deterioro de las estructuras y funciones biológicas, con un aumento de la acumulación de productos celulares dañados en el envejecimiento y una eventual disfunción, enfermedad, senescencia y muerte.

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO Y SEÑALIZACIÓN CELULAR

La visión tradicional en el campo de la biología de los radicales libres estimaba que tanto estos como los ROS son tóxicos debido principalmente a que causan estrés oxidativo, con un efecto directo sobre las dianas sensibles y biológicamente relevantes. Sin embargo, actualmente se considera que las concentraciones bajas o moderadas de ROS están implicadas en la regulación celular y actúan como señalizadores redox, afectando a la función de las proteínas, la actividad

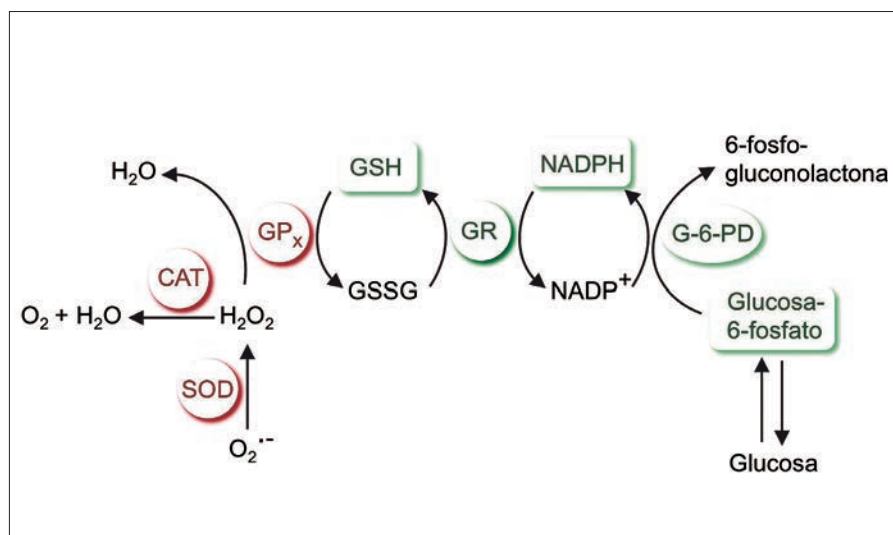
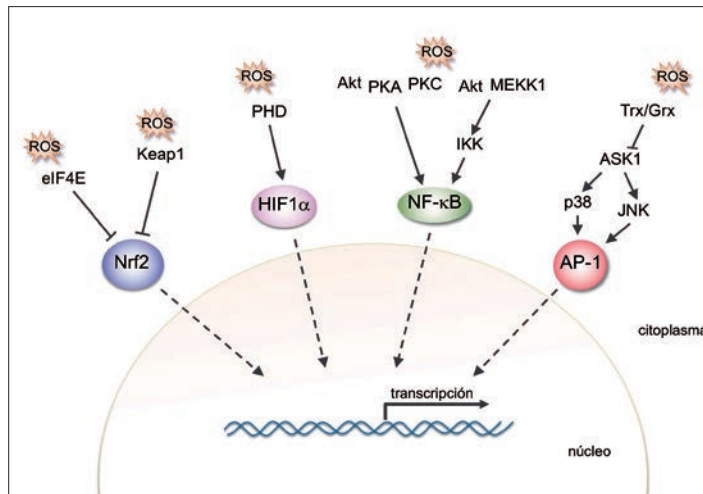


Figura 3

Sistema de defensa antioxidante. Existen tres tipos principales de antioxidantes enzimáticos intracelulares: la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa (GPx). La SOD convierte el $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 , mientras que la catalasa y la GPx convierten el H_2O_2 en H_2O . Para funcionar con alta eficiencia, la GPx requiere las enzimas glutatión reductasa (GR) y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) y los cofactores glutatión (GSH), NADPH y glucosa-6-fosfato.

Figura 4

Regulación de factores de transcripción mediante vías de señalización sensibles al estado redox. La activación de factores de transcripción como Nrf2/Keap1, NF- κ B, HIF-1 α y miembros de la familia AP-1 puede ser modulada por vías de señalización redox dependientes de ROS.



enzimática, la transcripción del genoma y la integridad de las membranas y del ADN. Numerosas proteínas contienen cisteínas y tirosinas que son sensibles a la oxidación, lo que sugiere la existencia de redes funcionales de proteínas sujetas a la regulación redox. Estas modificaciones son reversibles y generan una gran variedad de respuestas celulares. Mediante su interacción con las proteínas, los ROS afectan a diferentes vías de señalización implicadas en diversos procesos celulares como el crecimiento, la migración y la muerte celular, así como a la formación de tumores, la angiogénesis, la detección de oxígeno y la respuesta inmune. Así, por ejemplo, mediante la formación de puentes disulfuro entre cisteínas, el H₂O₂ inactiva la fosfatasa PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) y desbloquea el reclutamiento de quinasas dependientes de PI3K (fosfoinosítido 3-quinasa), tales como Akt (proteína quinasa B). La activación de Akt desencadena la señalización a través de una multitud de dianas de fosforilación que controlan la supervivencia, el crecimiento, la proliferación y otros procesos celulares.

Muchas vías sensibles a los ROS transmiten señales citoplasmáticas al núcleo, donde afectan a la actividad de factores de transcripción que controlan la expresión de una amplia variedad de genes (Figura 4). El principal factor de transcripción sensible al estado redox es Nrf2, cuya activación determina la respuesta antioxidante en las células. En condiciones normales, Nrf2 se degrada en el citosol mediante su interacción con Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), mientras que en presencia de oxidantes o electrófilos, Keap1 se oxida en residuos de cisteína, permitiendo la translocación de Nrf2 al núcleo, donde induce la expresión de numerosos genes que codifican proteínas de defensa antioxidante. Los ROS también promueven la fosforilación de eIF4E, que regula la traducción de Nrf2. El factor de transcripción HIF (*hypoxia-inducible factor*) es un regulador maestro de la respuesta transcripcional a los niveles bajos de O₂. Las enzimas PHD (prolil hidroxilasas) son capaces de detectar el O₂

disponible, llevando a cabo la hidroxilación de HIF-1 α (la subunidad sensible al O₂) para su posterior degradación por el proteosoma.

Los oxidantes ayudan a estabilizar a HIF en hipoxia, contribuyendo a establecer la respuesta a esta situación de estrés. Incluso en normoxia, los oxidantes pueden inhibir a las PHD, promoviendo la transcripción mediada

por HIF como respuesta adaptativa al estrés. Otro factor de transcripción sensible al estado redox es NF- κ B (*nuclear factor- κ B*), un factor esencial en la respuesta inflamatoria. El complejo IKK (*I κ B kinase*) libera a NF- κ B de su inhibidor citosólico I κ B y permite su translocación al núcleo. La activación del complejo IKK por varias quinasas (Akt, MEKK1) es sensible al H₂O₂. Otras quinasas sensibles a los ROS como PKA y PKC pueden activar directamente a NF- κ B mediante fosforilación. Por otra parte, proteínas quinasas activadas por estrés, como JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) y p38 MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), pueden verse afectadas por la regulación redox, y sus formas fosforiladas son capaces de activar la transcripción dependiente de AP-1. La oxidación de residuos de cisteína en las enzimas tioredoxina (Trx) y glutaredoxina (Grx), los principales sensores de la activación, provoca su disociación de ASK1 (*apoptosis-regulating signal kinase 1*). La activación de ASK1 lleva a la subsiguiente activación de JNK y p38 MAPK, lo que resulta en la inducción de muerte celular. Otros factores de transcripción como p53 y FOXO (*forkhead box O*) también pueden ser indirectamente modulados por la señalización redox.

PARA LEER MÁS

- Brand MD. "Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling". *Free Radical Biology and Medicine*. 100 (2016) 14-31.
- Murphy MP. "How mitochondria produce reactive oxygen species". *Biochemical Journal*. 417 (2009) 1-13.
- Pomatto LCD, Davies KJA. "Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing". *Free Radical Biology and Medicine*. 124 (2018) 420-30.
- Radi R. "Oxygen radicals, nitric oxide and peroxynitrite". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115 (2018) 5839-48.
- Sies H, Jones DP. "Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signaling agents". *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 21 (2020) 363-83.

¿Diseñar proteínas desde cero y con precisión atómica?

Enrique Marcos Benteo

Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB)-CSIC

INTRODUCCIÓN

Las proteínas acometen sus funciones formando estructuras tridimensionales que se corresponden con el mínimo global de energía libre, y que constituyen verdaderos entramados de interacciones atómicas muy bien balanceadas. Típicamente el esqueleto de una proteína se pliega de forma estable y definida cuando forma interacciones hidrofóbicas empaquetadas eficientemente en su interior, mientras expone los aminoácidos polares en su superficie (donde se solvatan con el agua y forman puentes salinos y/o de hidrógeno intra-moleculares), al tiempo que el esqueleto proteico no presenta tensiones que desestabilicen las estructuras secundarias. Un desbalance en estas interacciones puede, por ejemplo, aumentar la propensión de la proteína a agregarse (si hay un exceso de átomos hidrofóbicos en la superficie) o simplemente dificultar su plegamiento (si hay átomos polares en el interior que no participen en puentes de hidrógeno). Sin duda, la capacidad teórica para describir estas interacciones atómicas es clave para la predicción de la estructura a partir de la secuencia, y para la simulación de la dinámica conformacional de las proteínas asociada al reconocimiento molecular, la catálisis enzimática o la regulación alostérica. Una prueba de que hemos avan-

zado enormemente en la modelización de las interacciones atómicas es nuestra reciente mayor capacidad para diseñar computacionalmente proteínas desde cero (*de novo*), es decir, construir esqueletos proteicos con nuevas estructuras y calcular secuencias de aminoácidos que se pliegan en dichas estructuras. Tal y como dijo el gran físico teórico Richard Feynman, “Lo que no puedo crear no lo entiendo”.

El marco teórico más riguroso para describir las interacciones atómicas es la Mecánica Cuántica. No obstante, la imposibilidad práctica de aplicarla al estudio de los sistemas de miles de átomos, como son las proteínas, ha motivado el desarrollo de múltiples métodos basados en la Mecánica Molecular que aproximan los efectos cuánticos a un menor coste computacional. Esta metodología descompone la energía en distintos términos, que se calculan eficientemente con un conjunto de ecuaciones parametrizadas (también conocidas como “campo de fuerzas”), para reproducir datos experimentales o cálculos cuánticos sobre sistemas más pequeños. Estos métodos constituyen la base de los programas de dinámica molecular, como Amber o Gromacs. De forma similar, la función de energía de Rosetta, que es el programa de predicción y diseño de proteínas de uso más extendido, calcula los distintos aspectos de la energía (enlaces químicos, interacciones electrostáticas y de Van der Waals, puentes de hidrógeno, solvatación, etc.) combinando términos calculados con ecuaciones de la física clásica con otros términos calculados con potenciales estadísticos (los cuales asignan la energía en base a una distribución de probabilidades obtenida a través de estructuras experimentales). Una limitación de los campos de fuerzas es que no permiten describir reacciones químicas, al tratarse de cambios en los enlaces químicos. Sin embargo, los métodos híbridos de mecánica cuántica (QM) / mecánica molecular (MM) (QM/MM) permiten modelar la reactividad de enzimas describiendo la pequeña zona donde ocurre la reacción con QM y el resto del sistema con MM. Esta estrategia consigue la modelización multi-escala de sistemas altamente complejos y fue reconocida con el premio Nobel de Química en 2013.



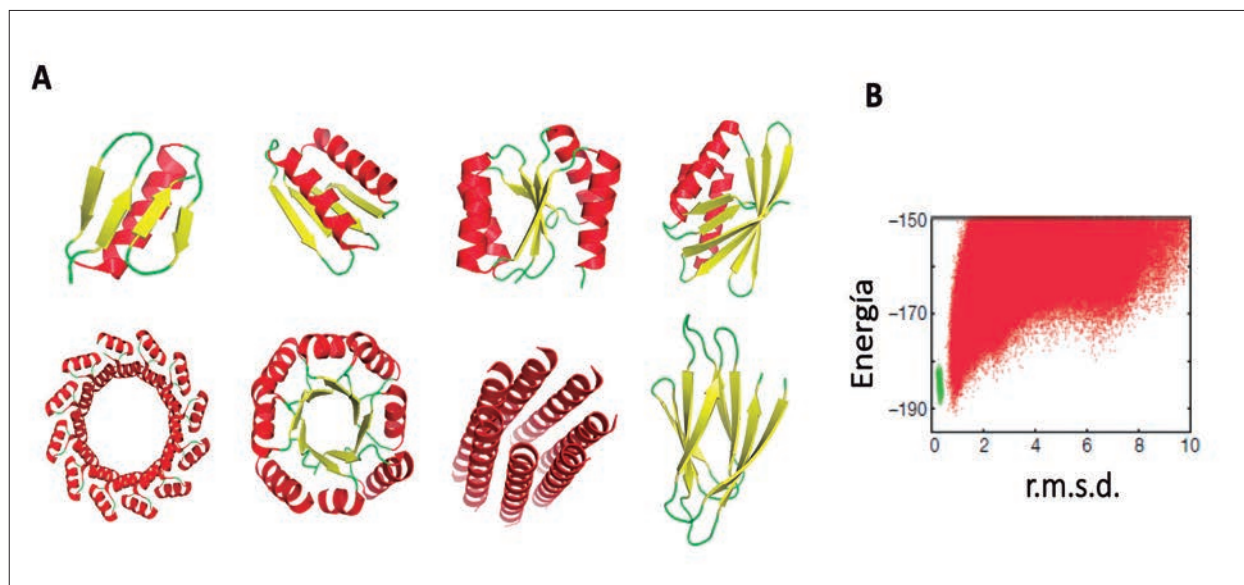


Figura 1

Ejemplos de plegamientos de proteínas diseñadas “de novo” de distintas familias. Estas proteínas se optimizan de manera que en su paisaje de energía la estructura diseñada corresponda al mínimo global de energía.

DISEÑO DE PROTEÍNAS “DE NOVO”

Como mencionaba anteriormente, ahora disponemos del conocimiento y de las herramientas necesarias para abordar el diseño *de novo* de proteínas. Este es un campo revolucionario de la ingeniería de proteínas que nos permite superar las limitaciones que frecuentemente encontramos al modificar una proteína natural para que realice la función buscada. A pesar del creciente número de estructuras depositadas en el “Protein Data Bank”, en muchas ocasiones es difícil encontrar una estructura resuelta con la geometría, tamaño o forma necesarias, y que tenga la suficiente estabilidad para tolerar nuevas mutaciones para la función de interés. Con las proteínas *de novo* minimizamos la dependencia en estructuras naturales y adquirimos un gran control sobre la estructura. Para ello, en un primer paso, se generan computacionalmente esqueletos de proteínas, según las topologías y las restricciones geométricas prefijadas por el diseñador, que permiten adaptar o “customizar” el esqueleto al problema en cuestión. Generalmente los plegamientos se construyen por ensamblaje de fragmentos peptídicos cortos con la estructura secundaria deseada y se aparean según la topología de interés. Para la construcción de estructuras muy regulares, como los paquetes (*bundles*) de hélices, se utilizan las ecuaciones paramétricas de Francis Crick, que permiten un muestreo conformacional exhaustivo. En un segundo paso, se calculan las secuencias de aminoácidos que minimizan la energía de estos esqueletos, formando interacciones hidrofóbicas bien empaquetadas en el interior e interacciones polares (de puente de hidrógeno y puentes salinos) en la superficie.

Los modelos generados se ordenan por su energía y otras métricas relacionadas con la eficiencia del empaquetamiento, las propiedades de la superficie, etc. Finalmente, se verifica la compatibilidad de los mejores pares secuencia-estructura con las simulaciones de plegamiento “*ab initio*”. Si las estructuras de mínima energía que se predicen están cerca de la estructura diseñada y las conformaciones competitivas tienen energías notablemente mayores se consideran simulaciones que validan correctamente el diseño y son aptas para su caracterización experimental. Actualmente, hay una gran diversidad de proteínas *de novo* diseñadas con distintos plegamientos (alfa, beta y mixtos alfa/beta; ver *Figura 1*), que siguen esta secuencia de pasos, y tienen altos niveles de expresión recombinante en *Escherichia coli*. La mayoría de ellas son hiperestables (con temperaturas de desnaturalización mayores a 95°C), y con estructuras experimentales (por cristalografía de rayos X o resonancia magnética nuclear) en gran concordancia con los modelos computacionales.

DISEÑO DE FUNCIONES DE UNIÓN A LIGANDO

En los últimos cinco años ha habido un gran avance en el diseño de plegamientos con capacidad para albergar sitios de unión para moléculas pequeñas y metales, algunos de ellos con configuraciones óptimas para la transferencia de energía y/o electrónica. Para formar los sitios de unión en las proteínas son necesarias estructuras de cierto tamaño que combinen múltiples elementos de estructura secundaria y puedan dar forma a un centro activo. Un ejemplo son >>>

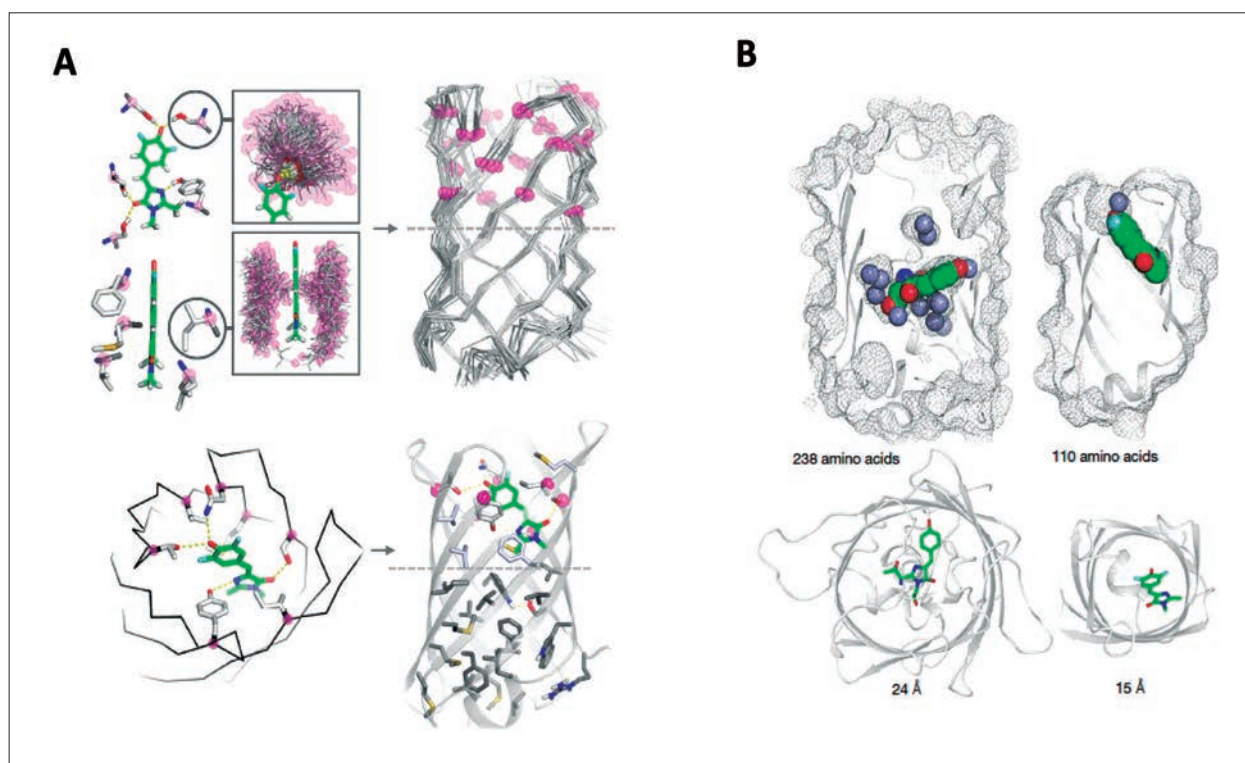


Figura 2

Diseño *de novo* de un barril beta que activa la fluorescencia de un ligando. (A) Los esqueletos de la proteína se generan de manera que puedan orientar correctamente los aminoácidos clave para la unión del ligando 3,5-difluoro-4-hidroxibenciliden imidazolinona (DFHBI) en la orientación planar. (B) Comparación del tamaño de la proteína de diseño con la proteína fluorescente verde.

>>> los barriles TIM, que es el plegamiento de una gran cantidad de enzimas naturales. Los barriles TIM *de novo* se han diseñado con alta estabilidad y con secuencias distantes de las naturales. Recientemente se diseñaron para unir un metal lantánido trivalente (terbio) y generar luminiscencia. Aprovechando la forma de barril, se diseñó una corona de cuatro glutamatos, en la orientación necesaria para unir al metal, y dos triptófanos sensibilizadores que transfieren su energía de excitación (a 280 nm) al metal aumentando su luminiscencia.

Otro ejemplo paradigmático ha sido el diseño de barriles beta para unir el cromóforo de la proteína fluorescente verde (3,5-difluoro-4-hidroxibenciliden imidazolinona, DFHBI). Este es el primer ejemplo de una proteína totalmente adaptada para unir una molécula (Figura 2). El cromóforo en disolución tiene una conformación (no planar) que no produce fluorescencia, pero cuando la proteína une el cromóforo en la conformación cis-planar es fluorescente. Para ello se diseñaron, en primer lugar, un conjunto de esqueletos de barriles beta y se seleccionaron aquellos capaces de orientar una serie de aminoácidos y formar puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas con el cro-

móforo. Una vez formado el centro activo, se diseñó el resto de las posiciones que estabilizan el centro activo y el propio plegamiento. Es interesante comparar este barril de diseño con la proteína fluorescente verde que típicamente se utiliza para monitorizar por fluorescencia un gran número de proteínas de estudio. El barril de diseño es la mitad en tamaño (110 vs 238 aminoácidos), lo que representa una ventaja en los estudios de monitorización ya que perturbaría en menor medida la proteína objeto de estudio.

El diseño de las interacciones proteína-proteína también ha experimentado un avance considerable y representa una gran oportunidad para el desarrollo de fármacos con propiedades superiores a los anticuerpos monoclonales, debido a la gran estabilidad y facilidad de producción de las proteínas *de novo*. Aprovechando la información experimental de los complejos proteína-proteína existentes, se han diseñado inhibidores de hemaglutinina (proteína de superficie del virus de la gripe) y la toxina botulínica, proteínas miméticas de interleucina-2, para inmunoterapia del cáncer, y más recientemente, inhibidores de SARS-CoV-2. Para aplicaciones de biología sintética, se han diseñado oligómeros de hélices alfa formados por redes de puentes

de hidrógeno que emulan la forma en que las dos cadenas de ADN se aparean por complementariedad de las bases. La capacidad de generar este plegamiento de forma paramétrica permite explorar conformaciones, con la suficiente precisión para identificar aquellas en las que en el interior se pueden formar redes de puentes de hidrógeno entre aminoácidos polares con geometrías estables. Los puentes de hidrógeno dan especificidad a la estructura. De esta manera, se han diseñado heterodímeros que se autoensamblan según patrones específicos de puentes de hidrógeno, y dan lugar a dímeros ortogonales que actúan como puertas lógicas.

DISEÑO DE ENZIMAS

El diseño de enzimas ha demostrado ser un problema más difícil que el de la unión de ligandos, al requerir una precisión mayor en el posicionamiento de los aminoácidos alrededor del sustrato y el control sobre las interacciones a larga distancia que afectan a la dinámica del centro activo. Los primeros estudios donde se diseñaron enzimas *de novo* consistieron en instalar conjuntos de aminoácidos en una orientación determinada que estabilizara el estado de transición de la reacción a catalizar. Se trataba de buscar posiciones compatibles con la geometría teórica del estado de transición entre cavidades de librerías de proteínas existentes. Esta estrategia fue aplicada a va-

rios tipos de reacciones no naturales (retro-aldólica, eliminación de Kemp, Diels-Alder, Bayliss-Hillman). No obstante, las actividades catalíticas de los diseños computacionales solían ser mucho más bajas que las habitualmente observadas en las enzimas naturales, y requerían la optimización por evolución dirigida para llevarlas hasta eficiencias comparables a las naturales.

Estos estudios pusieron de relieve el gran desafío que supone el diseño computacional de un centro catalítico. La evolución dirigida cambiaba en gran medida el entorno inicial del sustrato, en ocasiones alteraba el posicionamiento de los residuos claves de la catálisis o acababa reorientando el sustrato dentro de la cavidad. Por otro lado, para muchos plegamientos naturales se observó que no toleraban la instalación del centro activo, teniendo problemas de estabilidad o simplemente no dando actividad.

Si las proteínas *de novo* tienden a ser más predecibles en su comportamiento es de esperar que puedan resultar efectivas para el diseño de enzimas. ¿Tenemos el suficiente control estructural para ello? Los primeros pasos se han empezado a dar. El grupo de Woolfson diseñó unos barriles formados por siete hélices alfa con una cavidad en su interior y logró implementar una actividad hidrolasa. Al tratarse de una proteína hiperestable pudieron introducir hasta



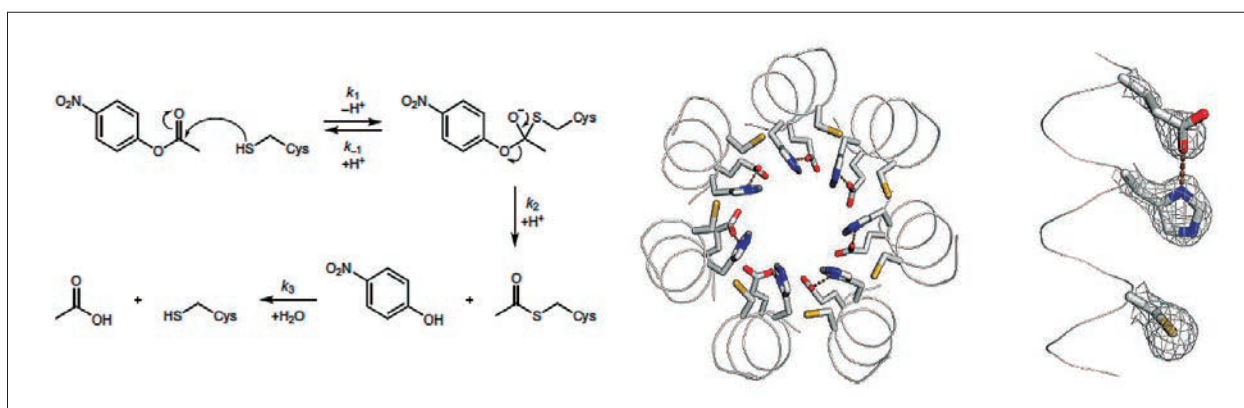


Figura 3

Ejemplo de un enzima hidrolasa diseñada *de novo* en un plegamiento de siete hélices alfa soportando una triada catalítica Cys-His-Glu.

>>> veintiuna mutaciones para estabilizar el centro activo. La geometría era compatible con una triada catalítica formada por el nucleófilo (cisteína o serina), el grupo imidazol de la histidina que desprotona al nucleófilo y un aspartato o glutamato que polariza la histidina para activar la reacción. Ahora bien, queda mucho camino por recorrer para generalizar el diseño de enzimas con variedad de actividades en proteínas *de novo*.

PERSPECTIVAS

Como ocurre en las distintas ramas de la biología y la química computacional, el avance en el diseño computacional de proteínas hacia estructuras y funciones cada vez más complejas y con mayor precisión irá fuertemente ligado a avances en *hardware* que permitan realizar un número cada vez mayor de cálculos en paralelo y a mayor velocidad. En última instancia, que permitan muestrear más posibilidades y converger hacia soluciones mejores. Uno de los avances que se anticipa y será una gran revolución es la computación cuántica. Hay estudios iniciales donde se han empezado a adaptar los algoritmos de diseño de proteínas a la arquitectura de los ordenadores cuánticos como *D-Wave 2000Q*, ya que pueden ser especialmente beneficiosos para resolver de forma eficiente el problema de optimizar la secuencia para una estructura dada. La optimización de la secuencia para una proteína de N posiciones, donde en cada posición puede haber m rotámeros posibles (identidad de aminoácido y conformación de su cadena lateral), supone encontrar la mejor de las m^N combinaciones; y teniendo en cuenta un tamaño de proteína promedio de cien aminoácidos y cientos de rotámeros posibles por posición se trata de un problema de combinatoria altamente costoso que requiere de importantes aproximaciones para ser abordado con CPUs. La ventaja de la computación cuántica es la gran paralelización que puede lograrse modelando varias soluciones simultá-

neamente, las cuales se doblan con cada bit cuántico (qubit). La ley de Moore predice que los qubits de los ordenadores cuánticos se doblan cada año. Esto último, añadido a las mejoras progresivas de conectividad entre qubits sugiere que teóricamente, en el plazo de unos cinco años, los cálculos de diseño *de novo* en los ordenadores cuánticos podrían empezar a resultar más eficientes.

El diseño *de novo* de proteínas ha experimentado un avance muy significativo en la última década. Hoy permite diseñar gran variedad de plegamientos hiperestables y compatibles con funciones asociadas a la unión a moléculas pequeñas y proteínas. Para alcanzar actividades altas todavía es necesaria, en muchas ocasiones, la optimización experimental, como por ejemplo con evolución dirigida, pero las mejoras continuas en el cálculo de las actividades y la incorporación de algoritmos de aprendizaje automático, previsiblemente, robustecerán las predicciones computacionales minimizando la evaluación experimental. Estamos en un momento excitante en la ingeniería de proteínas, que nos abre la oportunidad de crear proteínas desde cero para ofrecer soluciones novedosas a los retos actuales en biotecnología, medicina y química verde. ■

PARA LEER MÁS

- Burton AJ, et al. "Installing hydrolytic activity into a completely de novo protein framework". *Nature Chemistry* 8 (2016) 837-44.
- Dou J, et al. "De novo design of a fluorescence-activating b-barrel". *Nature* 561 (2018) 485-91.
- P Huang et al. "The coming of age of de novo protein design". *Nature* 537 (2016) 320-7
- Leman JK, et al. "Macromolecular modeling and design in Rosetta: recent methods and frameworks". *Nature methods* 17 (2020) 665-80.
- Pan X, Kortemme T. "Recent advances in de novo protein design: Principles, methods and applications". *Journal of Biological Chemistry* 296 (2021) 100558.

JOSÉ LUIS R. ARRONDO (1953-2021)

Félix M. Goñi

Expresidente de SEBBM

José Luis Rodríguez Arrondo falleció durante el sueño, en la noche del 10 al 11 de junio. Donostiarra de nacimiento, desarrolló su vida profesional en la Facultad de Ciencias de Leioa. Fue alumno del recordado Prof. José M. Macarulla, y se formó en Ottawa (Canadá) con Henry H. Mantsch y en Londres, con Dennis Chapman, dos gigantes de la biofísica de membranas. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, desempeñó

puestos de gran responsabilidad en la Universidad del País Vasco, incluido el de vicerrector de investigación. Fue la eminencia en la sombra de la Unidad de Biofísica (centro mixto CSIC – UPV/EHU) y de la Fundación Biofísica Bizkaia. También ocupó puestos directivos en la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (2001-2004) y colaboró en el desarrollo de la Sociedad de Biofísica de España. Esta última le concedió en 2010 el importante Premio Bruker por sus trabajos sobre espectroscopía infrarroja de proteínas, campo en el que fue un precursor y líder reconocido mundialmente. Aunque extrañamente remiso a la hora de escribir sus trabajos, su artículo de 1993 “*Quantitative studies of the structure of proteins in solution by Fourier-transform infrared spectroscopy*” es considerado un clásico de su especialidad, y ha sido citado en más de 700 publicaciones científicas.

La intensa absorción de las moléculas de agua en la región IR del espectro electromagnético había impedido tradicionalmente la aplicación de la espectroscopía IR a las biomoléculas. Pero, a partir de los primeros años ochenta, la computerización de los

espectroscopios y la utilización de la óptica interferométrica permitió el tratamiento digital de los espectros, eliminando la absorción del agua y abriendo todo un nuevo campo a los estudios de IR. José Luis fue uno de los primeros en comprender la importancia de esta tecnología y a ella dedicó casi toda su carrera. En los últimos años fue también pionero en desarrollar la llamada “espectroscopía IR de correlación bidimensional”,

en colaboración con Belinda Pastrana-Ríos (Univ. de Puerto Rico). Lípidos y proteínas recibieron por igual su atención. Su amplio espectro de intereses y su natural bonhomía le hicieron el colaborador natural de cuantos bioquímicos y biofísicos deseaban aplicar el IR a sus muestras biológicas. De ello da fe la larga lista de excelentes publicaciones en colaboración, entre las más recientes el estudio de α -sinucleína con Nuno Cremades (Univ. de Zaragoza), o de diversas proteínas víricas con José Luis Nieva (UPV/EHU).

Fue un excelente fotógrafo, pero pocas veces se ponía delante de la cámara, con lo que apenas hay fotos suyas. Yo

le conocí a mi llegada a Bilbao, en 1976, e inmediatamente nos hicimos amiguísimos, quizá a partir de nuestro donostiarismo, pero luego sobre la base de afinidades más profundas y de dolores compartidos. Siempre estuvo a mi lado, y yo procuré estar al suyo. Era el amigo perfecto. A quienes le conocían les llamaba la atención por su tranquilidad en las situaciones apuradas. Los que más le trataron le definen como una persona toda corazón. Yo puedo decir, además, que era el hombre sin rencor. ■



Jorge Barrero Fonticoba

Bioquímico

Director general de la Fundación COTEC

“Los NG Funds pasarán la factura a la próxima generación”

Licenciado en Bioquímica por la Universidad de Salamanca, Máster en Estudios de Ciencia, Tecnología y Sociedad por esa misma Universidad, ha cursado estudios de postgrado en Dirección de Industria Farmacéutica y Liderazgo en la Gestión Pública en las Escuelas de Negocio IE e IESE. Desde 2008 a 2012, Jorge Barrero desempeñó el cargo de Director General del Gabinete de la Ministra de Ciencia e Innovación, Cristina Garmendia, ejerciendo funciones en la coordinación general de la actuación política del Ministerio, y supervisando la agenda pública, la actividad parlamentaria y las relaciones con los medios de comunicación, y una vez finalizada esta etapa regresó como adjunto a la presidencia de ASEBIO, donde fue Secretario General durante los años 2006 al 2008. Desde 2015 es el director general de la Fundación COTEC. **Ismael Gaona**

Confieso que le llevo siguiendo desde hace años... En esta entrevista me gustaría que siguiera con esta línea tan didáctica. Voy a facilitarle la tarea. Imagine que yo soy el sistema de I+D+i español y usted el mejor especialista en la materia del mundo. Acuda a su consulta y le pregunto ¿cómo estoy de lo mío?

Te respondo a esa metáfora de “la consulta” con un término sanitario que aprendí hace unos meses, y gracias al Covid: El sistema español de I+D+i está inmerso en *sindemia* (suma de dos o más epidemias o brotes de enfermedades concurrentes o secuenciales), por un lado está afectado por una sus patologías históricas, endémicas: las rigideces propias de un sistema insertado en una administración napoleónica, la falta de masa crítica, el envejecimiento de la plantilla... A eso se suma una década perdida en términos presupuestarios fruto de gobiernos que no supieron entender la Ciencia como una política esencial para un estado del bienestar moderno que debe preservarse de recortes en tiempo de crisis, como la educación o la sanidad y de una recuperación económica que se estaba produciendo de espaldas al conocimiento. Y hoy, la pandemia causada por el Covid-19 ha sacado a la luz nuestras grandezas y miserias. Basta ver los proyectos españoles de vacuna: Heróicos por sus pocos medios económicos, pero también por la precariedad de sus plantillas, dirigidas en algún caso por investigadores jubilados y conformadas por jóvenes con poca o ninguna estabilidad. Por ello, es importante aprovechar esta última subida presupuestaria, para cambiar de una vez

por todas las cosas. Aunque, la operación de rescate no está exenta de riesgos. El presupuesto actual —que ha pulverizado records— y los siguientes estarán apalancados en los fondos europeos ¿Es la mejor forma de crecer? ¿Seremos capaces de consolidarlo? Pues nadie lo sabe.

Entonces tendría que cambiar mi estilo de vida, ¿no cree? Dónde estaría la raíz del problema. Todos sabemos, reconocemos, admitimos que sin Ciencia no hay futuro. Pero a la hora de la verdad no encontramos con mil y un problemas cuando nos ponemos el mono de faena. Llevamos hace años elaborando un catálogo de intenciones a modo de remedios.

Sí, deberíamos cambiar la forma de orientar el problema, en definitiva, nuestro estilo de vida. Siguiendo la analogía clínica a la ciencia española además de aplicarle *trastamientos*, hay que abordarla desde la “*medicina preventiva*” entender mejor lo que somos y lo que podemos llegar a ser. Evidentemente, no somos EE.UU, Korea, China ni Reino Unido. Por ello, debemos mirarnos en otros espejos más cercanos, como Francia (en definitiva, nuestro modelo de administración y de sector público, que es la raíz muchos de nuestros males, se inspira en el de nuestro país vecino) aprender de sus errores y copiar sus aciertos.

¿Y podría hacer un diagnóstico a corto-medio plazo? Es decir, a fecha de hoy está en condiciones de hacer una previsión de lo que nos ocurrirá en el hipotético



año de la recuperación (me refiero al Indicador adelantado de COTEC).

En este sentido, en Cotec hemos hecho un trabajo importante en indicadores de I+D aplicando una ciencia, la de la economía predictiva. Para ello, contamos con la colaboración del Centro de Predicción Económica (Ceprede) y Eva Senra, profesora de Economía de la Universidad de Alcalá, y miembro de la red de expertos de Los 100 de COTEC. Nuestro objetivo es consolidar nuestro indicador, que se adelanta al dato INE en casi un año y ofrecer también aproximaciones actualizaciones que nos den pista de lo que está pasando en tiempo real. Según estas estimaciones, en 2020, la inversión española en I+D se aceleró en 2020 hasta aproximarse al 1,47% del PIB. De confirmarse este cálculo, el peso del conocimiento en la estructura productiva del España habría crecido 0,22 puntos porcentuales en un solo año (en 2019 llegó al 1,25%). Aunque la mitad de este crecimiento se explica con la caída de PIB, estamos bastante seguros de que en el año de la pandemia, la I+D española no ha soltado el pie del acelerador.

El European Innovation Scoreboard 2021 sitúa a España en el puesto 16 de 27, tras ser adelantada por Eslovenia, Italia y Malta y pese a superar a Portugal. España se mantiene en la categoría de 'innovador moderado'. Los tres indicadores en los que España puntúa especialmente por encima de la media europea son graduados de doctorado (65% por encima de la media), productividad de los recursos naturales (59% por encima) y población con educación terciaria (46%

por encima). En el otro extremo, los indicadores en los que España recibe peor puntuación son pymes que realizan innovaciones de proceso (68% por debajo de la media), innovadoras de producto (71% por debajo) y exportaciones de servicios intensivos en conocimiento (72% por debajo). ¿Cómo se le puede dar la vuelta?

No voy a intentar disculpar a nuestro sistema productivo porque claramente tiene un grave déficit en Innovación,

En COTEC hemos hecho un trabajo importante en indicadores de I+D aplicando una ciencia: la de la economía predictiva

pero hay que decir que ciertas mediciones no nos hacen justicia, y la razón es que las métricas están diseñadas para economías industriales y poco adaptadas a otras que, como la nuestra, tienen un fuerte peso del sector servicios. Desarrollar indicadores de innovación más inclusivos es otra de las líneas de trabajo de Cote .

¿La Agencia se ha marcado retos propios a pesar de tener que hacer frente a los que sin duda ha marcado la pandemia? ¿Acelerar las convocatorias y su resolución es uno de ellos?

La Agencia tiene retos institucionales muy importantes, además de los que marca la pandemia. Entre ellos, efectivamente, planificar, acelerar y simplificar las convocatorias. La aceleración de las convocatorias está >>>

» dando frutos. Las publicadas en 2019 se resolvieron en promedio en 10 meses, mientras que cuando se resuelvan todas las publicadas en 2020 el tiempo medio de resolución será inferior a 9 meses. Las nuevas aplicaciones informáticas serán un apoyo fundamental para conseguir mejorar en este sentido.

Seguimos con la Innovación. ¿Considera que la Ciencia se encuentra en un extremo y la Innovación en otro? ¿Cuál es el hilo rojo entre ambas disciplinas?

Es cierto que he dicho que Ciencia e Innovación son dos extremos de la inteligencia humana. En parte lo he hecho para provocar y en otra para forzar la ruptura del trinomio I+D+i, porque creo que ha hecho mucho daño a la Ciencia y la Innovación.

Hay mucha Ciencia que no tiene que ser fuente de Innovación, o que lo es de forma no lineal ni trazable y no hay que exigirle a todo conocimiento que rinda a corto plazo un resultado tangible porque la buena ciencia ya tiene un valor intrínseco.

También hay innovaciones que no son desarrollos científicos. Por ejemplo, el creador de *Facebook* no necesitó un doctorado, ni siquiera una carrera, para idear esta red social.

Evidentemente, son dos extremos. La Ciencia es estructurada, jerárquica, y publicada está basada en la observación permanente de tus iguales. La Innovación es más caótica, espontánea, improvisada e iconoclasta. Tiene un proceso, pero es diferente al de la investigación. Ni toda la ciencia es fuente de innovación ni toda innovación es de base científica. Sin embargo, la innovación basada en ciencia es la más poderosa y disruptiva. Lo hemos vuelto a ver ahora, con la vacuna.



Nuestro mapa del talento, presentado en abril de 2021, resuelve el reparto de forma clásica. Norte, con las comunidades mejores posicionadas; y el Sur, con las regiones que necesitan mejorar. Aquí, se observa una correlación positiva entre el Índice de Talento y la renta per cápita, y la crisis de la Covid-19 ha acentuado la importancia del talento como factor clave para la recuperación del crecimiento. ¿Cómo mejorar este reparto territorial? ¿Debería existir un Ministerio del Talento?

Lo que hemos hecho en el Mapa del Talento es adaptar el Índice Global de Competitividad en Atracción y Retención del Talento que emplea el Instituto Europeo de Administración de Empresas (INSEAD) a nuestra

realidad autonómica para analizar y comparar la capacidad de atraer y retener talento de las 17 comunidades autónomas españolas, con alguna modificación adicional adaptado al escenario postpandemia —por ejemplo el del impacto del teletrabajo o la revalorización del entorno rural—. El mapa es una herramienta para que cada territorio entienda su posicionamiento y juegue sus bazas, porque ahora el juego es nuevo. Sobre si debería haber un ministerio del talento... me importa mucho más que todos los ministerios sean capaces de atraer, cultivar y retener talento. No lo tienen fácil.

Hablando de ministerios. ¿Qué le ha parecido cómo ha resuelto Pedro Sánchez la crisis de Gobierno en cuestiones de Ciencia e Innovación?

La relación del Ministerio con COTEC siempre ha sido cordial, pero cumpliendo con nuestra obligación de medir y señalar aquello que nos preocupa. Tengo la sensación de que Pedro Duque ha vivido la experiencia de Michael Collins, el único miembro del Apolo XI que no pisó la luna. Y es que el año para que Pedro Duque demostrara todo su trabajo era este. Ha llegado; el presupuesto mayor de la historia lleva su sello, pero no ha podido rematar la

faena con una adecuada ejecución. ¿Cómo se ha resuelto? Bueno, no soy un talibán sobre la competencia técnica de los ministros. La nueva ministra no tiene un profundo conocimiento del sistema científico pero, a priori, esto no me va a condicionar. Si es una buena política, una buena gestora, se rodeará de buenos profesionales para poder desarrollar su tarea de la mejor forma posible.

¿Sabe de quién es esta frase? La Ciencia es la

respuesta y la Innovación es la mirada.

Sí (la frase es de la recién nombrada Ministra de Ciencia e Innovación, Diana Morant). Es bonita aunque personalmente hubiera invertido los términos: La Innovación es la respuesta y la Ciencia la mirada.

Precisamente del discurso de la ministra Morant me quedo con varios aspectos. Asegura que trabajará para crear oportunidades, retener el talento y devolverles la ilusión a los jóvenes y a las mujeres, "invisibilizadas en la Ciencia durante siglos", para destacar la necesidad de seguir impulsando "una sociedad más justa e igualitaria". ¿Qué retos considera tiene por delante la nueva ministra?

A mi me ha llamado la atención una ausencia en su discurso: la referencia a la Ley de la Ciencia. Habla



de carrera científica, pero no de la Ley, y no sé si el borrador se trabajará más entre los propios beneficiarios para que reciba más apoyo o, finalmente, se aparcará. Es una de las primeras cosas que tendrá que aclararnos la ministra.

Cree que se duplicará la suma de inversiones pública y privada en I+D+I hasta alcanzar en 2027 el 2,12% del PIB? Hoy estamos en el 1,25%. ¿Algún remedio?

Desde 2016 a 2019 quien ha tirado de la recuperación de la inversión en Ciencia ha sido el sector privado. Ahora con esta inyección de fondos podría duplicarse la inversión pública en mucho tiempo. Sin embargo, el reto es consolidar esto después de que los fondos de recuperación se acaben, y lleguen las estrecheces. Estamos endeudados por una generación entera y será esta generación quien deberá pagar las facturas del plan que ha marcado Europa. En nuestro país siempre ha habido recortes en Ciencia cuando se ha tenido que afrontar desequilibrios presupuestarios. Esperemos que no vuelva a pasar.

La presidenta de COTEC Cristina Garmendia ha puesto énfasis en tres puntales: ejecutar bien el presupuesto, restituir las capacidades científicas y asegurar una rampa presupuestaria, y además un último relacionado con el impacto social y económico del presupuesto.

El déficit sabemos de donde viene. No es algo misterioso, es producto de un trampantojo, que ya no funciona pero que hacienda no quiere “deshacer”. Se subieron los créditos para maquillar recortes, sabiendo que no se podían gastar. Es hora de reconocerlo y ajustar esta partida a la realidad.

La educación en tiempos de pospandemia. Menuda papeleta tenemos por delante... ¿Estamos realmente preparados para revolucionar el modelo pedagógico hacia lo semipresencial o telepresencial? Desde COTEC se habla precisamente de transformación digital en educación.

Tenemos que entender mejor cuál ha sido el impacto real de la pandemia pero todo apunta a que se ha agrandado las brecha educativa y todo como consecuencia de un salto precipitado para el que no estaban preparadas las familias, sobre todo las más vulnerables; o los centros educativos con menos recursos. Ha habido grandes desequilibrios entre los centros públicos y los centros concertados o privados, y es una herida que tardará mucho en cicatrizar.

Por último, la encuesta de COTEC sobre el Impacto de la Innovación recoge también que un 90% de españoles tiene una visión positiva de la Innovación, que asocian sobre todo con Ciencia (47% de los encuestados) y con creatividad (46%). Pese a lo cual, el 65% opina que en España hay poca cultura de Innovación. ¿Qué herramientas considera imprescindibles para aumentar esta Cultura?

Hay que buscar en cada territorio soluciones diferentes. Nos encontramos con entornos donde hay una fuerte tradición industrial en donde la Innovación se percibe mas favorablemente que en otros, con mayor peso del turismo o el sector primario, aunque ambos necesitan innovar tanto como la industria. Por ello, hay que promover una visión de la Innovación más amigable, más inclusiva. “Todo Cambio —no solo tecnológico— basado en el conocimiento —no solo científico—, que aporta valor —no solo económico—” es la propuesta que hacemos desde COTEC.

Cuando el resto avanza más rápido

España ocupa el puesto 16 de 27 en el ranking de innovación de la Unión Europea, dos posiciones por detrás que un año antes, según recoge el European Innovation Scoreboard 2021, publicado por la Comisión Europea. España no consigue avanzar en la convergencia con la UE-27 (en 2021 se sitúa en torno al 85% de la media europea, igual que un año antes) y repite su puntuación en el índice sintético europeo, viéndose adelantada por Eslovenia, Italia y Malta, que mejoran su puntuación, y superando a Portugal, que la empeora.

Ismael Gaona Pérez

“Nos cuesta muchísimo converger con países europeos, y no es que no estemos avanzando, sino que los demás avanzan más”. Cristina Garmendia, presidenta de la Fundación COTEC, resumió de forma honesta el estado de ánimo de la ciencia e innovación española en comparación con el de los socios europeos y que de forma periódica refleja el European Innovation Scoreboard 2021.

Y le asiste la razón a la que fuera ministra de Ciencia e Innovación (2008-2011) del Gobierno de José Luis Rodríguez Zapatero, porque el susodicho informe, impulsado por la Comisión Europea, ha puesto de manifiesto que, a pesar de los esfuerzos de nuestro sistema de I+D+i por llegar a unas calificaciones propias de una economía desarrollada, nuestro país parece anclado en un necesita mejorar permanente. Todo apunta a que seguirá ocupando este papel de actor secundario. “España será la potencia económica europea que más tiempo tardará en recuperarse de la crisis. O, al menos, en volver a los niveles de Producto Interior Bruto (PIB) per cápita previos al Covid. Pero no sólo eso, sino que además será el segundo país avanzado del mundo al que más le costará”, ha subrayado la OCDE en un informe reciente.

LA INVERSIÓN
ESPAÑOLA EN I+D
SE ACERCÓ EN 2020
AL 1,47% DEL PIB,
0,22 PUNTOS MÁS
QUE EN 2019, SEGÚN
EL INFORME DE LA
FUNDACIÓN COTEC

Pero vayamos al grano. Según el *European Innovation Scoreboard 2021* nuestro país ocupa el puesto 16 de 27, cayendo dos posiciones con respecto a los indicadores manejados en 2020. Y aquí hay un detalle que no debemos dejar pasar por alto: nos adelantan en el ejercicio pasado Eslovenia, Italia y Malta. “España no consigue avanzar en la convergencia con la UE-27 (en 2021 se sitúa en torno al 85% de la media europea, igual que un año antes) y repite su puntuación en el índice sintético europeo”, manifiesta el informe.

Esto quiere decir lo siguiente: España se mantiene dentro del tercer escalón europeo, entre los países considerados moderados por su nivel de innovación; y un año más, y valga aquí el símil deportivo, nos quedamos a las puertas de ascender de categoría, la de país innovador fuerte.

¿Merecido? Pues, no; porque esta posición global no responde a la situación económica de un país como España. Cuatro países con menor renta per cápita (Chipre, Estonia, Eslovenia y Malta) han obtenido una mayor puntuación en el ránking por su esfuerzo en innovación. Por ello, es más que conveniente que la flamante ministra de Ciencia, Diana Morant, le de una pensada al destino, los objetivos y la gestión de los fondos públicos que anualmente se destina a la I+D+i vía presupuestaria.

El ministro saliente, Pedro Duque, comentó en su discurso de despedida que bajo su mandato se había “aprobado el presupuesto más grande de la historia para la ciencia y la innovación y el del año que viene promete ser aún más alto”. Habrá que comprobar si esa lluvia de millones tiene los efectos deseados.

Pero profundicemos en el *European Innovation Scoreboard*, que experimenta algunos cambios metodológicos porque si en 2020 se componía de 27 indicadores, clasificados en 10 grupos, en 2021 se compone de 32 indicadores clasificados en 12 grupos. Básicamente estos cambios obedecen a la voluntad de Bruselas de incorporar en el índice dos prioridades básicas de la política económica europea: la transición

digital y la transición verde. Y en líneas generales, España se encuentra por encima de la media europea en 10 de ellos, en la media europea en uno y por debajo de la media europea en los 21 restantes.

Desgranando uno a uno los indicadores, España obtiene los peores resultados en empleos de innovación, inversión pública en I+D, apoyo gubernamental a la I+D privada, registro de patentes o inversión privada en I+D. En particular, llama la atención el mal comportamiento de indicadores como las exportaciones de servicios intensivos en conocimiento (72% por debajo de la media), pymes innovadoras de producto (71% por debajo) y también pymes que realizan innovaciones de proceso (68% por debajo).



La percepción ciudadana y la escucha activa

Más de ocho de cada diez españoles reclaman a los poderes públicos que intensifiquen los esfuerzos por la investigación científica y tecnológica del país. Esta es una de las principales conclusiones que se extraen de la décima Encuesta de Percepción Social de la Ciencia, un informe realizado en 2020 por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) que analiza cómo ve la ciudadanía la I+D+i nacional. Las conclusiones de la Encuesta se han presentado agrupadas en seis bloques: interés por los temas científicos y tecnológicos; imagen de la situación de la investigación científica y tecnológica en España; ciencia y tecnología en medios de comunicación; uso de terapias sin evidencia científica; robotización e inteligencia artificial y cambio climático. El 80 % cree que los gobiernos autonómicos debe-

rían aumentar la inversión destinada a la investigación. Entre los resultados que arroja la encuesta destaca que una amplia mayoría cree que se debería invertir más en ciencia y tecnología en todos los niveles de la administración pública y las empresas privadas. Esa demanda es mayor hacia el Gobierno de España, sostenida por el 85 % de la población. El 80 % cree que los gobiernos autonómicos deberían aumentar la inversión destinada a la investigación, junto al 71 %, que cree que debería hacerlo las administraciones locales y las empresas privadas. En cuanto al interés por temas de ciencia y tecnología, el estudio revela que cerca de una de cada siete personas (14 %) manifiesta de manera espontánea interés por los temas de ciencia y tecnología, una proporción parecida a quienes expresan interés por la economía (16 %), la educación (15 %) y el medio ambiente (10 %). Este dato es similar al interés detectado en la encuesta realizada en el año 2018 (16 %).

España solo se sitúa por encima de la media comunitaria en 3 de los 12 grupos de indicadores que componen el índice. Y aquí donde sacamos buena nota es en el bloque de digitalización (puesto 5 de 27). También supera la media comunitaria en capital humano, donde el indicador de graduados con doctorado se encuentra un 65% por encima de la media y la población con educación superior, un 46% por encima. También sacamos buena nota en sostenibilidad ambiental debido a la productividad de los recursos. El informe demuestra cómo el avance es demasiado lento porque incluso sacando buena nota en los indicadores nuevos—digitalización y sostenibilidad— España pierde posiciones.

NECESITAMOS MEJORAR

Los motivos de esta situación son de sobra conocidos. Como ya indica el estudio de la UE, la inversión pública y privada en España en I+D es todavía deficiente. Mientras que la media europea se sitúa en el 2,13% del PIB, España alcanza el 1,25%, un porcentaje que evoluciona al alza pero

muy lentamente (2019). No obstante, las cifras del 2020 son sensiblemente “mejores”, ya que la inversión española en I+D (2021) se aceleró hasta aproximarse al 1,47% del PIB, según estima la Fundación COTEC para la innovación a través de su indicador adelantado. De confirmarse este cálculo, el peso del conocimiento en la estructura productiva del país habría crecido 0,22 puntos porcentuales en un solo año, un porcentaje lejos del objetivo del 2% que se había marcado España para el 2020 y todavía más del objetivo del 3% que había fijado la Unión Europea para este mismo año (finalmente se quedó en un 2,18%).

Según datos de COTEC, la inversión en I+D en el primer año de la pandemia superaría los 16.000 millones de euros, un nuevo máximo en la serie histórica, que acumula seis ejercicios en positivo. A esta inversión en conocimiento habrían contribuido tanto el sector público (por cuarto año consecutivo) como el privado (sexto). Pero el reparto ha sido muy desigual. De estos 16.000 millones de euros, >>>

»» cerca del 44% procedió de financiación pública (el resto fue de empresas privadas), lo que equivale a unos 6.550 millones de euros. Es una cifra que no ha recuperado los niveles precrisis.

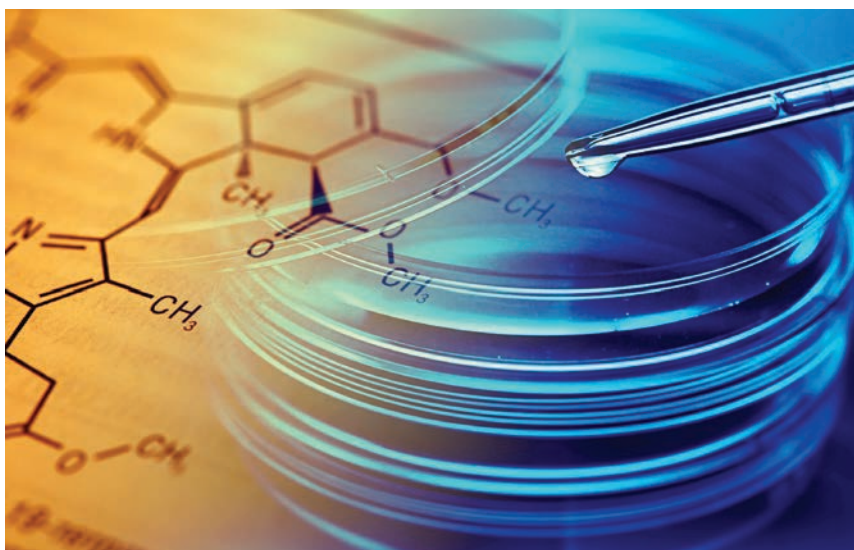
OTRO HANDICAP: ESCASA EJECUCIÓN PRESUPUESTARIA

Por otro lado, la ejecución presupuestaria deja mucho que desear. La Intervención General del Estado (IGAE) publicó el pasado 31 de marzo los datos de ejecución presupuestaria del sector público estatal correspondientes a 2020. Y, de nuevo, suspendemos. En su análisis, se dejan algunos datos relevantes: en 2020 se incrementó, por tercer año consecutivo, el volumen total de recursos efectivamente empleados en la Política de Gasto 46 (Investigación, Desarrollo e Innovación) por parte de los distintos ministerios y organismos con competencia sobre esta materia, hasta los 3.667 millones de euros, 38 millones más que en 2019. El incremento, no obstante, fue sensiblemente inferior a los registrados en 2018 (251 millones) y 2019 (353 millones).

El incremento acumulado es, por lo tanto, de 642 millones de euros si se compara con el valor de 2017, el mínimo observado en la serie temporal desde que la IGAE ofrece datos (año 2000). Estos *recursos adicionales efectivamente ejecutados* se dividen a partes iguales entre gasto no financiero (324 millones de euros) y gasto financiero (318 millones de euros). Sin embargo, un año más se observa una importante brecha entre los recursos presupuestados o disponibles (7.044 millones de euros,) y los finalmente ejecutados (3.667 millones). De esta manera, la tasa de ejecución presupuestaria del conjunto de recursos disponibles –financieros y no financieros– se sitúa en el 52,1%, la mayor desde 2016 (49,4%). “La burocracia y las elevadas condiciones para acceder al crédito hacen que los fondos públicos no sean atractivos para las compañías. Es un fenómeno que lleva sucediendo los últimos años”, ha subrayado Xavier Ferràs, profesor en Esade especializado en políticas de innovación en una entrevista a *La Vanguardia*.

UNA DÉCADA PERDIDA

Según señala COTEC, en 2009 se registró el nivel máximo de inversión efectivamente ejecutada en la políti-



XAVIER FERRÀS : “LA BUROCRACIA Y LAS ELEVADAS CONDICIONES PARA ACCEDER AL CRÉDITO HACEN QUE LOS FONDOS PÚBLICOS NO SEAN ATRACTIVOS PARA LAS COMPAÑÍAS”

ca de I+D+I por parte del sector público estatal: un total de 8.476 millones de euros, un 81,6% de lo presupuestado ese año. Se repartía en 4.589 millones de euros correspondientes al gasto no financiero y 3.877 millones de euros en gasto financiero. Durante los años posteriores, se desplomaron tanto los presupuestos asignados a I+D+I, como su aplicación efectiva, lo que explica que los niveles

actuales de inversión sean muy inferiores. En la comparación directa con los datos de 2009, el presupuesto en 2020 fue un 32% inferior (3.316 millones de euros menos), mientras que los recursos efectivamente empleados fueron un 57% menores (4.796 millones de euros menos). “El año 2021 puede acelerar la recuperación de los niveles de inversión del sector público estatal en la política de I+D+I iniciada en 2018, debido al fuerte incremento presupuestario contemplado para esta Política (5.288 millones de euros adicionales, una parte importante de los cuáles forman parte de Next Generation EU), como al hecho que este aumento se destina íntegramente a las partidas de gasto no financiero”, subraya el informe.

Entretanto, la presidenta de la Fundación COTEC, Cristina Garmendia, ha incidido en la importancia de la colaboración público-privada para avanzar en la transformación digital y en la innovación. Según Garmendia hay que impulsar estas alianzas “sin demagogias” porque “es la única manera de llegar lejos” en materia de desarrollo. “Solo podemos hacerlo de manera colaborativa”, ha sentenciado, opinando que las empresas van “por delante” y deben “ayudar” trabajando en base a los principios del bien común, transparencia, rendición de cuentas y eficiencia. ■

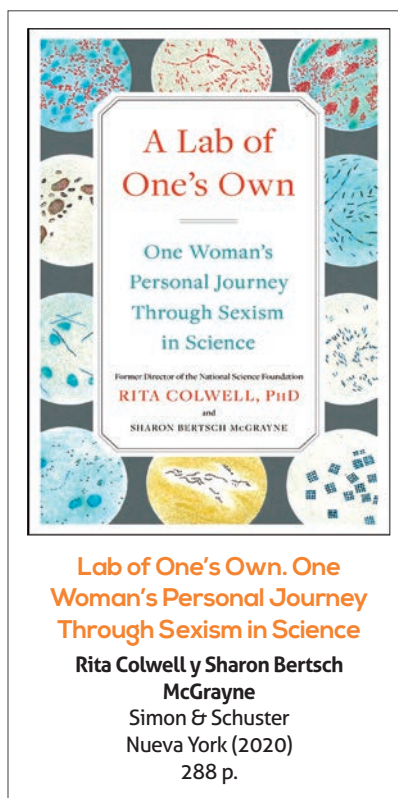
LA INSURRECCIÓN DE UNA CIENTÍFICA TENAZ

El mes de mayo de 1956, recién graduada en bacteriología en la Universidad Purdue, Rita Rossi (ese era su apellido de nacimiento) estaba a punto de casarse con Jack Colwell, que iba a realizar un máster de química en la misma universidad. A ella le habían aceptado sendas solicitudes a tres universidades para estudiar medicina, pero decidió estudiar un año más de bacteriología, ahora como postgraduada, en Purdue mientras él cursaba el máster. En un encuentro fortuito con su profesor Henry Koffler, catedrático de bacteriología de aquella universidad, le contó sus planes. Cuando Koffler falleció, en 2018, necrológicas elogiosas mencionaron su interés por rodearse de personas con altas capacidades y por potenciar su talento. Quizás fuera así, siempre que no se tratase de mujeres, porque a Rita Rossi, estudiante destacada, con notas excelentes, le dijo que allí no malgastaban becas en mujeres. Pero, como dice un antiguo refrán, «donde una puerta se cierra, otra se abre». Y a ella se le abrió la puerta del laboratorio del genetista Alan Burdick. Allí trabajó como ayudante de investigación y realizó un máster en una disciplina que, aunque no era su primera elección, le proporcionó la base para estudios futuros de genética molecular bacteriana.

Rita Rossi ya había oído antes que la ciencia no es cosa de mujeres. En el instituto, su profesor de química le negó una carta de recomendación para su ingreso en la universidad. Quizás por eso se matriculó en un curso de química en la Universidad Purdue. Pero cuando descubrió el fascinante mundo de los microorganismos, inmediatamente pensó que era a lo que quería dedicarse.

En la Universidad de Washington (en Seattle) realizó su doctorado en microbiología marina, un campo entonces emergente, centrándose en el estudio de las bacterias asociadas a los animales marinos. En su investigación reunió tantos datos, que era muy difícil analizarlos de manera manual. Aprendió a programar un ordenador IBM 650 y se dio cuenta de la importancia de las matemáticas en cualquier disciplina científica.

Hoy en día, Rita Colwell, como investigadora, es especialmente reconocida por sus descubrimientos sobre el ciclo biológico de *Vibrio cholerae* y por el estudio de las enfermedades infecciosas transmitidas por el agua y su impacto en la salud global. Ese trabajo ha sido en parte el origen de *A Lab of One's Own*. Cuando llevaba un tiempo con la idea de contar en un libro todo lo que se conocía sobre *V. cholerae*, Sharon Bertsch McGrayne, periodista y escritora, autora de varios libros sobre descubrimientos científicos y las personas que los lograron, le comunicó que deseaba escribir



un libro sobre su investigación en el cólera. Lo que ambas, de manera independiente, habían pensado narrar terminó siendo un proyecto mucho más ambicioso que recorre la historia de mujeres científicas durante la segunda mitad del siglo XX y la trayectoria científica de Rita Colwell desde sus tiempos de estudiante hasta su madurez, describiendo sus dos carreras, que durante un tiempo corrieron paralelas: como investigadora y como gestora en la administración de la ciencia y colaboración con el Gobierno de los Estados Unidos.

Colwell es la primera mujer y la primera persona del ámbito de la microbiología que ha dirigido —de 1998 a 2004— la Fundación Nacional de Ciencia de los Estados Unidos (*National Science Foundation*, NSF), entidad que subvenciona la mitad de la investigación no médica de aquel país. Al dejar la NSF exploró también el sector privado de la investigación. Comprobó que el mundo académico y el de los negocios son muy diferentes, especialmente en

cuanto a ética y objetivos. En la universidad, el valor de una persona viene dado por su intelecto, mientras que en la empresa lo que cuenta es el beneficio económico que le genera. Descubrió que el mundo de los negocios puede ser aun más misógino que las universidades o instituciones públicas, pero encontró empresas dispuestas a subvencionar a mujeres emprendedoras. Un argumento de Colwell sobre la necesidad de contar con mujeres en el mundo de la ciencia, es que los mejores candidatos tomados del 100 por cien de la población serán mejores que los mejores candidatos tomados de tan solo el 50 por ciento de la población.

A lo largo de su dilatada carrera profesional, Rita Colwell ha sido testigo de grandes cambios en la microbiología y en la comunidad científica en general. Hoy en día seguramente ningún profesor se atrevería a afirmar que no malgasta becas en mujeres, pero estudios diversos sobre el papel de la mujer en ciencia revelan que, a pesar de los avances, estamos aun lejos de la igualdad. Los dos últimos capítulos del libro se centran en la situación actual de las mujeres y otros colectivos que tradicionalmente han sufrido agravios en el mundo de la ciencia, como las personas LGTB, y en una serie de reflexiones sobre los pasos que deberían darse para reformar la ciencia en los Estados Unidos. Las autoras terminan el libro con unas frases esperanzadoras: «Queda mucho por hacer, pero también mucho que podemos hacer. Si nos unimos y trabajamos conjuntamente, el futuro es ilimitado.»

Mercè Piqueras

Redactora científica i traductora

SENSORES DE LACTATO EN CÉLULAS GLÓMICAS DEL CUERPO CAROTÍDEO

El lactato, considerado hace muchos años un producto co-lateral de la glucólisis, ha pasado a ser considerado un sustrato preferido por muchos tejidos a la par que una molécula señalizadora de gran relevancia fisiológica. Si bien es conocido como se produce en situaciones normales y patológicas, la forma como se detecta y los mecanismos de adaptación eran desconocidos. En la publicación del grupo “Neurobiología celular y biofísica” del IBiS, liderado por el Dr. López Barneo en *Nature Communications*, desvelan como las células glómicas del cuerpo carotídeo, además de sensoras de oxígeno, son también sensoras de lactato. La entrada de este metabolito se produce mediante el transportador de monocarboxilatos, básicamente

MCT2, que se encargaría de la entrada de lactato y, en menor proporción, MCT4, que también podría estar implicado en la liberación del mismo. El lactato es rápidamente



convertido en piruvato con el consiguiente aumento de la relación NADH/NAD y una disminución del pH citosólico. Estas señales activan canales catiónicos –posiblemente del tipo TRP– que inducen la despolarización de la membrana, entrada de calcio y, finalmente, libe-

ración de transmisores que inducirán los mecanismos cardiorrespiratorios adaptativos, como, por ejemplo, un incremento en la frecuencia respiratoria que normalizará los niveles de oxígeno y frenará la producción excesiva de lactato. La respuesta a lactato comparte mecanismos relacionados con la respuesta a hipoxia puesto que se necesita NADH y especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, en origen las señales son distintas ya que la inhibición mediante rotenona o la ausencia de la proteína Ndufs2 del complejo I mitocondrial, no altera la activación de las células glómicas por lactato. La activación por hipoxia y lactato tiene efectos aditivos en las células glómicas, lo que facilita una respuesta rápida de ventilación compensatoria en hipoxemia. ■

Torres-Torrel H, Ortega-Sáenz P, Gao L, López-Barneo J, 2021. Lactate sensing mechanisms in arterial chemoreceptor cells. *Nat Commun* 12(1):4166. doi: 10.1038/s41467-021-24444-7.

PUFA OMEGA-3: REGULACIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE COENZIMA Q

La coenzima Q (CoQ) es un lípido esencial en el transporte de electrones de OXPHOS y un antioxidante en las membranas, protegiendo de la oxidación los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), entre otros. Aunque los humanos podemos sintetizar CoQ, la edad y ciertas patologías que causan su déficit están relacionadas con enfermedad cardiovascular y alteraciones metabólicas. Además, su baja biodisponibilidad limita el éxito de los suplementos orales. Se sabe que la dieta y los niveles de CoQ están relacionados, pero los mecanismos de esta regulación son desconocidos. El grupo dirigido por José M. Villalba, de la Universidad de Córdoba, es-

tudia estos mecanismos y determina como diferentes fuentes de lípidos influyen en el contenido de CoQ de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En hígado de ratón y en cultivos de células hepáticas, los PUFAs n-3 aumen-

Los PUFA n-3 aumentan la biosíntesis hepática de CoQ y disminuyen la relación entre las isoformas CoQ9/CoQ10

tan los niveles de CoQ mediante el incremento de proteínas COQ (especialmente COQ2) y de farnesil pirofosfato. En ambos modelos, los n-3 cambian la red mitocondrial sin alterar su masa total. Además,

aumentan la proporción de CoQ₁₀ respecto CoQ₉ (las 2 principales de isoformas en ratón), regulando a la baja la enzima farnesil difosfato sintasa (FDPS), de la vía del mevalonato. Este efecto puede repetirse mediante el silenciamiento de FDPS, y por inhibición farmacológica de FDPS con ácido zoledrónico, un fármaco anticancerígeno, que identifican por primera vez como inhibidor de biosíntesis de CoQ, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes. En resumen, la capacidad de los PUFA n-3 para regular la biosíntesis de CoQ y la relación entre sus isoformas, es relevante para comprender los beneficios para la salud asociados con este tipo de grasa. ■

Fernández-Del-Río L, Rodríguez-López S, Gutiérrez-Casado E, González-Reyes JA, Clarke CF, Burón MI, Villalba JM. Regulation of hepatic coenzyme Q biosynthesis by dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids, (2021). *Redox Biol.*; 46:102061. doi: 10.1016/j.redox.2021.102061.

LA DESUBIQUITINASA USP7 REGULA LA ACTIVIDAD DE CDK1 EN EL CICLO CELULAR MEDIANTE PP2A

La quinasa CDK1 es esencial para la entrada en la fase mitótica del ciclo celular, mientras que el mantenimiento de niveles bajos de su actividad en otros momentos del ciclo es imprescindible para mantener la integridad del DNA y la viabilidad celular. Este trabajo, desarrollado mayoritariamente por investigadores del CNIO coordinados por Oscar Fernández-Capetillo y Emilio Lecona, sitúa la desubiquitinasa USP7 como un regulador central de CDK1, limitando la actividad de la quinasa y por ello evitando la genotoxicidad en las fases premitóticas de la célula y la consiguiente muerte celular. Usando una variedad de aproximaciones experi-

mentales tanto en líneas celulares tumorales como no tumorales, los autores demuestran que USP7 regula la actividad de CDK1 a través de la fosfatasa PP2A, con la cual interacciona física y funcionalmente, determinando la localización cito-

La genotoxicidad de inhibidores de USP7 puede ser empleada en terapia antitumoral

sólica de PP2A. Por contra, diversos inhibidores de USP7 causan la localización nuclear de PP2A, provocando la activación de CDK1 a lo largo de todo el ciclo celular y la fosforilación de distintos sustratos de CDK1, con el consiguiente daño

en el DNA en células en interfase. De acuerdo con lo anterior, la limitación de la actividad de CDK1 tanto por métodos genéticos como químicos, así como el uso de activadores químicos de PP2A, suprimen la genotoxicidad de los inhibidores de USP7. Aunque PP2A no es el único regulador del ciclo que actúa como diana de USP7 (P53 o Rb entre otros también lo son), el estudio descrito aquí remarca que la genotoxicidad de inhibidores de USP7 puede ser empleada en terapia antitumoral, sugiriendo además que, al actuar USP7 también por mecanismos independientes de P53, dichos inhibidores serán así mismo efectivos sobre células tumorales deficientes en P53. ■

Galarreta A, Valledor P, Ubieta-Capella P, Lafarga V, Zarzuela E, Muñoz J, Malumbres M, Lecona E, Fernandez-Capetillo O, 2021. USP7 limits CDK1 activity throughout the cell cycle. *EMBO J.* 40:e99692. doi: 10.15252/embj.201899692. Epub 2021 Apr 15.

SIRT3 CONTROLA EL BALANCE ENERGÉTICO EN NEURONAS POMC. EFECTO DEL SEXO Y LA DIETA

Las sirtuínas son una familia de enzimas que desacetilan residuos de lisina en proteínas específicas. En tejidos periféricos, SIRT3 está implicada en la actividad antioxidante de las mitocondrias, la biogénesis mitocondrial y la oxidación de ácidos grasos. Sin embargo, a pesar del papel fundamental del hipotálamo en la regulación del equilibrio energético, el rol de SIRT3 en las neuronas hipotalámicas sigue siendo desconocido. El núcleo arqueado hipotalámico (ARC) está compuesto principalmente por dos poblaciones neuronales antagonistas, neuronas NPY/AgRP que inducen un balance energético positivo y neuronas POMC que inducen un balance energético negativo. Ambos

tipos regulan la ingesta de alimentos, el gasto de energía y reparto de nutrientes. Usando como modelos ratas y ratones POMC-IRES-Cre y AgRP-IRES-Cre, a los que se inhibe genéticamente SIRT3 mediante la inyección de lentivirus shSIRT3 en

El estudio describe, por primera vez, el papel de Sirt3 hipotalámico en la regulación del equilibrio energético

el ARC, el grupo liderado por Mar Quiñones y Rubén Nogueiras del CIM-Universidad de Santiago de Compostela y por Omar Al-Masadi del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, describe como SIRT3 controla el balance energético en el ARC.

Estos efectos son específicos de las neuronas POMC, ya que la ablación de SIRT3 en POMC, pero no en las neuronas AgRP, disminuye el peso corporal y la adiposidad, aumenta el gasto de energía, la actividad del tejido adiposo marrón e induce el pardeamiento del tejido adiposo blanco. Sorprendentemente, la depleción de SIRT3 en las neuronas POMC causa estos efectos en ratones machos alimentados con una dieta control, pero no afecta el equilibrio energético de los machos con una dieta alta en grasas y tampoco a las hembras con ambos tipos de dieta. Estudios futuros dilucidarán las vías moleculares implicadas en el dimorfismo sexual y la resistencia inducida por la dieta. ■

Quiñones M, Hernández-Bautista R, Beiroa D, Heras V, Torres-Leal FL, Lam BYH, Senra A, Fernø J, Gómez-Valadés AG, Schwaninger M, Prevot V, Yeo G, Claret M, López M, Diéguez C, Al-Masadi O, Nogueiras R, (2021). Sirt3 in POMC neurons controls energy balance in a sex- and diet-dependent manner. *Redox Biol.* May;41:101945-101953. doi: 10.1016/j.redox.2021.101945.

OBSERVAR LA TRADUCCIÓN EN MITOCONDRIAS INDIVIDUALES DENTRO DE LA CÉLULA

El sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial depende de la expresión de genes tanto de la mitocondria como del núcleo celular. Está claro que dicha expresión en dos orgánulos diferentes debe estar perfectamente coordinada para una producción eficiente de ATP, conociéndose en la actualidad muy poco sobre la regulación de la expresión de los genes de la mitocondria, si bien defectos en dicha expresión conducen a diversas patologías de origen mitocondrial. Este artículo publicado en *EMBO Reports* describe una nueva técnica, desarrollada por investigadores de las Universidades de Zaragoza y Göttingen, que permite analizar el funcionamiento de la maquinaria traduccional de proteínas

en las mitocondrias de células individuales e incluso permite determinar la posible heterogeneidad en dicha funcionalidad entre mitocondrias de diferentes sublocalizaciones dentro de una misma célula. La técnica se basa en el uso de un análogo de la

La técnica se basa en el uso de un análogo de la metionina, la L-homopropargilglicina (HPG), que contiene un grupo alquino

metionina, la L-homopropargilglicina (HPG), que contiene un grupo alquino. En presencia del antibiótico Harringtonina se inhibe la traducción citosólica y la HPG se incorpora solo a las cadenas polipeptídicas en elongación en las mitocondrias. La

posterior reacción clic de los grupos alquino de los polipéptidos con conjugados azida-fluoróforo permite marcar fluorescentemente las proteínas mitocondriales sintetizadas durante un pulso corto con HPG y observar individualmente las mitocondrias traduccionalmente activas.

Los autores demuestran que el método es útil tanto en fibroblastos humanos como en células diferenciadas tales como cardiomiocitos y neuronas, y en este último caso permite

resolver la actividad mitocondrial subcelular en axones y dendritas. La técnica, basada en la química clic y en la microscopía de fluorescencia de alta resolución, puede permitir abordar las bases celulares de enfermedades de origen mitocondrial. ■

Yousefi R, Fornasiero EF, Cyganek L, Montoya J, Jakobs S, Rizzoli SO, Rehling P, Pacheu-Grau D. 2021. Monitoring mitochondrial translation in living cells. *EMBO Rep.* 22: e51635. doi: 10.15252/embr.202051635.

UNA MODESTA MODIFICACIÓN EN UNA BASE DEL ARNt PERMITE PRODUCIR VARIAS PROTEÍNAS ESENCIALES DE LA MATRIZ

Las modificaciones post-transcripcionales de los ácidos nucleicos representan una compleja capa de regulación de la síntesis de proteínas. La mayor diversidad de estas modificaciones se encuentra en los ARN de transferencia (ARNt) y, entre estas, las de mayor impacto sobre la traducción genética son las que ocurren en el triplete del anticodón. La mayoría de las bases modificadas en los anticodones de ARNt tienen distribuciones filogenéticas amplias, pero no universales. Por tanto, es de suponer que, a través de su función, su fijación jugó un rol en la evolución de aquellas especies que las contienen. Sin embargo, tanto el significado fisiológico de tales bases modificadas en

especies actuales, como su impacto en la dinámica evolutiva son mayoritariamente ignorados. La inosina es una base modificada que resulta de la desaminación de la adenina. En los anticodones de los ARNt esta desa-

Algunas características de la matriz extracelular eucariota fueron potenciadas por la emergencia evolutiva de ADAT2/3

minación está catalizada por un reducido grupo de desaminasas específicas de ARNt que en eucariotas denominamos ADAT2/3. Esta enzima heterodimérica modifica las adeninas en 8 ARNt humanos, y es esencial para la viabilidad celular. En este trabajo, liderado por L. Ribas de Pouplana (IRB Barcelona), se demuestra

que una reducción significativa de los niveles de ADAT2/3 compromete la síntesis de un subconjunto del proteoma humano que incluye mayoritariamente componentes del ambiente extracelular, como las

mucinas. Consecuentemente, un descenso en los niveles de ARNt modificados por ADAT2/3 induce fenotipos de adherencia y morfología celular. Este tipo de proteínas presenta una distribución filogenética que coincide directamente con la distribución de ADAT2/3 y sugiere que la evolución de algunas características de la matriz extracelular eucariota fue potenciada por la emergencia evolutiva de ADAT2/3, a través de su impacto sobre las poblaciones de ARNt. ■

Torres AG, Rodríguez-Escribà M, Marcet-Houben M, Vieira HGS, Camacho N, Catena H, Murillo Recio M, Rafels-Ybern A, Reina O, Torres FM, Pardo-Saganta A, Gabaldón T, Novoa EM, Ribas de Pouplana L. 2021. Human tRNAs with inosine 34 are essential to efficiently translate eukarya-specific low-complexity proteins. *Nuc. Ac. Res.* 49(12):7011-7034. doi: 10.1093/nar/gkab461.

Desarrollo del proceso más rápido de descontaminación de un incubador de CO₂ para cultivo celular, usando vapor de Peróxido de Hidrógeno (H₂O₂) en la industria

PHC probó los modelos MCO-170AICUVH-PE y MCO-230AICUV-PE con sistema de descontaminación por H₂O₂ opcional. Incubadores de CO₂ para cultivo celular con descontaminación por vapor de H₂O₂

RESUMEN: El valor del incubador para cultivo celular en laboratorios altamente regulados y en protocolos clínicos está directamente relacionado con la proporción entre activo e inactivo en aplicaciones donde la frecuente descontaminación del interior es necesaria. La necesidad para descontaminar el interior antes de empezar con nuevas aplicaciones como fertilización in vitro, investigación con células madre y medicina regenerativa es más frecuente que el cultivo celular a largo plazo. El retorno de la inversión requiere eficiencia en los procesos y los ciclos de descontaminación, y son más eficaces al validar estos procesos para aplicaciones GMP. El uso de un generador de vapor de peróxido de hidrogeno (H₂O₂) in situ para descontaminar el incubador de CO₂ sin el uso de la descontaminación por calor ofrece ventajas significativas en la rutina clínica y en los laboratorios de investigación altamente regulados donde la inactividad debe ser evitada. La combinación de 7 minutos de vapor de H₂O₂ en la cámara, recirculado por el ventilador del incubador, seguido por la exposición a una luz ultravioleta de banda estrecha, establece un impacto antimicrobiano completo sobre todas las paredes, bandejas, cámaras de aire, sensores y otros componentes del incubador. La descontaminación por H₂O₂ se consigue sin el tiempo y gasto necesarios de los ciclos de alta temperatura, dejando solo pequeñas cantidades de gotas de agua residuales.

PROTOCOLO Y RESULTADOS DEL TEST:

Objetivo: Certificar el efecto de la descontaminación en la cámara interna de un incubador por vapor de peróxido de Hidrogeno

Cliente: PHC Corp. 370-0596 1-1-1 Sakada Oizumi Oura-gun Gunma, Japan

Microorganismo utilizado: *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 12980 (esporas) seleccionado por PHC. Este microorganismo se utilizó como un indicador en la verificación de la tecnología de vapor de H₂O₂ para descontaminar superficies internas contaminadas con agentes biológicos o químicos presentados por la Agencia para la Protección de Medio Ambiente de Estados Unidos.

Indicador Biológico (BI) para vapor H₂O₂ de Apex Laboratories, Inc, Lot H1838

Método: Este método está dirigido a seguir el protocolo de validación para el efecto de descontaminación que se adjunta en el producto. Siguiendo este protocolo, los indicadores biológicos fueron situados en localizaciones estratégicas dentro de la cámara interior del incubador. La cámara interna fue descontaminada, utilizando el modo de descontaminación por H₂O₂ del equipo. Después de esta descontaminación, los indicadores biológicos fueron puestos en medio digerido de soja y caseína (TSB) y cultivado a 55° C durante 1 semana. La localización está descrita en el informe. Contactar con PHC para ver los resultados del test en detalle.

Resultados del Test: No se observó crecimiento en ninguno de los indicadores biológicos después de la descontaminación de la cámara interior por vapor de Peróxido de Hidrógeno. Certificado

Institución colaboradora: Informe del test confidencial No 17/049 llevado a cabo por Salud Pública de Inglaterra el 17 de abril de 2018.



Modelo incubador de cultivo celular MCO-170AICUVH-PE

	RUN1	RUN2	RUN3
Interior	-	-	-
Control	+	+	+
Indicador Biológico	PROVEEDOR	CONCENTRACIÓN	Valor-D
<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	MesaLabs	1.8 x 10 ⁸ CFU/mL	1.2 min
Batch No. H0038			

Modelo incubador de cultivo celular MCO-230AICUV-PE*

	RUN1	RUN2	RUN3
Interior	-	-	-
Control	+	+	+
Biological Indicator	PROVEEDOR	CONCENTRACIÓN	Valor-D
<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	MesaLabs	1.8 x 10 ⁸ CFU/mL	1.2 min
Batch No. H0038			

*adjuntando las ref. opcionales MCO-170HB y MCO-170EL a MCO-230AICUV, se añade la función de descontaminación por H₂O₂

Nota: Esta validación del uso del vapor de Peróxido de Hidrógeno para la descontaminación se refiere específicamente a la descontaminación de Incubadores de CO₂. Esto no invalida el uso específico de los protocolos de esterilización por alta temperatura de otros incubadores de PHCbi.

Docencia universitaria poscovid-19: reflexiones para el cambio¹

Néstor V. Torres Darías

Coordinador del Grupo de Educación de la SEBBM
Vicerrector de Innovación Docente
y Calidad de la Universidad de La Laguna

RESUMEN

Abordo en esta ocasión el impacto que ha tenido la COVID-19 sobre la enseñanza universitaria, con especial referencia a las oportunidades de cambio en lo que al modelo de enseñanza y aprendizaje se refiere y a la necesidad de transformación digital y de la oferta formativa. La COVID-19 ha evidenciado la relevancia del modelo de enseñanza centrada en el alumnado, que junto con el énfasis en la formación en competencias a través de modalidades híbridas de la enseñanza en distintas dimensiones (bilingüe, física, digital) señala la dirección en la que la universidad debe transitar si pretende ser un genuino activador de los nuevos ecosistemas sociales propios de la sociedad del siglo XXI.

INTRODUCCIÓN

Los momentos en los que escribo estas líneas, cuando parece que hemos dejado atrás lo más duro de la pandemia, se antojan como una buena ocasión para reflexionar sobre el impacto de la COVID-19 en el Sistema Universitario Español (SUE). Impacto que, además de brusco e inesperado, ha sido extenso y profundo. La forzada transición hacia el aprendizaje digital a la que el SUE se ha visto forzado ha provocado un shock sin precedentes (cultural, organizativo y económico) en nuestras universidades; un auténtico test de estrés y resistencia que ha llevado al límite la capacidad de respuesta del mismo y puesto en evidencia tanto su resiliencia como las limitaciones de algunos de sus planteamientos educativos y organizativos. Las universidades superarán esta crisis pero también saldrán cambiadas de la misma. En la misma medida que para los seres vivos, la capacidad de evolución y adaptación es esencial para la supervivencia de las instituciones; aquellas que demuestren capacidad para adaptarse a la “nueva normalidad” tendrán mejores perspectivas de futuro.

A la vista de lo experimentado en los dos últimos años, centraré mi atención en dos aspectos cuyo desarrollo determinará, desde mi punto de vista, la evolución de la

misión de la universidad: el cambio en la concepción de la enseñanza y el aprendizaje y la promoción de la digitalización.

HACIA UNA NUEVA CONCEPCIÓN DE LA ENSEÑANZA

Uno de los problemas que se hizo evidente nada más iniciarse la transición a la docencia en línea, forzada por la declaración del estado de alarma, fue el malestar generado tanto entre el profesorado como en el alumnado en relación a cómo se impartían las clases virtuales (en contraposición con su alternativa presencial) y, especialmente, respecto a la forma de evaluación. Una y otra, pero sobre todo la cuestión de los exámenes, fueron “trendings topics” en las redes sociales, no exentos por cierto de ciertos tintes alarmistas.

Diversos colectivos a nivel nacional así como en las propias universidades pusieron de manifiesto la necesidad de modificar y mejorar la metodología docente y, particularmente y como indicador de esta, los procedimientos de evaluación y calificación. Se pudo comprobar que las estrategias de evaluación empleadas difieren entre las universidades y en una misma universidad entre centros, títulos y asignaturas. El alumnado denunció que, más allá del debate sobre la oportunidad de que estas pruebas fueran presenciales o en línea, estas carecían muchas veces de las garantías de calidad académica y de igualdad de condiciones. Lo que subyace en gran medida a esta reclamación es una cuestión de calado: la evidencia de la necesidad de un replanteamiento sobre lo que se enseña, cómo se enseña y, por tanto, cómo se evalúa. Se trata de una demanda bien conocida, debatida y en gran parte resuelta ya en nuestras Facultades de Educación; a saber, que la docencia debe tener como objetivo el aprendizaje significativo y el desarrollo de competencias y habilidades. Si las pruebas de evaluación se hubieran basado en este tipo de aprendizaje, se hubieran evitado muchos de los problemas y conflictos que captaron titulares en los medios de comunicación y las redes sociales. La COVID-19, y la

¹ Este artículo es una versión adaptada del publicado por la Editorial Dykinson y el Servicio de Publicaciones de la Universidad Rey Juan Carlos.

marea baja que ésta supuso para lo que venía siendo lo normal e institucionalmente aceptado, dejó al descubierto problemas subyacentes del actual sistema de enseñanza y aprendizaje. Se evidenció que estos desencuentros y desajustes eran, en gran medida, el resultado natural de un modelo de enseñanza centrado en el profesor/a, eminentemente descriptivo, transmisivo y presencial. Un modelo que ha devenido obsoleto y que puede y debe ser sustituido por otro en el que el aprendizaje del alumnado se base en el ejercicio de su autonomía personal; que se despliegue a través de metodologías activas, participativas y motivadoras y permanentemente atentas a los avances y a la innovación. Una forma de enseñar y de aprender en la que profesores/as y estudiantes construyen juntos el aprendizaje y en el que la evaluación es un instrumento, sobre todo, al servicio de la formación. Desde el momento en el que la información es ya un recurso ubicuo y accesible, la formación significativa es la que se centra en la resolución de problemas y en la integración de la información. Lo importante es saber qué se puede hacer con el conocimiento y cómo aplicarlo de manera creativa: esta es la capacidad que permitirá formar ciudadanos y ciudadanas capaces de gestionar la incertidumbre y el cambio acelerado al que, inevitablemente, nos veremos sometidos. En

esta concepción el alumnado tiende a ser, naturalmente, consciente de la utilidad y el significado de lo que aprende; se propicia su autonomía y se “aprende a aprender”. Estos planteamientos han sido avalados, desde hace tiempo ya, por una gran cantidad de evidencias de todo tipo, en particular por las que aportan las neurociencias y la psicología cognitiva. Planteamientos en los que no chirría por cierto la combinación de la enseñanza presencial con la no presencial, híbrida en distintas proporciones y la docencia en más de una lengua. Como profesores y profesoras que hemos desarrollado nuestras carreras docentes en el marco de una concepción basada en la transmisión de conocimiento nos enfrentamos a un destino parecido al de los conductores de camiones en un mundo con vehículos automatizados. Pero ya está surgiendo una nueva cohorte de educadores y educadoras, que conciben su trabajo como el de apoyar a los estudiantes a lo largo de la vida, trabajar con ellos como co-creadores de entornos de aprendizaje y que actúan

como entrenadores, facilitadores, mentores y evaluadores. El alumnado, por su parte, debe internalizar la formación permanente como una actitud y ser consciente de que es condición necesaria para llegar a ser relevantes y capaces de responder a los cambios del entorno. Las universidades, las administraciones y las agencias de calidad deberán ser proactivas en el diseño de currículos que respondan a los nuevos nichos de trabajo y a los nuevos entornos. El reto que enfrentan es combinar la formación especializada, que responda a las necesidades de la sociedad, con una educación generalista y humanista que dé respuesta a la exigencia de formar ciudadanos libres y responsables: en lugar de transmitir sabiduría, crear la capacidad de generar sabiduría. Desde las universidades debemos trabajar en la implementación de estos cambios que, a nadie se le escapa, no son fáciles de conseguir. Porque no basta

que individualmente nos convenzamos de ello; esta convicción debe llegar también a los responsables institucionales y verse reflejada en cambios normativos. Cambios que aluden a la necesidad de implantar la posibilidad de currículos abiertos y a la configuración de nuestros títulos; esencialmente cerrada, circunscritos a nichos epistemológicos aislados sin apenas oportunidades para la permeabilidad entre disciplinas y sin oportunidad por tanto de abrirse a la tan reclamada



multidisciplinariedad.

Por otra parte, la enseñanza centrada en el alumnado requiere que la docencia sea concebida como una profesión en su mejor y más amplio sentido; el profesorado universitario debe vivir en la tensión permanente por actualizar su formación, que ha de desarrollarse con un alto nivel de autonomía y en un entorno colaborativo. Las universidades deben ser proactivas en la promoción de la formación continua alineada con esta concepción de la docencia, con la mejora de los aprendizajes de las personas implicadas en la acción docente (profesorado y personal de apoyo a la docencia) y con la adquisición de competencias digitales docentes.

Una palanca clave para este movimiento son los programas de apoyo a la innovación y la transferencia educativa y el despliegue de mecanismos de evaluación de la actividad docente del profesorado. Quienes se incorporen a la universidad como docentes deben hacerlo sabiendo que la docencia universitaria es parte esencial de su actividad >>>

>>> profesional y ser conscientes por tanto de la necesidad de desarrollar gradualmente su identidad profesional docente a través de la práctica y en relación continua con la institución, con los y las colegas y su entorno social. Además, y esto es algo que reviste una importancia capital, la buena actividad docente, evaluada institucionalmente, debe ser reconocida y contribuir a la promoción profesional; lejos por tanto de la situación actual, en la que la docencia está minusvalorada frente a los méritos investigadores.

DIGITALIZACIÓN E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La COVID-19 ha traído consigo la toma de conciencia sobre la necesidad de impulsar la digitalización de las universidades. Desde el Ministerio de Universidades llegan señales que mueven al optimismo en este sentido. Además de un apoyo expreso a la necesidad del cambio de modelo de enseñanza aprendizaje, ha manifestado la voluntad de impulsar la digitalización de la enseñanza. Se ha propuesto para ello el programa UniDigital, que pretende facilitar a las universidades los recursos que les permitan la modernización de sus infraestructuras. Dicho esto, hay que decir que no hay que perder de vista que los recursos están al servicio de la promoción de la innovación docente por la vía de la transformación digital en los centros. Está por ver el recorrido que de estas iniciativas y hasta qué punto el cambio que se propone se conseguirá; de momento la música suena bien.

Pero las palancas de cambios no pueden limitarse a las herramientas que hacen posible la digitalización y la automatización de los procesos; debe contar con un recurso cualitativamente diferente y de enorme potencial: la Inteligencia Artificial. La Inteligencia Artificial emerge como un recurso que hará posible mucho más que la mera automatización administrativa. Esta tecnología permitirá no sólo la automatización de los procesos sino también la asistencia a los estudiantes y al profesorado de forma rápida, ágil y segura: 24 horas al día, 7 días a la semana, los 365 días del año. Al eliminar muchas tareas mecánicas y tediosas el personal docente y administrativo podrá dedicarse a tareas creativas de mayor valor añadido para la docencia.

Pero, con ser importantes, estas prestaciones palidecen frente a la explotación de los datos en beneficio de las personas. La analítica de datos permitirá identificar necesidades, carencias, problemas, cambios y nuevas potencialidades. Mediante programas de análisis de datos, la utilización de paneles de control en tiempo real y módulos de análisis predictivo se podrán recopilar y actualizar los perfiles de los estudiantes que harán posible el diseño de programas mucho más eficientes de adaptación y personalización de la experiencia de aprendizaje. El profesorado y los responsables académicos, por su parte, podrán identificar patrones de déficits de aprendizaje, personalizar la atención al alumnado y optimizar su aprendizaje a través de orientaciones

sobre el nivel de conocimiento de los contenidos de los programas. Podremos entonces seguir la evolución de nuestros estudiantes, apoyar el talento y prevenir el fracaso; detectar precozmente las situaciones de riesgo y por tanto estar en condiciones de implementar soluciones y técnicas de aprendizaje. Como resultado de todo esto nuestras universidades serán más accesibles e inclusivas.

CONCLUSIÓN

Creo que, sin mucho riesgo a equivocarme, comparto con gran parte de la comunidad universitaria la convicción de que la vida en los campus universitarios no volverá a ser la misma después de lo vivido en los dos últimos cursos. El tsunami de la COVID-19 nos ha obligado a tomar conciencia de la necesidad urgente de abordar cambios, largamente demorados por cierto. La COVID-19 ha sido el catalizador de estos cambios, que se hubieran producido de otra forma y a un ritmo mucho más lento. Cambios que aluden a algo tan intangible pero tan relevante como nuestra concepción de la docencia y de las oportunidades que ofrece la tecnología. Como me decía un colega hace pocos días, ¿existe vida más allá de la clase magistral y el examen final!

¿Qué características debe tener nuestro sistema educativo para ser eficaz en un entorno donde el cambio es la única constante? Todo apunta a que los mejores ejemplos en este sentido son aquellos que seleccionan y educan cuidadosamente a su personal docente y les proporcionan un entorno para que trabajen conjuntamente. Un entorno que debe alentarlos a ser innovadores, a mejorar su propio desempeño y el de sus colegas y a perseguir su crecimiento profesional para alcanzar mejores prácticas. Cuando esto ocurre el resultado es una educación de mayor calidad y una mayor satisfacción profesional. Forma parte del ADN de la universidad retar lo establecido, amparada en la libertad de pensamiento, la investigación y la reflexión. Es esta actitud, motor de la innovación, que ha hecho posible que la universidad haya empujado los límites del conocimiento, la que puede y debe aplicarse a su propia evolución.

Para concluir, una mirada al horizonte. La universidad es una parte de la sociedad, comprometida con sus valores de sostenibilidad ambiental, económica y social, con su entorno social y con su vocación de servicio público. Frente a las crecientes distancias entre los que generan y poseen el conocimiento y el resto, razón de la creciente brecha de desigualdad, necesitamos pensar cómo cambiar para servir mejor al objetivo de crear una sociedad más justa. Asistimos a una transformación global, profunda y sistémica de la realidad, en la que la actualización de las metodologías docentes, de sus programas formativos; la digitalización y la incorporación de la Inteligencia Artificial son retos ineludibles que la universidad debe afrontar, asumiendo los riesgos que comporta pero desde la convicción de que es lo que debe hacerse para contribuir a una sociedad más justa. ■

Redes Sociales. Actividades difundidas en los últimos meses

María Mayán

INIBIC. Vocal Junta Directiva SEBBM. Cónsules, redes sociales y web.

Durante los últimos tres meses, la SEBBM ha organizado varias actividades que hemos difundido en las redes sociales. Los *Elevator Pitch*, organizados desde la Vocalía de Cónsules *Senior y Junior*, siguen siendo un éxito. Agradecemos a Berta L. Sánchez-Laorden y a Isabel Adrados Morán, del Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, la organización del webinar del 28 de mayo que está disponible en el canal de *YouTube* de la SEBBM, y a Pablo Huertas y Maikel Castellano Pozo, del CABIMER en Sevilla, la organización del *Elevator Pitch* del 25 de junio. También se han organizado cuatro webinars dentro de las actividades de los Grupos Científicos de la SEBBM, coordinados por Mar Orzáez. En la sección “Acércate a nuestros científicos” ya están disponibles los artículos y entrevistas de Jesús Díez Dapena (Universidad de Córdoba), sobre el metabolismo del nitrógeno y el carbono en cianobacterias marinas, y de Ernesto Arias Palomo (CIB Margarita Salas, CSIC), sobre la utilidad de la microscopía electrónica para estudiar la regulación de la transposición del ADN. En la sección “Mujeres y Ciencia” tenéis disponibles las entrevistas a María del Mar Orzáez y María Monsalve, vocales de la Junta Directiva de la SEBBM.

En estos meses hemos tenido la oportunidad de celebrar varios premios y proyectos concedidos a socias y socios de la SEBBM. Laura Herrero recibió la Ayuda de la Fundación Merck Salud y Xosé Bustelo el premio “Ramiro Carregal”. Además, los socios José Antonio Enríquez (CNIC, Madrid), Toni Gabaldón (BSC-CNS / IRB, Barcelona) y Miguel Ángel del Pozo (CNIC, Madrid) han sido nombrados miembros EMBO 2021.

No os olvidéis que el concurso “Pinacoteca de la Ciencia” sigue su curso para premiar a la mejor imagen científica del año. Todas las imágenes están disponibles en nuestra web y de cada año se seleccionan las doce imágenes que forman parte del calendario de la SEBBM. Además, en noviembre se concederá el primer Premio “Margarita Salas” a la mejor tesis doctoral. Una iniciativa que trata de destacar el trabajo de los socios y socias más jóvenes. En la web de la SEBBM y en las redes sociales publicaremos la resolución del premio e informaremos sobre la fecha y el lugar de la ceremonia de entrega.

Este artículo se escribió antes del 43 Congreso de la SEBBM, que por primera vez fue *online*. A pesar de ello, se ha mantenido la estructura y la mayoría de los eventos. No fue lo mismo, pero tuvo una importante acogida y ha sido sin duda un punto de encuentro para destacar el trabajo que realizan desde España y desde el extranjero nuestros socios y socias más jóvenes. En próximas informaciones daremos cuenta del congreso de SEBBM a través de las redes sociales.



1. Foto María del Mar Orzáez. Centro de Investigación Príncipe Felipe y Universidad de Valencia. Entrevista Mujer y Ciencia..
2. Webinar Elevator Pitch. 28 de mayo 2021.



CerTest. El nacimiento de una gran empresa biotecnológica

Carlos Gómez-Moreno Calera, socio SEBBM.

Uno de los objetivos de la universidad es proporcionar a la población la formación intelectual que, entre otras, le permita adquirir los conocimientos necesarios para el desarrollo de las diferentes actividades profesionales que la sociedad necesita. Significa que los egresados de la Universidad sean capaces de analizar los problemas de su campo de conocimiento así como diseñar las operaciones para conocer la situación de los diferentes componentes del sistema en estudio y diseñar procedimientos para resolverlos.

Algunos de los científicos recién formados en las universidades optan por seguir el camino de la investigación académica en centros públicos o también privados. El paso por la Universidad les ha despertado la curiosidad intelectual de indagar en los entresijos de la Ciencia. Pero otros egresados han adquirido en su periodo de formación habilidades que creen les pueden ser útiles para participar en actividades profesionales de interés productivo o comercial: asesoramiento y planificación, análisis, desarrollo, apoyo técnico, etc, y han decidido crear su propio estudio, oficina o empresa. Difícil y arriesgada tarea particularmente en nuestro país donde este concepto no ha existido en el pasado y donde la inmensa mayoría de nuestras empresas no han estado muy pendientes de contribuir a los desarrollos científicos. Pero esta tendencia se ha roto de manera tajante en los últimos años.

El desarrollo de la informática y las oportunidades que ha abierto para el desarrollo de multitud de métodos de cálculo, búsqueda de datos o comunicación ha hecho ver a esa población joven, bien formada, que ésta podría ser una oportunidad para encontrar trabajo bien remunerado. También la Bioquímica y la Biología Molecular han seguido este camino. Durante los últimos 50 años se ha avanzado de manera espectacular en esta área y se han desarrollado técnicas eficacísimas para el análisis o diseño de nuevos modelos de trabajo. La Biología ha mostrado que los mecanismos de reconocimiento y construcción de los sistemas biológicos son extraordinariamente específicos y que resultan muy útiles para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades humanas: un campo de tremendo potencial social y económico.

La sorprendente y rápida expansión de la pandemia Covid-19 en nuestra sociedad, una enfermedad desconocida, muy contagiosa y con secuelas muy preocupantes, ha puesto de manifiesto que las empresas "starting-up", con una alta base de investigación, pueden también surgir en España para hacerle frente. Nuestro país ha errado en muchos aspectos relativos a la previsión, estrategia para el tratamiento de la pandemia y disposición de equipos de protección. Pero es evidente que en el aspecto científico no ha sido así. Había desde el principio varios equipos trabajando en el desarrollo de vacunas y algunas empresas disponían, antes de que se desatara

la crisis, de equipos de diagnóstico para la detección del agente infeccioso utilizando las técnicas más avanzadas y eficaces.

Una de las más preparadas en este aspecto ha sido CerTest Biotec, una empresa establecida en Zaragoza. En el momento que estalló la pandemia, esta empresa disponía del kit de detección de coronavirus listo para su comercialización, solamente a falta del control positivo que permitiera probar el kit frente al virus de Covid-19. En cuanto se dispuso de muestras biológicas procedentes de Wuhan, donde se dió la primera noticia de la enfermedad, se comprobó su buena respuesta frente a él y el kit de CerTest Biotec pudo ponerse a la venta. El test se ofreció por parte de la empresa a los responsables del Gobierno para usarlo en las estrategias de protección frente a la pandemia. Así, la empresa se preparó para producir miles de tests diarios para su uso masivo entre la población no solo española sino, también, de todo el mundo. El que eso fuera así indica el nivel de desarrollo que la industria con base Biotecnológica ha alcanzado en los últimos años en España. Y, además, que ese desarrollo está fuertemente ligado a la interacción con la actividad investigadora de la Universidad, en este caso concreto, la de Zaragoza.

Hace más de 20 años el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza ya propició el nacimiento de otra empresa de este tipo: Zeu-Inmunotec, actualmente Zeu-lab, también instalada en Zaragoza que nació de la iniciativa de su fundador Pedro Razquin que, una vez finalizado su doctorado en la Universidad decidió abrirse camino profesional desarrollando técnicas inmunoquímicas para el análisis de productos alimenticios. Para ello pusieron a punto un test Elisa para determinar el origen de la leche destinada a la producción de queso de oveja (más cara) frente a la de vaca. El Departamento de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza firmó, en esos primeros momentos, un contrato con la empresa para la utilización de material o instalaciones propias de modo temporal. Introducirlo en el mercado fue difícil pero su eficacia convenció a los usuarios y se implantó con éxito. Luego vinieron otros tests y la empresa sigue caminando con fuerza. Esta era una prometedora muestra de la eficacia de la colaboración empresa-universidad.

Cinco años más tarde, en 2002, de esta primera colaboración nace CerTest Biotec de la unión de esfuerzos de Carlos Genzor y Óscar Landeta, procedentes ambos de otra empresa biotecnológica local. Carlos Genzor había realizado su tesis doctoral en nuestro Departamento bajo mi codirección y la de Javier Sancho. Yo me interesé desde el principio en participar en la naciente empresa como socio cuando hubiera una oportunidad. Pocos meses después, en 2004 hubo que recurrir a una ampliación de capital para llevar a cabo el desarrollo que la empresa necesitaba en ese momento. Así me pude incorporar al Consejo de Administración como

científico y profesor universitario. Al mismo tiempo entró Javier Garfella, otro científico con experiencia en la producción industrial de anticuerpos monoclonales. Esta ampliación de la empresa en puntos estratégicos de su estructura permitió abordar retos para el desarrollo de líneas de trabajo nuevas y de gran contenido técnico como fue la ampliación de las instalaciones, construcción de una Sala Limpia y producción de los anticuerpos necesarios que permitieran no depender de otros suministradores comerciales que, en cualquier momento, podrían estrangular la producción de los sistemas de detección de patógenos. También permitió el desarrollo de lo que se denomina de manera general técnicas de Biología Molecular, que en realidad consistían en el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR en inglés) en tiempo real para la detección cuantitativa del antígeno correspondiente.

CerTest ha sido y es, pues, el resultado de la colaboración de un serie de personas e instituciones de distinta procedencia y experiencia profesional aprovechando el hecho de que todos ellos han creído en la posibilidad de dar un salto en el vacío e intentar ofrecer productos de alto valor tecnológico en el área de la biotecnología. Por un lado, están los jóvenes emprendedores que aportan el arrojo y esfuerzo para lograrlo, a pesar de su escasa experiencia propia en muchos de los aspectos necesarios para construir la nueva empresa. Se cuenta con personas que se mueven con confianza en el mundo de los productos y las técnicas de Biotecnología y sus interesantes aplicaciones en el campo de la salud humana. También se cuenta con personas que conocen las fuentes donde se consiguen fondos para llevar a cabo la investigación científica, tanto básica, procedente de organismos públicos regionales, nacionales o europeos, como de desarrollo industrial. Y se ha contado con las inversiones económicas procedentes de los propios promotores del proyecto, así como de inversores privados que han tenido experiencias profesionales en la actividad comercial de otras empresas en el campo de la Biofarma y que tienen la convicción de que CerTest tenía un buen proyecto empresarial en un área prometedora y que podría rendir importantes éxitos económicos en el futuro próximo. Todos nos

hemos sorprendido, arriesgado y trabajado duro para conseguir los productos adecuados para salir al mercado. También, para adaptarnos a la inesperada situación que supone la súbita demanda del producto, que ha sido cientos de veces superior al esperado, debido a la aparición de una pandemia de escala mundial que afecta a aspectos tan importantes de nuestras vidas como es nuestra salud e, incluso, a nuestra propia vida.

Participar en el lanzamiento y desarrollo de la empresa CerTest Biotec, que ha alcanzado un volumen de ventas de 173 millones de euros, donde trabajan actualmente 225 empleados de los cuales más del 13% son doctores y exporta a 130 países, supone para todos nosotros, promotores, socios, estudiantes de nuestra licenciatura de Bioquímica o grado de Biotecnología, investigadores o profesores de instituciones públicas, o, incluso, ciudadanos de nuestra región o país, una enorme satisfacción profesional, económica, social y, sobre todo vital, al haber podido contribuir a dicho éxito.

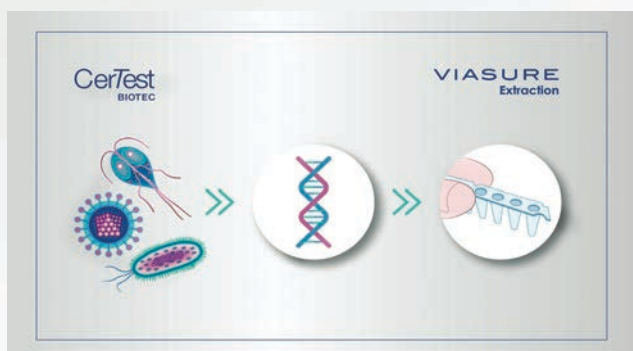
El futuro queda abierto a mayores avances de ayuda en la lucha frente a la Covid-19 por parte de la empresa. Para la construcción del kit de PCR, CerTest ha adquirido experiencia en la manipulación de ARN mensajero, que ha sido la auténtica revolución que han ofrecido las nuevas vacunas. Además, su empleo ha demostrado su seguridad sanitaria y su eficacia. La empresa CerTest ha planteado ya al ministro de Ciencia y Tecnología la inversión de 100 millones de euros para iniciar el proyecto de desarrollo de una nueva vacuna utilizando la nueva tecnología. Evidentemente su salida al mercado irá unida a la colaboración con una empresa de suficiente capacidad financiera para llevar a cabo los consiguientes ensayos clínicos.

En definitiva, el nacimiento y desarrollo de la empresa CerTest Biotec es una prueba evidente de los frutos que la inversión en investigación científica en nuestro país puede dar en el campo de la sanidad, aumento de la riqueza y en la oferta de interesantes puestos de trabajo a nuestros jóvenes bien formados que no tendrán que emigrar a otros países a ofrecer su conocimiento y esfuerzos.



Extracción rápida, una herramienta para simplificar el diagnóstico molecular

María Martínez-Santolaria. CerTest Biotec, S.L.



“Con los avances en la biología molecular se han desarrollado múltiples equipos que realizan la extracción de los ácidos nucleicos de forma totalmente automatizada en un corto periodo de tiempo”

El uso de técnicas basadas en la biología molecular para el diagnóstico de enfermedades infecciosas ha crecido de forma muy notable en los últimos años. Estas técnicas permiten establecer el diagnóstico de forma mucho más precoz y fiable, a la vez que permiten la monitorización de la enfermedad, establecer su pronóstico y aumentar la supervivencia.

El diagnóstico molecular requiere de un paso previo de extracción de los ácidos nucleicos desde la muestra del paciente. La elección del método de extracción más adecuado es crucial y hay que considerar los requisitos técnicos, la eficiencia en el tiempo, la efectividad en el coste y el material genético de los especímenes que se van a extraer.

Existen distintos métodos de extracción de ácidos nucleicos comúnmente extendidos en el diagnóstico clínico, desde manuales hasta automáticos. Todos ellos se caracterizan por la lisis celular, la inactivación de las enzimas nucleasas celulares y la separación de los ácidos nucleicos de los demás restos celulares. Además, algunos de ellos constan de etapas de lavado para purificar todavía más el producto obtenido.

De los procedimientos manuales destacan los basados en la adsorción del ácido nucleico en columnas de sílice con su posterior elución. Este sistema consta de numerosas etapas que, como no han sido automatizadas, no sólo ralentizan el proceso y por tanto el diagnóstico, sino que implican mucha manipulación por parte del usuario para su correcta ejecución.

Con los avances en la biología molecular se han desarrollado múltiples equipos que realizan la extracción de los ácidos nucleicos de forma totalmente automatizada en un corto periodo de tiempo, lo cual, en un principio, supone una gran ventaja en este primer paso del proceso.

No obstante, la preparación inicial requerida implica la intervención de personal y la inversión de un tiempo casi igual o incluso superior a lo que el equipo tarda en obtener el ácido nucleico. Además, requieren de bastante espacio para instalar las plataformas, usan materiales y reactivos específicos no intercambiables que pueden sufrir rupturas de stock, y son económicamente costosos, lo que limita su acceso a centros sanitarios con menos recursos.

Para poder ofrecer a los usuarios finales nuevas opciones que mejoren los procedimientos empleados hoy en día, sin disminuir la calidad del ácido nucleico, CerTest Biotec está desarrollando un método alternativo de extracción de los ácidos nucleicos.

Este procedimiento no es una extracción al uso. Mientras que las extracciones convencionales constan de numerosas etapas, las “extracciones rápidas” se centran en la lisis de los patógenos y la liberación de los ácidos nucleicos. De hecho, su principal objetivo es simplificar el proceso lo máximo posible manteniendo su compatibilidad con las técnicas moleculares. Para conseguirlo, se utiliza una combinación de tratamientos químicos, térmicos e incluso mecánicos. La muestra clínica se combina con una mezcla de reactivos químicos (proteasas, inhibidores de RNasas/DNasas, detergentes, quelantes, soluciones tampón, etc.) y se somete a un tratamiento térmico. Finalmente, el producto se emplea directamente en las técnicas moleculares.

Conseguir un buen producto de “extracción rápida” requiere, especialmente, evitar la degradación de los ácidos nucleicos, mantener la eficiencia de la técnica diagnóstica y lograr que sea lo más universal posible. Para ello, uno de los puntos clave en la investigación son los compuestos que eliminan o captan inhibidores, y la incorporación de potenciadores que puedan mejorar la eficiencia de la técnica diagnóstica. De esa forma, el producto es más flexible y puede ser utilizado en distintas matrices con diferentes composiciones. Otro aspecto importante es encontrar reactivos que permitan estabilizar el RNA. En los métodos de extracción tradicionales se utilizan las denominadas sales de guanidinio, que son agentes caotrópicos que degradan eficazmente las RNasas y DNasas. Sin embargo, las concentraciones que se necesitan hacen que su uso no sea compatible directamente con las técnicas moleculares empleadas, y se requiera, al igual que ocurre con otros inhibidores, de las etapas de lavado para eliminarlas. Todo ello, aumenta el número de etapas en los protocolos y el tiempo necesario para aislar los ácidos nucleicos.

Así, la investigación de compuestos alternativos a los tradicionales en estos métodos de “extracción rápida” nos permite simplificar las etapas de aislamiento, manteniendo su compatibilidad con las técnicas moleculares, y reduciendo la manipulación, los reactivos utilizados y el tiempo empleado. Con todo ello, CerTest Biotec quiere conseguir, y ofrecer al sistema sanitario, un procedimiento de aislamiento de ácidos nucleicos rápido, sencillo, seguro, económico y eficiente.

Mariano Esteban Rodríguez y Javier Arroyo Nombela, premios “Admirables” en Investigación y Farmacia

El pasado día 25 de mayo, bajo el patrocinio de Diario Médico y Correo Farmacéutico y con la colaboración de Bidaforma, Gilead y Pfizer, se celebró en Madrid la I edición de los “Premios Admirables”, unos galardones que distinguen el papel esencial de los sanitarios en la labor que realizan, desde sus distintos ámbitos de trabajo, para hacer frente al coronavirus.

El Excmo. Sr. Mariano Esteban, director del Laboratorio de Poxvirus y Vacunas del Departamento de Biología Celular y Molecular del Centro Nacio-



nal de Biotecnología-CSIC (Madrid), en la categoría de Investigación y el Ilmo. Sr. Javier Arroyo, catedrático de Microbiología en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y director del Centro de Genómica y Proteómica de esta misma Universidad.

El evento contó con la presencia de la ministra de Sanidad, Carolina Darias; el consejero de Sanidad en funciones de la Comunidad de Madrid, Enrique Ruiz Escudero y la vicepresidenta segunda del Congreso de los Diputados, Ana Pastor, entre otras personalidades.

El curso “¿Y tú? Yo, Bioquímica” ha celebrado los 25 años de existencia

Durante el curso 1996-97, el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona (UB) en colaboración con la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) diseñamos un curso de una semana de duración, a finales del mes de junio, para construir puentes de unión entre el bachillerato y la universidad con el tema de la Bioquímica de fondo. Cabe recordar que, en aquel milenio, la bioquímica era una carrera de segundo ciclo.

Durante dicha semana, el alumnado hace una inmersión en la Bioquímica a través de conferencias abiertas a preguntas y, unas sesiones de laboratorio en las que se promueve el pensamiento científico y se anima a los estudiantes a observar e interpretar los experimentos realizados.



“¿Y tú? Yo, Bioquímica” fue y continua siendo una forma muy innovadora de acercar el mundo de la Bioquímica y la Biología Molecular y Celular a nuestros jóvenes estudiantes que, dentro de pocos años sin duda alguna, han de ser el futuro de nuestra ciencia. La mayoría de los participantes valoran el curso de forma muy positiva y, al mismo tiempo, como una experiencia muy importante para su formación como científicos.

El año pasado, pese a la pandemia del COVID-19, conseguimos realizar el curso en el mes de septiembre y este

verano hemos realizado por vigésima quinta vez dicho curso. Su celebración ha tenido lugar en el Paraninfo de la Universidad de Barcelona con la presencia de las autoridades académicas, entre ellas el representante de nuestra SEBBM.

Coloquios SEBBM-Fundación Ramón Areces

Fruto de la colaboración entre la SEBBM y la Fundación Ramón Areces se celebró el pasado 3 de junio de 2021 la primera “Conversación” online titulada “El futuro sin límite de las aplicaciones del ARN. Vacunas y tratamiento de enfermedades”, moderada por el Dr. Enrique Viguera Mínguez,

profesor titular en el Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología de la Universidad de Málaga, y vocal de la Junta Directiva de la SEBBM. En el coloquio intervinieron la Dra. Lourdes Ruiz Desviat, profesora titular en la Universidad Autónoma de Madrid y directora del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (UAM-CSIC), y la Dra. María de la Fuente Freire, miembro de la Unidad de Nano-Onco-logía y Terapéutica Traslacional en el Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS) del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compos-



tela (CHUS). La Conversación giró sobre las vacunas anti-Covid-19, el acortamiento de los plazos para introducir un medicamento en el mercado debido a la pandemia, si el desarrollo de la tecnología basada en mARN supone un punto de inflexión y el desarrollo de tratamientos.

El segundo coloquio online, “Medicina personalizada, el futuro: de la idea al producto”, tendrá lugar el próximo 23 de septiembre y será moderado por la Dra. María Monsalve, científica titular en el Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM) y vocal de la Junta Directiva de la SEBBM. Las Conversaciones están disponibles en el canal YouTube de la Fundación Ramón Areces.

<https://www.fundacionareces.es/fundacionareces/es/actividades/el-futuro-sin-limite-de-las-aplicaciones-del-arn-vacunas-y-tratamiento-de-enfermedades.html>

Eduardo Batlle Gómez, galardonado con el Premio en Investigación Médica de la Fundación Rey Jaime I

Eduardo Batlle, (Barcelona, 1970), es profesor de Investigación del ICREA; director del programa de Ciencia del Cáncer, IRB. Instituto de Investigación Biomédica

Eduard Batlle obtuvo su licenciatura en Biología y el doctorado en Biología Molecular por la Universidad de Barcelona. Realizó una estancia posdoctoral con el profesor Hans Clevers (Utrecht, NL) tras una breve colaboración con Miguel Beato en Marburgo (Alemania). En 2004 se unió al Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) como Profesor de ICREA y director del Programa de Ciencia del Cáncer. Su investigación explora la conexión entre la biología de las células madre del colon y el cáncer colorrectal (CCR), y los mecanismos implicados en la metástasis y la inmunoevasión de los tumores.



¡Hazte socio de la SEBBM y disfruta de todas sus ventajas!



La Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), cuya fundación data de 1963, cuenta actualmente con más de 3.000 socios y constituye la principal agrupación científica que coordina en nuestro país la actividad relacionada con el extenso campo de la Bioquímica y Biología Molecular.

Al hacerte socio de la SEBBM, tendrás derecho a:



- Recibir la revista de la SEBBM (cuatro números/año).
- Optar a becas y subvenciones.
- Inscripción reducida al congreso internacional de la Sociedad.
- Ayuda para la financiación de cursos.

Cuotas

Socio Adherido¹:

35 €/año

Socio Ordinario²:

65 €/año

¹ La Sociedad establece la categoría de Socio Adherido para permitir el acceso a la misma de todo aquel cuyo trabajo o interés personal esté relacionado con el desarrollo de la Bioquímica y Biología Molecular en España. Los Socios Adheridos están informados de todas las actividades de la Sociedad y pueden asistir a todas las sesiones de la misma, pero no tienen derecho a voto.

² Podrán ser Socios Ordinarios los científicos que hayan publicado investigaciones originales, registrado patentes o realizado otras contribuciones importantes en el campo de la Bioquímica y Biología Molecular. Las propuestas deberán realizarse en el formato facilitado por la Sociedad, con justificación explícita de méritos, y se enviarán, en los plazos que se establezcan, al Secretario de la Sociedad, quién les dará trámite.

¡Hazte SEBBM-Estudiante... de forma gratuita!

La Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) ha creado la figura de "SEBBM-Estudiante", con el objetivo de fomentar la participación en nuestras actividades de estudiantes de Grado en las áreas de conocimiento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Biomedicina, Farmacia, Biotecnología, Tecnología de los alimentos, y disciplinas afines.

Al convertirte en SEBBM-Estudiante podrás disfrutar de las siguientes ventajas de forma gratuita:

- Recibirás por correo electrónico la Revista SEBBM digital, publicación trimestral de divulgación y actualidad científica.
- Podrás conocer de primera mano y participar en actividades de la SEBBM.
- Tendrás información específica sobre convocatorias de becas y ayudas, opciones de posgrado y ofertas de trabajo en el campo de la biomedicina y la biotecnología.

¡Regístrate sin cargo y difunde las ventajas de ser SEBBM-estudiante entre tus compañeros y compañeras!

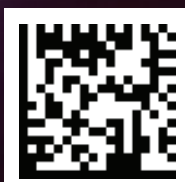
¡Nuevo!

Inmunoensayos Lumit™ Rápidos y Sin Lavados

Una alternativa a los ensayos ELISA

- Utiliza protocolos sencillos, del tipo añadir-mezclar-medir, para detectar una variedad de analitos en 0,5–2h
- Obtén una alta sensibilidad y rango dinámico, utilizando únicamente un luminómetro de placa, sin necesidad de otros instrumentos especializados
- Explora nuestro portfolio de ensayos puestos a punto para detectar citoquinas, activación de vías de señalización, reguladores metabólicos y más
- O bien construye tu propio inmunoensayo Lumit™ para detectar tu analito favorito

promega.com/LumitImmunoassays



AF9GE891 1120GE891

© 2020, Promega Corporation. All Rights Reserved.
60676090. Part #GE891-ES.