CIENCIA, CATÁLISE E VIDA

RESUMO

1. **PREFACIO E AGRADECEMENTOS**

2. **LA CIENCIA, UN PILAR FUNDAMENTAL PARA EL PROGRESO Y EL BIENESTAR SOCIAL**

3. **CATÁLISIS Y VIDA**

   3.1 METABOLISMO, ENZIMAS Y METALOENZIMAS

   3.2 CATALIZADORES METÁLICOS

   3.3 CATALISIS ARTIFICIAL EN MEDIOS BIOLOGICOS Y CELULAS VIVAS

4. **CIENCIA Y UNIVERSIDADES**

RESUMO

Nun discurso a estudantes da Universidade de Lille impartido en 1854, *Louis Pasteur* dicía, "*Non comparto a opinión destas mentes estreitas que desdeñan todo o que nas ciencias non ten unha aplicación inmediata*." A frase é bastante rechamante, tendo en conta que vén de alguén que fixo contribucións de enorme utilidade inmediata para á sociedade. Pero con esa afirmación, *Pasteur* quería subliñar que o obxectivo fundamental da investigación científica debe ser a creación de **novo coñecemento**, incluso por encima das propias aplicacións.

A investigación dirixida a resolver problemas socioeconómicos urxentes ou circunstanciais é moi importante e necesaria, pero non pode facerse ó prezo de reducir o esforzo en **ciencia básica**, que é a que, a medio prazo, soe xerar resultados cun impacto mais transformador para as nosas vidas.

A **Química** está chea de exemplos que demostran como as investigacións ligadas á curiosidade e ao simple interese por expandir a fronteira do coñecemento, teñen unha influencia decisiva sobre o noso benestar. É o caso do achado da penicilina, que inaugurou a era dos antibióticos, ou dos primeiros métodos moleculares de fragmentación de ADN descubertos na década dos 60, que logo permitirían os avances na secuenciación xenética e, a larga, o xurdimento da medicina personalizada.

Unha das areas da Química onde se teñen producido mais avances de tipo fundamental é no desenvolvemento de **catalizadores**; substancias que, como ós **encimas**, favorecen determinadas transformacións químicas, sen esgotarse no proceso. Cabe recordar que os encimas son as biomoléculas responsables de promover as reaccións químicas que acontecen dentro das nosas células.

Algúns destes **catalizadores "non naturais"** teñen tido unha repercusión moi directa no noso progreso e benestar, posibilitando, por exemplo, a preparación de medicamentos ou fertilizantes agrícolas, ou a creación de novos materiais e tecnoloxías, entre outras moitas cousas.

Hai uns anos, no noso grupo de investigación, preguntámonos sobre se algún destes catalizadores artificiais podería funcionar no mesmo lugar onde actúan os encimas: dentro das células e organismos vivos. Motivados pola curiosidade e o desexo de explorar esta **interface entre catálise artificial e vida**, fomos quen de descubrir que certos catalizadores metálicos -de paladio, de rutenio e algúns outros- conseguen promover reaccións químicas programadas no interior das células vivas. A pesares de que estes descubrimentos están aínda na súa infancia, e deben enmarcarse no eido da ciencia fundamental, é ben posible que poidan ter aplicacións en biomedicina, especialmente de cara ó desenvolvemento de novas terapias baseadas na activación selectiva de **fármacos**.

PREFACIO e AGRADECEMENTOS

Excmo Sr Reitor da USC, Excmo Sr Vicerreitor de investigación e transferencia da Universidade de Coruña, Sra Directora de Gain, Sr. Comandante Direcor da Escuela Naval Militar, Señor Presidente da Real Academia Galega das Ciencias, querida alcaldesa, autoridades, señoras e señores académicos, queridos amigos, querida familia. Boas tardes.

Como moitos de vós sabedes, tiven a sorte de nacer e medrar nunha pequena pero agraciada vila da Provincia de Ourense, chamada **Allariz**. Isto foi xa fai uns anos. Daquelas, Allariz era unha vila apracible e serena, ancorada no soño longo da historia, pero plena de emoción e carácter. Cada día no pobo era unha aventura chea de sorpresas e intrigas, e unha oportunidade para crear e descubrir: a manufactura dun cebo caseiro para pescar troitas, unha incursión arqueolóxica nos restos do castelo para desenterrar espadas medievais que, obviamente, estaban só na nosa imaxinación, ou o deseño de novos aparellos revolucionarios coa axuda do zapateiro ou do carpinteiro, eran actividades apaixonantes que nos enchían de felicidade.

A combinación única de historia, natureza e arte que había no Pobo, proporcionaba un ambiente ideal para darlle soltar á imaxinación e desenvolver á curiosidade. Agora, coa perspectiva do tempo, decátome de que eses anos de infancia e xuventude foron fundamentais para moldear un espírito curioso e inquedo, determinante para que máis tarde me dedicara a aventura da ciencia e da investigación.

O camiño ata hoxe non foi sinxelo. Non solo para min, senón para moitos colegas da miña xeración que tamén apostaron por unha carreira científica e académica. A viaxe estivo chea de atrancos pero aquí estamos, nun acto de celebración da ciencia no que nunca pensei que podería ser protagonista. Tende a seguridade de que para min representa unha enorme honra ingresar na **Academia**. Non teño palabras para agradecervos que me teñades elixido para pertencer a esta prestixiosa institución.

Quero darlle as grazas ao seu presidente, *Juan Lema*, sempre atento e agarimoso comigo. Tamén quero felicitalo por ter propiciado un novo impulso á Academia. Por suposto, parabéns a tódolos académicos por contribuír dende os vosos eidos a reforzar este impulso. Grazas moi especiais ao *Prof. Franco Fernández*, que seica andou detrás da miña candidatura, i e quen será responsable de dar resposta a este discurso.

Tende por seguro que levarei con enorme orgullo e responsabilidade a condición de académico. Tratarei de aportar o meu gran de area para prestixiar a institución e dende ela contribuír a impulsar a ciencia, a investigación, e o progreso social, económico e tecnolóxico na nosa terra.

Real ACADEMIA GALEGA das CIENCIAS. As tres ultimas palabras que definen a institución tocan moi de preto aspectos fundamentais que teñen guiado a miña traxectoria vital.

ACADEMIA... Que palabra tan fermosa!. Poderiamos identificala con esa especie de templo do saber dedicado a preservar, enriquecer e transmitir a ciencia e a cultura. Así xa a concibía Platón catro séculos antes de Cristo. Moi probablemente, o meu especial afecto por este termo tamén ter que ver coa infancia, pois alá pola década dos 70 o meu pai, que era un mestre moi vocacional, fundou, xunto con outros colegas, unha escola de ensinanza no Pobo que era coñecida como "a Academia". Esta Academia, de forma completamente altruísta, permitiu educar a máis dunha xeración de alaricanos nunha época en que as posibilidades de recibir unha boa formación eran moi limitadas.

Sigo admirando o labor destes mestres de antes. Mestres que consideraban que ensinar non era tanto encher de contidos, senón máis ben acender chamas e espertar a motivación do alumnado. O meu pai adoitaba decir que o que máis lle satisfacía era ver que como os alumnos ían ganando en confianza, i eran quen de pensar e aprender por si mesmos.

Xa Einstein dicía que o valor da auténtica educación non está en aprender moitos contidos, senón en adestrar a mente para pensar.

A seguinte palabra que define a institución é "GALEGA". Non teño necesidade de xurar que o amor por Galicia ten sido e segue sendo o "leitmotiv" de moitas das miñas actividades. Traballar para tentar situar a Galicia na *champions* da ciencia é unha aspiración á que moitos non queremos renunciar, e representa unha motivación continua para seguir loitando.

Por último a palabra "CIENCIA". Supoño que a maioría dos que estades aquí xa sodes o que poderiamos chamar "crentes" e, polo tanto, plenamente conscientes da enorme relevancia que ten a ciencia para o progreso da sociedade. En todo caso, ao longo deste discurso de ingreso, farei un pouco máis de énfase neste tema.

Supoño que se me tedes ofertado esta invitación para ingresar na Academia é porque considerastes que nalgún momento puiden facer algunha contribución relevante á ciencia galega e española. Se isto foi así, débese, fundamentalmente, a terme rodeado dun equipo excepcional de estudantes, discípulos e colaboradores. Xa son uns cantos. Dos máis de 100 discípulos formados no grupo, moitos son agora lideres académicos ou industriais, algo que me enche de orgullo e de satisfacción.

Aqui temos unha foto recente coa xente do grupo con motivo da celebración do X aniversario do CiQUS, onde nos acompañou o premio Nobel de 2021 David MacMillan. Non todo vai ser festa, e tamén facemos outro tipo de actividades de un perfil mais saudable, aventuras de tipo deportivo, como podedes comprobar.

Estoulle tremendamente agradecido a todos os meus estudantes, e moi especialmente aos que decidiron vir comigo nos meus inicios, alá polo final dos noventa, para traballar en proxectos arriscados, en campos científicos pouco establecidos -como era o da **Química Biolóxica-**, e dispoñendo de infraestruturas moi limitadas. Con moitos deles aínda sigo colaborando, como é caso de Eugenio, Fernando, Moisés, e María agora. Gracias tamén a Adrian, por todo o seu traballo na xestión do grupo.

Tamén quero expresar o meu agradecemento a tódolos profesores que contribuíron a miña formación, incluíndo os supervisores da tese -Profesores *Castedo* e *Mouriño*-, ou os do postdoct, Profesores *Wender* e *Verdine*.

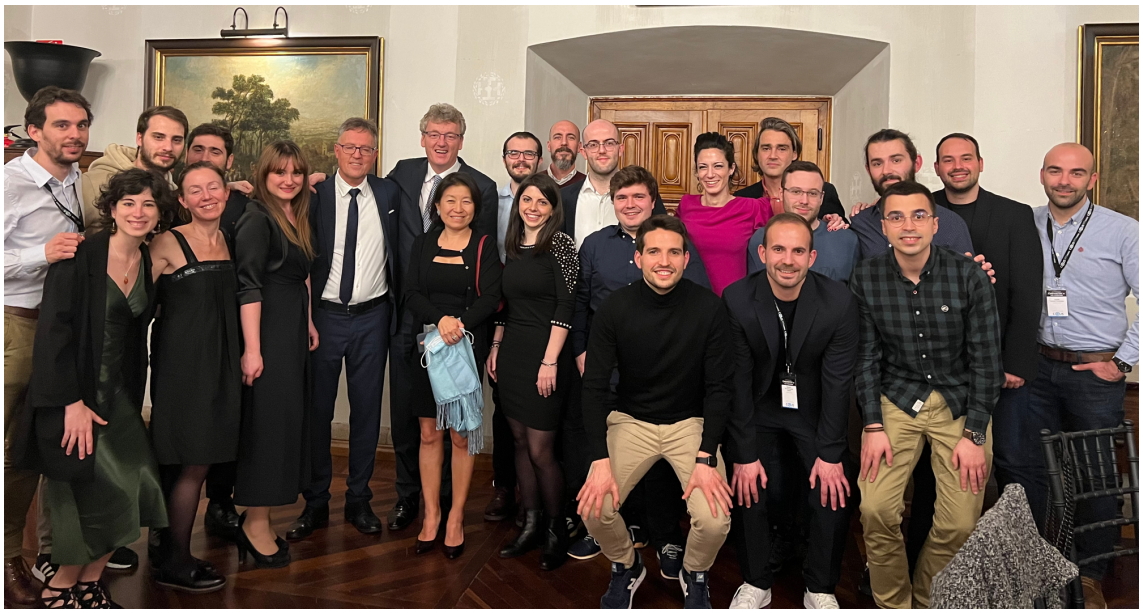

Figura 1. Foto do grupo de investigación nunha celebración co premio Nobel de 2021 *David MacMillan* co motivo do décimo aniversario do CiQUS.

Cando moitas veces nos preguntan sobre cal é a aplicación mais importante do noso traballo de investigación, e sobre cales son as nosas aportacións prácticas á sociedade, eu adoito contestar que a miña mellor aportación son as **persoas**. Cando os nosos estudantes desenvolven unha tese doutoral o un postdoutorado, adquiren competencias e habilidades excepcionais que van moito mais alá da propia preparación técnica. Convértense no que eu veño a chamar "resolvedores de problemas", **persoas con solvencia e iniciativa, e perfectamente preparados para liderar o futuro.**

En 2013, nunha rolda de prensa con motivo da entrega do premio Principe de Asturias, o director do Instituto Max Plank de Alemania, *Peter Gruss*, facía unha reflexión interesante sobre a rendibilidade da actividade investigadora. Como ben sabedes, o Instituto Tecnolóxico de Massachussets -o famoso MIT- é unha das

institucións do mundo con máis patentes licenciadas e con maior actividade en transferencia de tecnoloxía. Pois ben, *Peter Gruss* comentaba que se ún toma como referencia os últimos 30 anos, os ingresos por licenzas no MIT resultarían nuns 1800 millóns de dolares, cantidade nada desprezable. Pero se analizamos o valor xerado polas actividades dos investigadores graduados na institución no mesmo período, o resultado en termos macroeconómicos computaría, nada máis e nada menos, como o PIB da 17 economía do mundo. Este dato obxectivo confirma que á larga, o que proporciona maior rendibilidade socioeconómica, son as persoas, é o capital humano.

A ciencia é fundamental para crear tecnoloxía e para propoñer solucións os problemas. Pero moi probablemente, o valor máis importante da actividade científica e investigadora **é a formación de persoas con capacidade, liderado, paixón, e iniciativa.**

Neste contexto, cando a *Daniel Zaijfman*, ex-director do instituto Weizmann en Israel, lle preguntaban sobre cal seria a próxima revolución científica, él respondía que esa non era a pregunta axeitada. O que habería que preguntarse é: Quen vai liderar a próxima revolución científica?

E el mesmo propoñía a resposta: esta revolución estará impulsada por científicos que teñen unha visión multidisciplinar da ciencia, poden asumir riscos, dispoñen de infraestrutura axeitada e **teñen liberdade para pensar**.

Non podo acabar esta sección introdutoria sen pararme nalgún agradecemento adicional. Primeiro a todo o equipo do **CIQUS**, pero sobre todo á directora adxunta *Dolores Pérez-Meirás*, sen a cal o centro non tería saído adiante. Dolores é un exemplo único de dedicación incansable e desinteresada, intelixencia, mesura e responsabilidade.

Grazas ao seu traballo, ao de tódolos membros do centro, i o apoio da secretaria xeral de Universidades e por suposto da Universidade de Santiago, temos convertido o CiQUS nunha referencia internacional no ámbito da Química e nun modelo que están a imitar outros centros universitarios. Un modelo que se basea en pilares moi simples: seleccionar investigadores apaixonados e motivados, crear e propiciar ambientes de traballo e dinámicas competitivas, e prestar os apoios técnicos e de xestión precisos para que os investigadores poidan dedicar o seu tempo a iso, a investigar.

Nestes momentos no centro non só temos progresado de forma explosiva no noso impacto científico, formativo, económico e social, senón que tamén estamos sendo quen de producir **líderes e mentores** que son e serán referentes para ás próximas xeracións de galegos interesados nas ciencias moleculares. **Ambiente e referentes: unha combinación máxica para asegurar o mellor dos futuros.**

Figura 2. Foto do CiQUS con parte do seu persoal.

Deixo para o final os agradecementos do ámbito máis intimo e persoal. Inevitablemente, como todos sabemos, as esixencias de dedicación asociadas á actividade investigadora xeran danos colaterais que fundamentalmente afectan á familia. En todo caso a miña muller, Belén, os meus fillos e a miña nai-ata que faleceu hai pouco-, foron quen de aturar estoicamente as miñas ausencias físicas e mentais, e souberon perdoar os tempos roubados. Eles saben ben que sempre tratei de buscar un equilibrio entre as miñas obrigas profesionais e a vida familiar. Aínda que non estou certo de telo conseguido.

2. LA CIENCIA, UN PILAR FUNDAMENTAL PARA EL PROGRESO Y EL BIENESTAR SOCIAL

Era septiembre del año 1966, y el microbiólogo americano *Thomas Brock* y su estudiante *Hudson Freeze*, asombrados por los colores de los manantiales termales del Parque de Yellow Stone en Estados Unidos, no pudieron resistir la tentación de averiguar si aquel color se debía a algún microorganismo que era capaz de vivir a tan altas temperaturas. Por ello, recogieron muestras de una de las fuentes del parque y sembraron placas de cultivo. Asombrados, observaron que en algunas placas crecia una bacteria que permanecía viva incluso a 80 grados, y que bautizaron con el nombre de *Thermus aquaticus*.

Figura 3. Fuentes termales en Yellow Stone (USA)

Unos años después, en 1976, el grupo de *Chien* y *Trela* de la Universidad de Cincinnati, fue capaz de aislar y purificar un enzima presente en dicha bacteria, y que era fundamental para su supervivencia; se trataba de una ADN polimerasa, y 10) la denominaron ***taq polimerasa***. Este es el enzima responsable de la replicación del ADN de la bacteria. Lo sorprendente, es que fuera capaz actuar a altas temperaturas (75-80ºC).

En un ámbito completamente distinto, y ya a principio de los 80, el *Dr. Kary Mullis* se encontraba trabajando en la empresa CETUS en California, cuando en un momento Eureka, tuvo una brillante idea sobre cómo realizar copias de ADN, in vitro, sin necesidad de una bacteria. La idea se basaba en usar cadenas cortas de que delimitaban la sección del ADN a amplificar, que llamó cebadores, y una ADN polimerasa, enzima encargada de la amplificación. Para que este proceso pudiera hacerse de forma repetitiva era necesario separar en cada ciclo de replicación las dos hebras del ADN, para lo cual había que aplicar calor. Desafortunadamente, este calentamiento desactivaba el enzima, la ADN polimerasa, con lo que había que añadir una porción fresca de dicho enzima en cada ciclo, lo cual hacía inviable la tecnología.

Pero unos pocos años después, *Mullis* y otros colegas de la misma empresa se acordaron del enzima descubierto en la bacteria de YellowStone, la famosa *Taq polimerasa* que comenté anteriormente, la que era capaz de funcionar a altas temperaturas. Y efectivamente, descubrieron que usando este enzima, ya no había que añadirlo en cada ciclo, y por tanto la "fotocopiadora" del ADN ya podía funcionar de una forma muchísimo más simple y eficiente.

El resultado se publicó en la revista Science en 1988,[1] y la técnica, como ya mucho habéis anticipado, se le llamó **PCR**, reacción en cadena de la polimerasa. El resto es historia.

Dudo que haya alguien en la sociedad civil que no sea capaz de identificar esas tres letras, **PCR**.

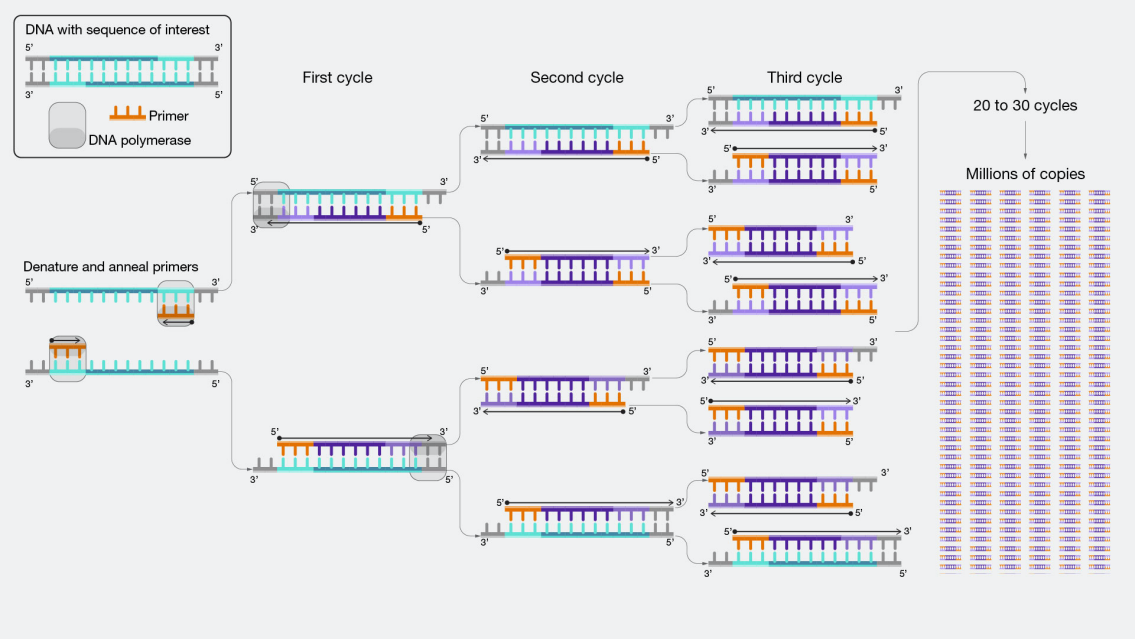

Figura 4. Diagrama esquemático de la multiplicación de ADN mediante PCR.

Como podéis imaginar, cuando el Dr. *Brock* decidió estudiar los manantiales termales de Yellowstone no estaba pensando en descubrir la PCR, ni por supuesto en un método para detectar virus. **Solo pretendía buscar los límites de la naturaleza**, saber si había vida en las fuentes de Yellow Stone.

Brock sigue vivo, tiene más de 90 años y es profesor emérito de la Universidad de Wisconsin-Madison, y hace unos meses afirmó que jamás hubiera imaginado que su descubrimiento pudiera tener alguna utilidad. **Hoy podemos afirmar que su curiosidad ha salvado millones de vidas.**

Por cierto, el **COVID** ha sido y sigue siendo una desgracia, pero de alguna forma sirvió para poner a los científicos en el escaparate. Toda la sociedad miraba a la ciencia y la tecnología, y esperaba soluciones. Y la ciencia las ha dado, y en un tiempo record; una lección impresionante. Ahora que la pandemia parece estar en horas más bajas (con todas las cautelas), me temo que la ciencia ha pasado a un

[1] R. K. Saiki, D. H. Gelfand, S. Stoffel, S. J. Scharf, R. Higuchi, G. T. Horn, K. B. Mullis, H. A. Erlich, Primer-Directed Enzymatic Amplification of DNA with a Thermostable DNA Polymerase, *Science*, 1988, *239*, 487.

segundo plano. Sino miremos cuantas líneas se han dedicado en la prensa a la sección de los presupuestos del estado que describe la inversión en ciencia.

El caso de la PCR sirve para ilustrar la importancia de la investigación ligada a la **curiosidad y al descubrimiento**, lo que se suele llamar investigación básica. Pero podría poner muchos más ejemplos. Muchas de las tecnologías claves en nuestro progreso, como pueden ser el láser, el GPS o la famosa resonancia magnética, han podido desarrollarse gracias a descubrimientos realizados por científicos que lo único que querían era saber más, expandir el conocimiento.

Por supuesto, muchos de estos avances están ligados a la **Química**, la rama de la ciencia que estudia las moléculas. Esto es relevante, después de todo lo que nos rodea, y nosotros mismos, no somos más que una sopa de moléculas bien organizadas. La química está detrás de muchos avances que nos han cambiado la vida, desde el desarrollo de los antibióticos, que comenzó con el descubrimiento de la penicilina, hasta las técnicas de secuenciación genética, que están a la orden del dia. Cuando Maxam y Gilbert descubrieron métodos químicos para romper ADN en los años 60, no eran conscientes de que estaban sentando las bases de la secuenciación genética y por tanto de la medicina personalizada.

Estos ejemplos que he descrito me permiten hacer algunas **reflexiones**. La primera, es que, como decía *Newton*, podemos ver a lo lejos porque caminamos sobre hombros de gigantes. Todo avance científico y tecnológico se realiza gracias al conocimiento acumulado a lo largo de los años, gracias al trabajo de los científicos que nos han precedido.

La segunda es que la inversión en ciencia que se suele llamar aplicada, dirigida a abordar problemas y temáticas concretas, y a veces coyunturales, como el del COVID, es sin duda muy importante y necesaria, pero no puede realizarse a costa de abandonar y de dejar de apoyar la **ciencia básica**. Son los avances en ciencia fundamental los que a la larga producen cambios cualitativos y transformadores en la sociedad, e influyen de forma definitiva en nuestro progreso.

La historia nos demuestra que, si solo pensamos a corto plazo y en problemas temáticos coyunturales, no estaremos preparados para dar solución a los retos del futuro; es importante darse cuenta que muchos de estos desafíos aún no los conocemos. Por ello es crucial seguir llenando el reservorio, la bolsa de conocimiento, para poder acudir a ella cuando vengan mal dadas.

En 2015, en un discurso en una Universidad y con audiencia de universitarios, Barak Obama decía: "Quiero invertir en investigación básica para asegurar los empleos y la industria del futuro. Mientras sea presidente, me comprometo a invertir en las ideas prometedoras que se generan a partir de ustedes y de sus instituciones, porque son esas ideas las que conducen a productos innovadores y

ayudan a impulsar nuestra economía, pero también porque eso es lo que somos. **Y tenemos que asegurarnos de que estamos apoyando a la próxima generación de soñadores y de valientes, porque si así lo hacemos, las cosas irán bien**".

La **ciencia y la tecnología** son los campos en los que se jugarán muchos partidos decisivos para la humanidad, tales como el equilibrio sostenible con el entorno natural o el envejecimiento saludable. Además, una sociedad versada en ciencia será más culta y libre, y menos susceptible a la manipulación.

Estos ejemplos y reflexiones sobre la relevancia de la ciencia, y el énfasis especial en la ciencia básica, estarán subyacentes en la parte más técnica de mi presentación, que he titulado catálisis y vida.

3. CATÁLISIS Y VIDA

3.1 METABOLISMO, ENZIMAS Y METALOENZIMAS

Es muy probable que muchos de los presentes hayan oído hablar de *Erwing Schrödinger*, algunos porque saben que es uno de los padres de la física cuántica, y otros por que recuerdan la famosa paradoja del gato, aquel que podía estar vivo y muerto al mismo tiempo.

Schrödinger era un personaje muy singular, y con una vida personal poco convencional, vivía en la misma casa con su mujer Annemarie y con su amante Hilde March. Al comienzo de la II Guerra Mundial, los Schrödinger, incluyendo a la amante, se exiliaron a Dublín, donde él impartió, en 1943, una serie de conferencias muy famosas, pero no sobre física cuántica, sino sobre Biología. A raíz de esas conferencias escribió este libro titulado "**que es la vida**", que fue bastante polémico. Algunos detractores criticaban el hecho de que un físico escribiera sobre una temática que le era ajena. Sin embargo, el libro tiene aportaciones y reflexiones muy interesantes sobre el fenómeno de la vida.

En todo caso, como podemos suponer, Schrödinger no fue capaz de responder a la pregunta, ¿Que es la vida? Han pasado 80 años y seguimos sin poder dar una respuesta ajustada a esta y otras preguntas relacionadas con la vida.

Aunque es difícil definir que es la vida, lo que si podemos hacer es tratar de identificar lo que está vivo, analizando una serie de características comunes a los seres vivos. Con todas las cautelas, estas características podrían ser, la habilidad para reproducirse, una organización basada en células, la capacidad de responder al entorno mediante los procesos de homeostasis, y por supuesto, la evolución y la selección natural. Pero hay otra característica muy importante común a las células y organismos vivos, el **metabolismo**, el conjunto de reacciones químicas que

proporciona el alimento y la energía necesaria para que nuestras células puedan funcionar.

El metabolismo celular podríamos equipararlo a una **red social** muy compleja, llena de moléculas y biomoléculas conectadas a través de millones de reacciones químicas.

La gran mayoría de estas reacciones, fundamentales para la vida, son posibles gracias a los famosos **enzimas**, los catalizadores de la naturaleza.

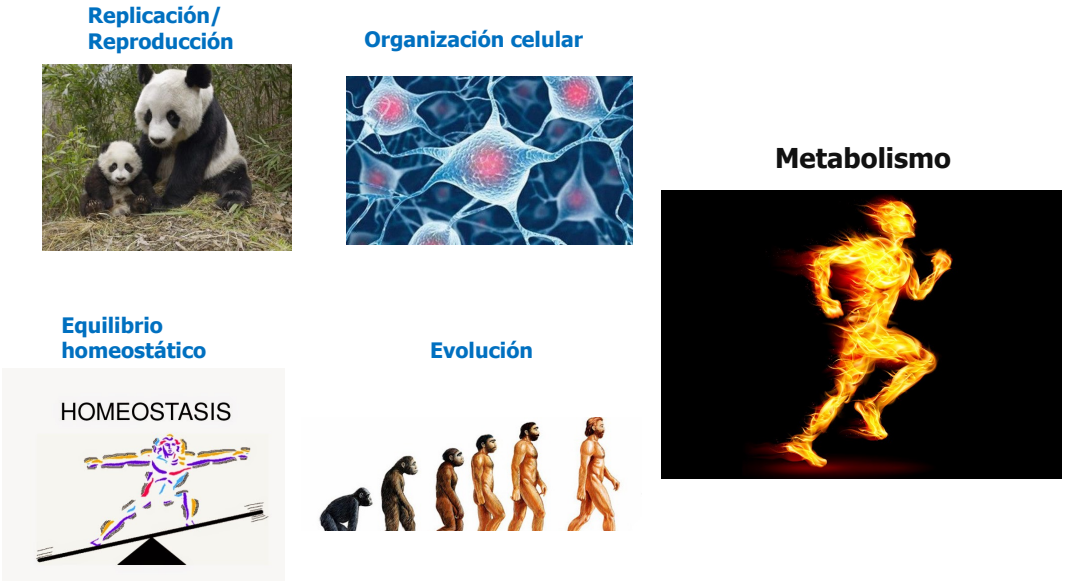

Figura 5. Características asociadas a la vida, incluyendo el metabolismo.

¿Y que es un enzima?, pues no es más que una sustancia, una proteína diseñada por la evolución, capaz de acelerar determinadas reacciones químicas, sin alterarse en el proceso. Un enzima normalmente funciona atrapando los sustratos en su centro activo, y facilitando su transformación en los respectivos productos, que una vez formados se liberan, con lo que el enzima puede volver a actuar (se regenera).

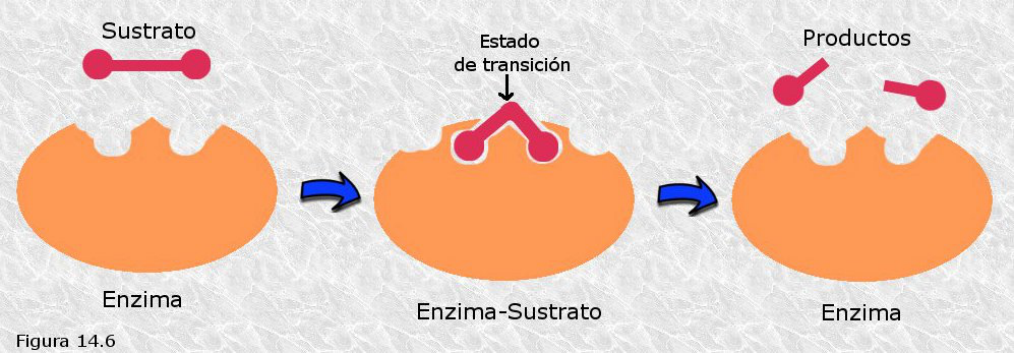

Figura 6. Esquema de una reacción de rotura química catalizada por un enzima.

Curiosamente, más de un 40% de los enzimas naturales son proteínas que presentan un átomo metálico en su centro activo, metal que juega un papel esencial en la catálisis. A estas sustancias se les llama **metaloenzimas**. En la figura se ilustra

la estructura molecular de un metaloenzima muy interesante para nosotros, la alcohol deshidrogenasa, responsable de que podamos tomar un vino sin morir en el intento, ya que es capaz de eliminar el exceso de etanol, que es tóxico, promoviendo su oxidación a productos menos dañinos. Esta enzima posee un átomo de cinc en su centro activo, átomo que es esencial para que pueda realizar el proceso de catálisis.

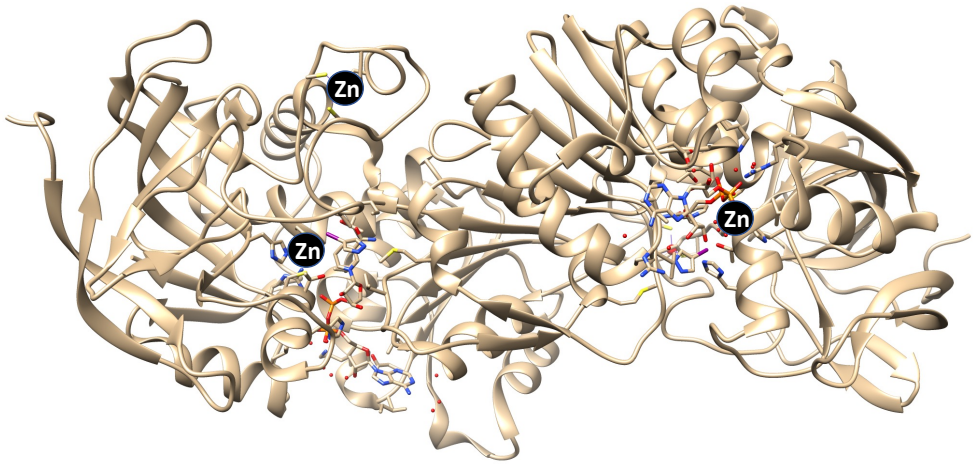

Figura 7. Estructura de una alcohol deshidrogenasa. Las cintas representan la parte proteica del enzima.

Como éste, hay muchos otros metaloenzimas, equipados con distintos metales, aunque curiosamente, la variedad es escasa. fundamentalmente cobre, hierro y cinc.

3.2 CATALIZADORES METÁLICOS

Lo que es interesante, es que el resto de los metales que la naturaleza ha descartado para fabricar sus catalizadores, si han sido muy útiles para el ser humano. Sobre todo, lo que se llaman **metales de transición**, metales que han permitido inventar una gran cantidad de procesos de catálisis artificial, que han contribuido de forma decisiva a nuestro progreso y bienestar.

A modo de ejemplo, podríamos recordar que los motores de combustión generan gases tóxicos como el CO y el NO. Pues bien, gracias a metales de transición de platino o rodio, se han creado los famosos **catalizadores** que se introducen en el tubo de escape de los coches, y convierten esos gases en CO2 y N2, que ya no son dañinos.

Quizás otro de los ejemplos más relevantes sobre el uso de catalizadores metálicos sea el famoso proceso de Haber-Bosh, que consiste en sintetizar amoniaco a partir del nitrógeno del aire, y se basa en catalizadores de hierro. Este proceso ha sido esencial para alimentar a la población mundial, pues el amoniaco se usa en la preparación de fertilizantes.

Los catalizadores basados en metales también son fundamentales para la preparación a gran escala de **fármacos**, pues proporcionan rutas directas y económicas para fabricar dichas sustancias. Este es el caso por ejemplo de los catalizadores basados en **paladio**, que permiten la preparación de medicinas tan importantes como el agente anticáncer *imatinib*.[2]

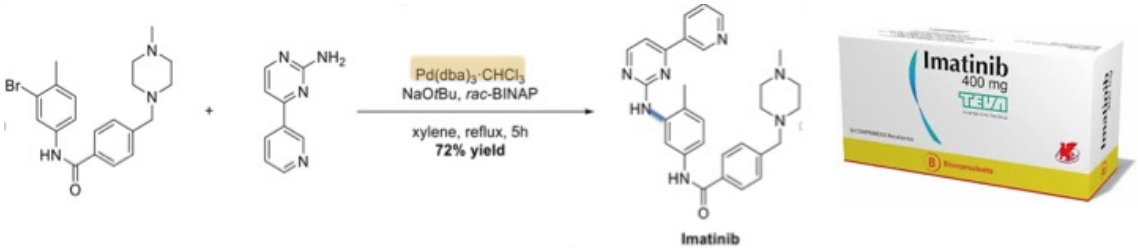

Figura 8. Catálisis metálica en la etapa clave para la preparación sintética del antitumoral imatinib (Novartis).

En nuestro grupo hemos trabajado intensamente a lo largo de los últimos 15-20 años para inventar y descubrir reacciones químicas basadas en catalizadores metálicos con el objetivo final de acortar el tiempo y el coste económico requerido para la construcción de productos de interés biomédico.

Por ejemplo, hace unos años descubrimos una transformación química que permite ensamblar estructuras carbonadas cíclicas a partir de precursores simples y baratos, y se basa en el uso de catalizadores de platino. Esta metodología la hemos aplicado como etapa clave en la síntesis de un producto que ha mostrado propiedades relevantes como agente anticáncer, sobre todo en cáncer renal, llamado **Englerina A**.[3]

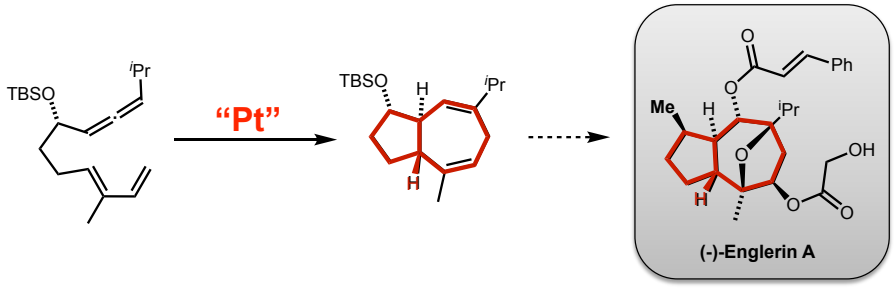

Figura 9. Estructura de la Englerina A, y etapa clave en la construcción del esqueleto molecular usando catálisis con sales de platino.

Una de las ventajas de disponer de estas tecnologías sintéticas, es que con cambios pequeños en la estrategia es posible obtener muchos otros derivados que pueden

---

[2] I. R. Radford. *Curr. Opin. Investig. Drug* 2002, 492.

[3] R. Nelson, M. Gulías, J. L. Mascareñas, F. López, Concise, Enantioselective, and Versatile Synthesis of (−)-Englerin A Based on a Platinum-Catalyzed [4C+3C] Cycloaddition of Allenedienes, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 14359

tener una actividad mejorada. De hecho, hemos sintetizado unos cuantos, y el análisis de actividad anticáncer de alguno de ellos es bastante prometedor.

Podemos pues afirmar con rotundidad que los catalizadores basados en metales de transición, al acelerar transformaciones químicas relevantes, tienen un enorme potencial científico y tecnológico, y contribuyen de forma decisiva a nuestro progreso y bienestar.

Obviamente existen notables diferencias entre estos catalizadores metálicos que nosotros fabricamos en el laboratorio, y los metaloenzimas creados por la naturaleza, diferencias que van más allá de su propia estructura molecular.

Sin duda, una de la más llamativas es que los metaloenzimas naturales **están optimizados** para ejercer su actividad dentro de células vivas. Sin embargo, cuando se realizan reacciones catalizadas por metales, se trabaja en disolventes orgánicos, y en matraces de laboratorio, en los que no existe ningún otro componente, solo los sustratos y el catalizador, o sea es un medio mucho más simple.

Pues bien, en un momento de nuestra actividad investigadora, nos preguntamos si estos catalizadores metálicos podrían funcionar en el mismo medio en el que trabajan los enzimas, por ejemplo, ¿en células vivas?

¿Por qué puede ser esto relevante? pues porque así estaríamos en disposición de generar reactividad química artificial en sistemas biológicos e incluso en seres vivos. Dispondríamos de nuevas herramientas moleculares para interferir y manipular la biología de forma controlada.

3.3 CATALISIS ARTIFICIAL EN MEDIOS BIOLOGICOS Y CELULAS

Obviamente, esto no es sencillo, y presenta numerosos retos. Uno de ellos tiene que ver con que el catalizador y los sustratos sean capaces de encontrarse dentro de las células. Démonos cuenta de que las células son lugares hiper-poblados, con millones de moléculas que pueden interferir en dicho contacto entre el metal y el sustrato.

El objetivo era complicado, pero al mismo tiempo muy atractivo.

En este contexto, en torno al año **2012**, hicimos el siguiente experimento. **DAPI** es una molécula que se sabe que interacciona con el ADN insertándose en su surco menor como una loncha de queso dentro de un sándwich. Además, la molécula es fluorescente, y por eso colorea el ADN de los núcleos de las células. Decidimos comprobar que pasaba si modificábamos molecularmente el DAPI introduciendo grupos que bloquean dicha interacción con el ADN. Pues bien, como era de esperar, ahora la fluorescencia ya no se veía en el núcleo de las células, que es donde esta el

ADN, sino en el citoplasma. El grupo bloqueante utilizado lo habíamos diseñado para poder eliminarlo mediante una reacción inducida por un catalizador metálico, en concreto de rutenio. ¿Por ello la pregunta era, será capaz este catalizador de encontrar y actuar sobre el DAPI bloqueado dentro de la célula y regenerar el DAPI activo?

Pues eureka, el experimento funcionaba. Aunque la eficiencia del proceso era baja, demostramos que era posible llevar a cabo esta reacción química artificial inducida por un catalizador de rutenio dentro de una célula de mamífero, célula que se mantenía viva durante el proceso.

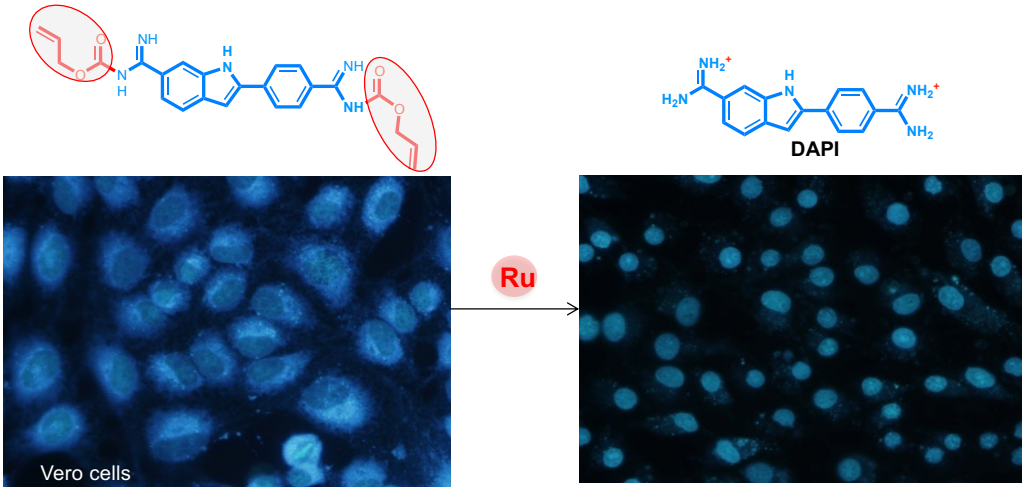

Figura 10. Generación de **DAPI** dentro de una célula viva usando catálisis de rutenio a partir de un precursor que tiene grupos bloqueantes (marcados en rojo).

Este descubrimiento, que hicimos hace unos años, representaba uno de los primeros ejemplos en los que se utilizan **catalizadores artificiales metálicos en sistemas vivos.**[4]

A raíz de esta observación, iniciamos una línea de investigación que ha llevado a descubrir otras reacciones y otros catalizadores basados en metales, no solo de rutenio, sino también de oro, de cobre o de paladio.

Hoy podemos decir que este campo de investigación que podríamos denominar **catálisis artificial en células vivas** está ya establecido, y atrae a un número creciente de investigadores.[5]

Es previsible que se puedan derivar aplicaciones prácticas en el campo de la biomedicina. Una de las más atractivas consistiría en la generación localizada de fármacos activos a partir de sustancias inertes. Esto podría conseguirse, por

---

[4] M. Sánchez, C. Penas, M. E. Vázquez, J. L. Mascareñas, Metal-catalyzed uncaging of DNA-binding agents in living cells, *Chem. Science.* 2014, *5*, 1901.

[5] Para una revisión reciente: P Destito, C Vidal, F. López, J. L. Mascareñas, Transition Metal-Promoted Reactions in Aqueous Media and Biological Settings, *Chem. Eur. J.* 2021, *27*, 4789

ejemplo, situando nuestros catalizadores en tumores localizados, de tal forma que un tratamiento posterior del paciente con un pro-fármaco anticáncer pudiera permitir su activación selectiva en la zona tumoral, sin generar respuestas secundarias.

Mas allá de estas estrategias farmacológicas, nuestro grupo está siempre interesado en los aspectos conceptuales, y en seguir explorando hasta donde podemos forzar a los sistemas vivos usando este tipo de procesos de catálisis metálica artificial.

Así, por ejemplo, usando como referencia las redes del metabolismo natural, nos preguntamos si podríamos generar redes similares, pero basadas en nuestros catalizadores artificiales. Obviamente, tendríamos que comenzar por algo sencillo, por ejemplo, por la combinación de dos reacciones dentro de una misma célula viva. ¿Es esto posible?

En un experimento de prueba de concepto, preparamos dos sustancias moleculares distintas que no son fluorescentes, no tienen color. Una posee un grupo bloqueante que puede eliminarse con rutenio para generar un producto que es rojo; y el otro es un precursor que en presencia de un catalizador de oro puede transformarse en un producto verde.

Si añadimos las dos sustancias a las células vivas, no pasa nada, y en el microscopio no se ven colores; sin embargo, en presencia del catalizador de rutenio, somos capaces de transformar una de esas sustancias, observándose el producto de color rojo. Si lo que hacemos es añadir el catalizador de oro, somo capaces de generar el producto alternativo, de color verde. Si añadimos los dos catalizadores se producen al mismo tiempo las dos reacciones químicas, y se generan las dos funciones, en este caso, el color rojo y verde.[6]

Es un experimento muy sencillo, pero de alguna forma sugiere que es posible generar **factorías y redes metabólicas artificiales en una célula**, estamos creando una especie de facebook a la carta dentro de las células, con el fin de que emerjan funciones completamente distintas a las que existen en la naturaleza.

Sobre si esto tiene un interés practico inmediato, seguro que podría buscar algún tipo de argumento para justificarlo, pero realmente, lo que más nos motiva en estos momentos es el afán de explorar los límites de la naturaleza, saber hasta dónde podemos crear nueva reactividad en células y organismos vivos, una **reactividad inventada por nosotros**, **no programada por la evolución.**

---

[6] C. Vidal, M. Tomás-Gamasa, P. Destito, F. López, J. L. Mascareñas, Concurrent and orthogonal gold (I) and ruthenium (II) catalysis inside living cells *Nature Com.* 2018, *9*, 1913.

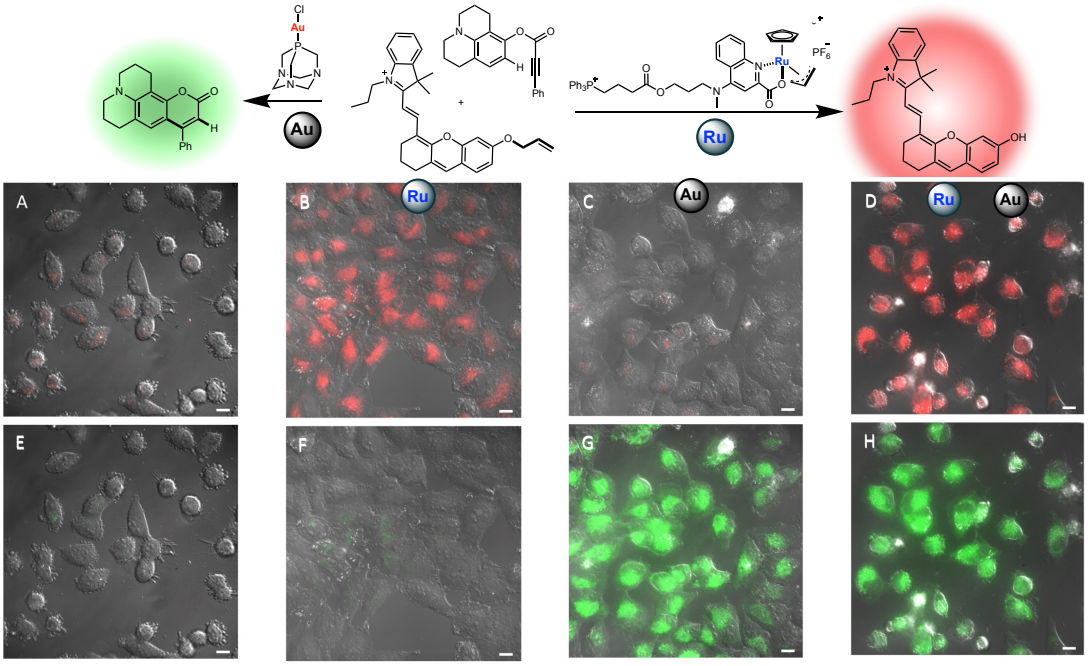

Figura 10. Conceptos iniciales sobre el desarrollo de metabolismos artificiales en células de mamífero.

4. CIENCIA Y UNIVERSIDADES

Con este último comentario vuelvo a conectar con la parte anterior del discurso, donde reflexionaba sobre la importancia de descubrir y de conocer, per se, sin tener que demostrar una aplicación más o menos inmediata.

Es obvio que la investigación dirigida a retos sociales o económicos, y todo lo que se incluye en el término innovación, es totalmente necesaria, pero como comenté anteriormente, esto debe ser perfectamente compatible con el apoyo decidido a la investigación de perfil más fundamental.

Mientras que la I+D+i más aplicada quizás podría estar liderada por las empresas y los centros tecnológicos, en la investigación dirigida a descubrir y crear, a avanzar en las fronteras del conocimiento, son los **centros de investigación y las Universidades** los que deben de jugar un papel de liderazgo.

La función de la Universidad no debe ser sólo o tanto expedir títulos o impartir clases para cubrir programas y ajustar PODs, sino más bien generar conocimiento y cultura, y entusiasmar y educar a nuestros estudiantes potenciando sus mejores talentos.

La Universidad es una institución con una enorme responsabilidad, y no es patrimonio de los actuales miembros, sino un servicio público que se debe a la sociedad, a la que debe enriquecer aportando conocimiento, tecnología y personas preparadas para ser motor del progreso y del futuro.

Desde mi punto de vista, la Universidad debe mirarse menos a sí misma, y pensar más hacia fuera, y a lo grande.

Yo sueño con una sociedad en que la ciencia, el conocimiento y la cultura sean monedas de cambio, y nuestros jóvenes estén comprometidos para trabajar, esforzarse, y demostrar sus talentos, y para liderar el progreso y el bienestar del futuro. Por soñar no pasa nada, es verdad que como decía un cuento supuestamente sufí: "Dios nos premia con los sueños y nos castiga con el despertar".

En todo caso, y aunque soy de alguna generación posterior, me apunto a aquella famosa frase que se acuño en el mayo del 68, "**Seamos realistas, pidamos lo imposible"**.

Muchas gracias, Moitas gracias