



# CEU

*Universidad  
San Pablo*

**Facultad de Farmacia**

## Luz para todos

---

**Flaviano García Alvarado**

Catedrático de Química Inorgánica

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre 2022



**CEU** | *Ediciones*

# **Luz para todos**

---

**Flaviano García Alvarado**  
**Catedrático de Química Inorgánica**

Festividad de la Inmaculada Concepción  
Diciembre de 2022

**Facultad de Farmacia**  
**Universidad CEU San Pablo**

## **Luz para todos**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© Flaviano García Alvarado, 2022  
© de la edición, Fundación Universitaria San Pablo CEU, 2022

CEU *Ediciones*  
Julián Romea 18, 28003 Madrid  
Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30  
Correo electrónico: [ceuediciones@ceu.es](mailto:ceuediciones@ceu.es)  
[www.ceuediciones.es](http://www.ceuediciones.es)

Maquetación: Pedro Coronado Jiménez (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-29324-2022

*Excelentísima y Magnífica Señora Rectora,  
Ilustrísimo Señor Decano de la Facultad de Farmacia,  
Ilustrísimos Señores Decanos, Vicedecanos y Secretarios Académicos,  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,  
Profesores,  
Personal de Administración y Servicios,  
Queridos Alumnos,  
Señoras y Señores,*

Representa para mí una gran satisfacción celebrar, de nuevo como cada año, la festividad de nuestra Patrona. Pero esta vez, tengo el honor de presentarme ante ustedes y dictar la lección magistral en un día tan señalado como es este para nuestra facultad de Farmacia. Empezaré dando las gracias al Decano de la Facultad y a su equipo, por el encargo hecho y sobre todo por la confianza depositada en mí para que, ni aburra a los que me escuchan ni que, por no hacerlo, mi lección quede vacía de la ciencia que he desarrollado en 35 años de carrera. Y así, he pensado y repensado la temática de esta lección magistral cambiando varias veces mi decisión. Es la gran responsabilidad que uno asume al aceptar este honor lo que provoca tan dubitativa situación. Estoy seguro de que he acertado en haber decidido no centrarme exclusivamente en el objeto concreto de las investigaciones que el grupo que coordino, ahora denominado Química del Estado Sólido y de los Materiales, ha desarrollado en esta universidad desde 1995. También espero haber acertado en la elección de una temática transversal en la que deseo que la mayoría de mis compañeros de facultad y claustro encuentre alguna utilidad científica y, en algún caso les empuje a abrir alguna puerta. Y si lo hacen entrará luz.

Aunque ya sabemos que en ciencia abrir una puerta signifique encontrar otros cientos.

Empecé a trabajar en materiales inorgánicos en 1986 y, desde entonces, bien directamente o indirectamente he podido comprender la necesidad que, un centro en el que se llevan a cabo investigaciones, y que además quieren ser punteras, tiene de infraestructuras. Nací a la investigación dos años antes de que España desarrollara los que se conocieron como Planes Nacionales de Investigación, que, aproximadamente se corresponden, con las actuales áreas temáticas de la Agencia Española de Investigación, por ejemplo, Ciencias y tecnologías químicas, Energía y transporte, Ciencias Agrarias y agroalimentarias, Biociencia y Biotecnología, Biomedicina, etc.

El desarrollo de dichos Planes Nacionales en 1988 dio un vuelco a la investigación en España: más fondos para los grupos de investigación, más becas –entonces se llamaban así–, y sobre todo para infraestructuras científicas. Imagino que todos estamos pensando en que el Tratado de Adhesión a la Unión Europea firmado en Madrid en junio de 1985 tuvo algo que ver.

Y así, siendo profesor ayudante en la Universidad Complutense fui testigo del riego de millones de, entonces pesetas, a las diferentes universidades públicas y a los institutos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Vi nacer el Centro Nacional de Microscopía Electrónica, en un edificio nuevo, donde se instalaron microscopios electrónicos de barrido, de transmisión y microsondas, y se dotaron de los correspondientes técnicos para dar servicio a los investigadores de cualquier centro público y empresas. Por su ubicación los principales usuarios provenían más de la universidad complutense y de la Comunidad de Madrid que del resto del Estado. Pero sobre todo porque ese riego de millones procedente de fondos europeos siguió durante algunos años más y generó otros centros de microscopía a lo largo de toda la geografía española, incluso se dotaron de microscopios electrónicos las universidades más pequeñas. En algunas tan poco experimentadas en la técnica y sin personal cualificado que, a modo de chanza, apostábamos los doctorandos de la época sobre cuantos años más seguirían embalados en sus cajas. Una evidente exageración pero que da idea del sentir de la época. ¡Había microscopios electrónicos para todos, hicieran falta o no!. Aunque fui testigo de la expansión de esta costosa técnica por el interés que tenía para mi trabajo, estoy seguro de que aquellos de ustedes que vivieran esa época tendrán ejemplos similares de otras infraestructuras.

Y así, España, en pocos años, pasó a ser la octava potencia científica a nivel mundial, ahora la décima por la irrupción de China e India. La relación causa efecto es tan clara que no creo necesario ahondar en ello.

La andadura investigadora plena de nuestra facultad se inició mucho más tarde, tras su creación dentro de nuestra universidad, una universidad privada, a partir de 1993, y con infraestructuras científicas muy escasas. La única gran infraestructura de mi ámbito de trabajo que, en 1995, recién incorporado a la Universidad CEU San Pablo, encontré disponible fue un modesto, y ya casi obsoleto, equipo de resonancia magnética nuclear a cargo del Profesor Pérez Castells. Todavía se seguían recibiendo en muchas regiones de España fondos para el desarrollo. Y en las que empezaban a llegar en menor medida, como pasó en Madrid, los organismos estatales y autonómicos dirigidos al fomento y financiación de la investigación convocaban proyectos de infraestructura. Las convocatorias más conocidas fueron, las del Ministerio de Ciencia e Innovación, o el nombre que tuviera durante cada gobierno, y las de la Comunidad de Madrid. A las del Ministerio de Ciencia poco pudimos acudir pues solo, quizás, en alguna de las primeras convocatorias se contemplaban como beneficiarios las universidades privadas como la nuestra. Corrigieron rápidamente el «error», léase, error entre comillas, y nos eliminaron como beneficiarios. Y hasta hoy.

En las de la Comunidad de Madrid tuvimos más suerte a pesar de que la redacción del BOCM era bastante confusa respecto a nuestra elegibilidad. En las primeras convocatorias a las que pudimos acudir una vez que los grupos de la facultad se iban consolidando, el entonces Decano, Profesor Gregorio Varela me encargó preparar las memorias de solicitud que presentó la facultad. Se nos concedió en 1999 unos 160.000 euros de financiación, con un 25 % de cofinanciación de nuestra universidad, para la instalación, en la entonces Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, de un espectrómetro de masas. En la convocatoria siguiente volví a encargarme de una nueva solicitud que, fue también aprobada con una asignación de 150.000 euros, para la adquisición de dos difractómetros de Rayos X. Y de nuevo hasta hoy. La Comunidad de Madrid cambió de política y tras la creación de los IMDEA no volvió a lanzar convocatorias de infraestructura.

Somos conscientes de que partimos, por tanto, con una gran desventaja. Nuestro crecimiento en grandes infraestructuras no puede fundamentarse en los proyectos particulares de los grupos de investigación, dado que en general la dotación

de los proyectos de los planes nacionales y similares, solo permite la adquisición de pequeño equipamiento de no más de 40.000-50.000 euros. A los investigadores de esta Facultad de Farmacia solo nos quedó mirar hacia adentro. Y así cuando nuestro balance nos lo permite o se consigue algún proyecto especialmente cuantioso y libre de los requisitos administrativos de convocatorias públicas, como los proyectos con empresas, se puede abordar la adquisición de gran equipamiento. La coordinación con la Facultad de Medicina, y la concienciación de todos sobre el problema, ha permitido en los últimos tres ejercicios presupuestarios la inclusión y ejecución de dos importantes infraestructuras, microscopía confocal y microscopía electrónica de barrido. Llegamos más de veinte años tarde, pero ahí están ya a disposición de todo el personal docente e investigador.

Es evidente que, aunque nuestra universidad, a través de fondos propios, haga el esfuerzo de dotarnos gradualmente de más infraestructura, el ritmo de crecimiento de estas nunca será igualable a las de las universidades públicas que pueden acceder a muchas más convocatorias de este tipo. Nuestra carencia de infraestructura puede explicar también en parte nuestro escaso éxito en proyectos integrados europeos en los que nuestros grupos deben aportar a los consorcios mucho más que nuestra capacidad de trabajo e ingenio. Hay que aportar técnicas diferenciadoras. Ir por detrás en infraestructuras es ciertamente un hándicap.

Cada grupo de investigación ha ido solventado esta carencia con distintas estrategias, desde las estancias de investigación, la colaboración con otros grupos nacionales en proyectos coordinados o redes de la CM, los proyectos con empresa y hasta el pago por uso en servicios de asistencia a la investigación externos. No obstante en este último caso el coste suele ser alto al recibir nosotros la consideración de «empresa» a pesar de que en la mayoría de los casos el pago del servicio se hace con cargo a proyectos públicos. Un contrasentido que esperemos pueda ser resuelto en algún momento.

El grupo de investigación en Química del Estado Sólido y de los Materiales, ahora denominado ESYMAT, encontró un importante alivio para algunas de sus necesidades con el acceso a grandes instalaciones europeas y alguna infraestructura científica y técnica singular española, conocidas como ICTS, donde la distinción entre las universidades públicas y privadas no se aplica, por ahora. Ahí sí competimos en igualdad de condiciones. No obstante, la competencia se extiende como mínimo a nivel europeo.

El sistema de concurrencia competitiva para el acceso a estas instalaciones singulares es similar a la de cualquier proyecto de investigación. Se ha de establecer el sistema a estudiar, los objetivos, cuales son los resultados que se pretenden obtener, el equipamiento que se pretende usar y en qué condiciones se pretende usar. En algunas de estas grandes instalaciones, de ser concedido el proyecto, *el proposal*, el uso no conlleva costes, y el viaje y estancia de varios días suele ser también financiado por la gran instalación.

A continuación, describiré una gran instalación y un caso de estudio que el grupo ESYMAT ha abordado en ella.

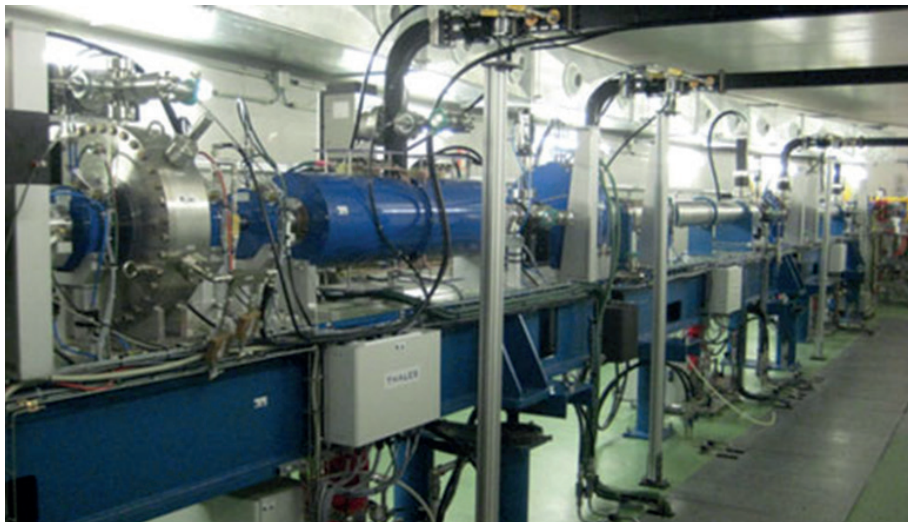
## Los sincrotrones

Estos son aceleradores de electrones de una gran complejidad que generan luz sincrotrón, una potente fuente de luz de la que se obtienen radiaciones con longitud de ondas en el rango de los rayos X blandos y duros. Con ellos se puede investigar la estructura atómica y molecular de la materia. La interacción de los rayos X con la materia da lugar a diferentes fenómenos que permiten realizar avances importantes en campos tales como los materiales, la biología y la medicina.

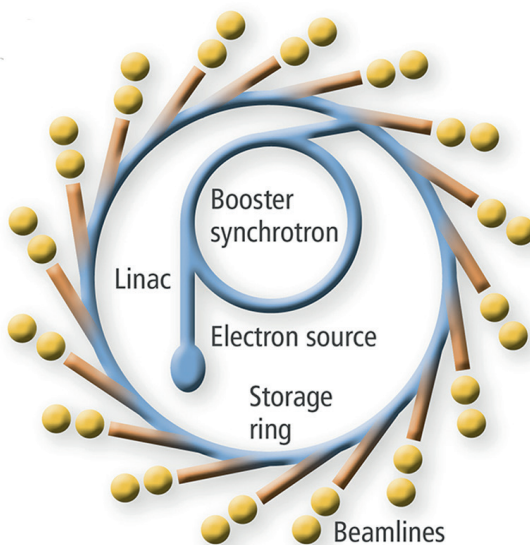
Algunas de las instalaciones de este tipo más cercanas son, el Laboratorio Europeo de Radiación Sincrotrón, ESRF por sus siglas en inglés, situado en Grenoble y el sincrotrón ALBA en Cerdanyola del Vallés.

La luz sincrotrón se genera con un acelerador de partículas lineal (Figura 1) que funciona de forma similar al tubo de rayos catódicos de una televisión antigua, o de una pantalla de ordenador. Los electrones se aceleran a millones de electrón voltios, 200 millones en el caso del ESRF y se inyectan en un anillo propulsor de baja emitancia y máxima potencia, colocado en el mismo túnel que el anillo de almacenamiento donde se va a inyectar para su almacenamiento y los diferentes usos (Figura 2).





**Figura 1.** Acelerador lineal (LINAC) de ALBA.



**Figura 2.** Esquema de instalación sincrotrón.

En este anillo los electrones viajan casi a la velocidad de la luz. En el anillo existen diferentes tipos de imanes (Figura 3) y cuando los electrones pasan a través de ellos emiten radiación X. Dependiendo del campo magnético la luz de salida tiene diferente energía. Los campos magnéticos altos generan luz de alta energía o rayos X duros mientras que, por otra parte, los campos magnéticos pequeños generan una luz de baja energía en el rango del espectro visible, de la luz ultravioleta o de los rayos X blandos. Esta radiación se recoge en estaciones que se sitúan tangencialmente al anillo donde los investigadores la usarán durante 24 horas al día en técnicas diferentes, de tal forma que cada estación o *beamline* tiene un uso concreto. Levantarse en mitad de la noche una o varias veces para cambiar las muestras es habitual cuando a uno le asignan unos días de medida y debe aprovecharlos al máximo.



**Figura 3.** Ejemplo de imán cuadrupolar utilizado en ALBA para enfocar los electrones y transportarlos a través de largas distancias.

En el ESRF el anillo de 844 metros genera radiación X con una energía de 6 GeV que, es diez trillones de veces más brillante que los rayos X que se usan en radio-diagnóstico, mientras que en ALBA la energía es de 3 GeV.

Estas grandes instalaciones suponen una inversión inicial y de funcionamiento muy importante. El ESRF fue inicialmente impulsado por Francia y Alemania, entró en funcionamiento en 1995 y actualmente está financiado por las aportaciones de 22 países, entre ellos España. Tan solo por tener una idea del orden de magnitud la actualización que se ha completado en 2022 con la construcción de un nuevo sincrotrón con luz más brillante ha representado una inversión de 330 millones de euros. La utilización de estas instalaciones por parte de los investigadores españoles es muy valorada en todas las agencias de evaluación españolas dado que, representa un retorno de la inversión española, mientras que, por añadidura, la calidad de las publicaciones que allí se generan aumenta notablemente su impacto.

En el periodo comprendido entre 2010 y 2021 al grupo ESYMAT le fueron concedidos 8 propuestas con un total de 26 días de medida solo en este sincrotrón. Si hubiera que valorar el coste por cada día de medida en una de las líneas, este ascendería a unos 10.000 euros diarios.

Desde 1990 una parte de la comunidad científica española estuvo intentando conseguir la financiación para construir un sincrotrón propio. El proyecto se aprueba en 2003 acordándose la financiación a partes iguales entre el Estado Español y el Gobierno Catalán. Se inicia la construcción en 2006, y en 2012 algunas de las líneas de luz reciben sus primeros usuarios oficiales, aquellos que han presentado una propuesta de medida y en concurrencia competitiva se les concedió. Actualmente en ALBA existen 13 líneas operativas (Figura 4) que, incluye la que normalmente es del interés del grupo ESYMAT. En el periodo comprendido entre 2018 y 2022 al grupo ESYMAT le fueron concedidas 7 propuestas con un total de 27 días de medida en la línea MSPD, «Materials Science and Powder Diffraction».

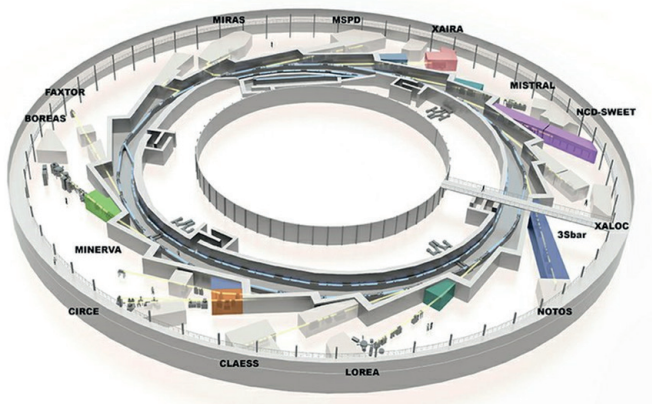


Figura 4. Líneas de luz disponibles en ALBA.

En 2021 ALBA inicia un proceso de actualización a ALBA II con nuevas líneas y facilidades para usuarios. El grupo ESYMAT apoya dos de las propuestas de actualización y una de ellas, la de análisis de superficie mediante espectroscopía de fotoemisión a baja presión y análisis estructural simultáneo, resulta elegida y será próximamente implementada por los científicos de ALBA. Esperamos que quizás en dos años esté ya operativa y podamos realizar propuestas de medida usando técnicas muy avanzadas de forma simultánea que, nunca estarían a nuestro alcance de otra manera.

Dedicaré ahora una pequeña parte de mi conferencia a presentar un ejemplo que ilustra lo que puede aportar la radiación sincrotrón al trabajo que realizamos en el área de química inorgánica. El ejemplo se refiere en concreto a la línea de materiales para baterías recargables de litio, las que se están usando en los vehículos eléctricos, pero también es aplicable a las baterías de sodio, las que con mucha probabilidad usaremos en nuestros hogares para almacenar energía procedente de fuentes renovables, al menos aquellos que instalen placas solares.

Los materiales de éxito que se han utilizado como cátodos en baterías de ion litio son sólidos cristalinos iónicos con mayor o menos participación covalente, mientras que para el ánodo el material estado del arte es grafito. A través de su enrejado iones como el  $\text{Li}^+$  o  $\text{Na}^+$  pueden moverse, y alojarse en sitios vacíos, como lo hace un huésped en la casa de su anfitrión. La combinación de dos anfitriones uno

con litio alojado y otro con sitios vacíos para el litio constituye la configuración básica de una batería de ion litio. Proporcionando un camino para que el huésped se traslade desde un compuesto anfitrión a otro, el electrolito, y un conductor eléctrico externo, un hilo de cobre, para compensar, con un flujo de electrones, la carga que se traslada de un electrodo a otro a través del electrolito, la batería se descarga o se carga según el movimiento sea en un sentido o en el contrario.

Pero cuando el litio entra en el anfitrión puede alterar significativamente la estructura cristalina, incluso puede hacer que éste quede modificado irreversiblemente cuando el litio vuelva a salir, o puede hacer que esto ocurra, pero tras cientos o miles, que no es lo mismo, de ciclos descarga-carga. Y así, saber cuál es el efecto de la entrada de litio, o sodio si fuera el caso, en la estructura es importante para conocer por qué la durabilidad de la batería es baja o alta o, como puede mejorarse el material para que la vida de la batería sea más larga.

Y así, necesitamos analizar los cambios de la estructura cristalina de los anfitriones, los electrodos de la batería, mientras está funcionando, esto es, en condiciones *in situ* u operando. Por otro lado, los cambios estructurales que el huésped provoca en el anfitrión suelen ir acompañados de cambios en la estructura electrónica del sólido y en los estados de oxidación de los elementos que lo componen que, también deben ser investigados. Sobre todos estos aspectos la radiación X que se genera en un sincrotrón arroja luz y desvela la realidad.

Esto es lo que recientemente describimos en el caso de un oxifluoruro de vanadio de fórmula  $\text{VO}_2\text{F}$ [1]. Utilizamos difracción de rayos en la línea MSPD del sincrotrón ALBA para recoger como evolucionaba el espectro de difracción de rayos X de  $\text{VO}_2\text{F}$  a media que se insertaba litio y posteriormente se deinsertaba. Gracias a las condiciones operando se pudieron recoger cientos de diagramas de difracción que permitieron determinar la evolución del volumen de la celda unidad, a medida que este compuesto insertaba litio. Se observó que la reacción ocurriría con un cambio de volumen muy pequeño, del 0.23 %, lo que permitió justificar la buena ciclabilidad de las pilas investigadas y predecir así, una larga vida a la batería que se fabricara con este material.

Por otro lado investigamos en el sincrotrón de Argonne National Laboratory en Illinois (Figura 5.), que tiene un anillo de más de 1 km de longitud, los cambios en el estado de oxidación del vanadio y el papel del flúor en enlace metal-ligando



mediante la técnica de espectroscopía de absorción de rayos X (XAS), otra técnica que se encuentra también disponible en todos los sincrotrones. El desplazamiento de los máximos y el perfil de los espectros una vez analizados permiten concluir que durante la inserción de litio el vanadio se reduce de Vanadio (V) a Vanadio (IV).



**Figura 5.** Advanced Photon Source en Argonne National Labs, Illinois (USA).

Este es solo un ejemplo del trabajo que podemos llevar a cabo en el área de investigación del grupo ESYMAT, y desde luego baste con el para señalar que la comprensión de este sistema, así como muchos otros que hemos investigado en diferentes sincrotrones no hubiera sido posible sin que, aunque de forma competitiva, se nos permitiera el acceso a estas grandes instalaciones.

Estas instalaciones están ahí, al alcance de toda la comunidad científica europea y mundial. Algunos de ustedes habrán oído hablar de estas instalaciones sin saber muy bien para que sirven, otros habrán leído en artículos diversos la aplicación en sus diferentes campos, pero hasta donde conozco la gran mayoría de los investigadores de esta facultad no han hecho uso de estas instalaciones a pesar de que son bastante asequibles.

Y así, en la segunda parte de esta lección daré algunos ejemplos en campos diversos para animar los investigadores, y en particular a los más jóvenes, a formarse en las técnicas disponibles en grandes instalaciones como son los sincrotrones o los reactores nucleares con fuente de neutrones. Puedo asegurarles que les serán de inmensa utilidad y que, les dará un carácter diferenciador más a su trayectoria científica. Y dada nuestra limitada situación de grandes infraestructuras científicas háganlo también por una sencilla razón: ¿Dónde van a encontrar otra gran infraestructura a coste cero? Ni siquiera nuestros SAls tienen coste cero para nosotros.

La formación necesaria puede adquirirse en los diversos cursos de formación, tanto presenciales como online que ofrecen a menudo estas instalaciones, y el tiempo de medida se solicita cuando se abren las convocatorias, normalmente dos veces al año, pero pueden enviar varios proposals a los diferentes sincrotrones o reactores nucleares en toda europa, y una vez concedido, se contará con un investigador de la gran instalación para ayudar en la adquisición de datos que, se involucrará más o menos en función de la experiencia del usuario. Con algunos de estos investigadores se podrá contar también para el tratamiento de datos e incluso para la escritura de los trabajos científicos. Ciertamente no veo ninguna desventaja.

En ALBA existen numerosas líneas operativas que pueden ser de interés para investigadores de esta facultad. Sin ánimo de ser exhaustivo, pues esta información está disponible en la página web de ALBA, me gustaría citar alguna, como la línea BL09-MISTRAL para crionanotomografía en aplicaciones biológicas a partir de imágenes espectroscópicas y microscopía de transmisión de rayos X sobre muestras a temperatura criogénica. La instalación incluye los medios para preparación de las muestras criogénicas tras vitrificación y el software para el análisis de los datos obtenidos. La línea BL11 de difracción no cristalina que permite llevar a cabo experimentos de dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS) proporcionando información tanto estructural como dinámica de, por ejemplo, polímeros o proteínas, o en general de organizaciones supra-moleculares de sistemas biológicos como filamentos musculares o membranas biológicas. Por su lado, la línea BL13 o XALOC permite la cristalografía de macromoléculas, fundamental para el avance de la biología estructural. Debo mencionar también la línea BL31 o FAXTOR que se encuentra en construcción y que, permitirá realizar tomografía computerizada 3D y radiografía en tiempo

*quasi* real para el estudio a nivel microscópico de la dinámica de procesos de diversos tipos, entre ellos los biológicos, usando rayos X a partir de un haz de alto flujo y excelente calidad.

Vayamos a los ejemplos. Pero antes pido disculpas por anticipado si, por adentrarme en los campos que se alejan bastante mi área de conocimiento, cometo algunas incorrecciones terminológicas e incluso conceptuales. Mi osadía espero que quede disculpada por el fin que esta pretende. Estoy seguro que, todos ustedes cuando escuchen algunos de los ejemplos que más se acerquen a su campo conocerán algunos de los resultados que expondré, pero mi intención no se dirige a los resultados, sino al uso, mi intención es por tanto otra, es actuar de fuerza impulsora para que alguno de los investigadores más jóvenes de la facultad se interese por estas técnicas en algunos de los sincrotrones que estoy citando, y les incite, a su vez, a formarse y adentrarse en el campo de la espectroscopía y técnicas de imagen por rayos X de alta resolución. Entonces cuando en vez de ser el grupo ESYMAT el único, hasta donde llego a saber, que accede a estas grandes instalaciones sean varios, daré por bien empleado el tiempo que me ha llevado adentrarme en algunos territorios extraños.

Empezaré con un ejemplo en el campo de los trastornos degenerativos. En 2021 investigadores de la Universidad de Barcelona analizaron muestra cerebrales de enfermos de Alzheimer mediante dos líneas de luz [2, 3]. La microscopía de infrarrojo proporciona, en el caso de muestras biológicas, información sobre la estructura secundaria de proteínas y oxidación de lípidos, lo que es particularmente útil en el caso de agregación amiloide. En estos casos los agregados de proteínas pueden ser detectados mediante la aparición de bandas en el infrarrojo medio. En el ESRF utilizaron la línea ID21 denominada «X-ray microscopy and microanalysis beam» y en el Sincrotrón Alba la línea MIRAS (microespectroscopía de infrarrojo) para llevar a cabo experimentos sobre agregados amiloides en muestras cerebrales de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. Encontraron dos tipos diferentes de agregados de péptidos, fibrilares que eran ya previamente conocidos, y un nuevo tipo de agregados no fibrilares con un alto componente de estructura desordenada. Llevaron también a cabo la correlación entre diferentes tipos de depósito de amiloides y su contenido en iones metálicos dado que, podrían estar involucrados en reacciones redox que provocaría estrés oxidativo. Para ello combinaron la microscopía de infrarrojo con la fluorescencia de rayos X o XRF. Ya era conocido que, la concentración de metales es mayor



dentro de las placas amiloides que en el área circundante, pero ahora mediante nano-XRF se determinó que tanto cinc como cobre se localizan en los depósitos amiloides, pero el hierro se localiza en los bordes de la placa. El estudio se completó mediante la técnica absorción de rayos X cerca del borde (XANES), técnica que permite investigar, en metales, los diferentes estados de oxidación. En este caso determinaron que las placas fibrilares concentran el  $\text{Fe}^{3+}$  y las no fibrilares contiene tanto  $\text{Fe}^{2+}$  como  $\text{Fe}^{3+}$ . Cito textualmente a los autores del estudio:

La identificación, localización y caracterización de especies de amiloide no fibrilar, potencialmente tóxicas, en los cerebros afectados puede ser de importancia en la investigación de la enfermedad de Alzheimer, ya que estas formas pueden preceder a la formación de fibrillas (no tóxicas) y estar más directamente relacionadas con los efectos nocivos del péptido amiloide en el desarrollo de la patología [2].

En el campo de la Biotecnología energética, un estudio llevado a cabo en ALBA por investigadores del Proyecto Europeo HyPHOE demostró que es posible integrar circuitos y dispositivos electroquímicos en plantas, sin dañarlas, y que cuando crecen se van adaptando a este nuevo estado híbrido, serían plantas biohíbridas o CYBORG. Las aplicaciones serían variadas. Por ejemplo sensores electrónicos que podrían transmitir información a través de la red de raíces hasta un ordenador, o sistemas que almacenen energía como los supercondensadores [4, 5]. Sumergieron raíces de plantas jóvenes de judía en un oligómero que polimerizó en las raíces formando una red extensa de conductores en la epidermis de las células de las plantas. Tras un mes, la planta había proseguido su crecimiento desarrollando un sistema de raíces más complejo y los conductores mixtos poliméricos que se habían integrado mantuvieron sus propiedades eléctricas.

Los investigadores usaron la línea de luz BL11 Non-Crystalline Diffraction (NCD-SWEET) para caracterizar la estructura del polímero en las raíces mediante wide-angle X-ray scattering (WAXS). Observaron que el polímero presentaba una estructura muy ordenada, lo que resulta fundamental para que tenga unas propiedades electrónicas adecuadas. Dada la baja cantidad de muestra disponible para el estudio, consistente en una fina capa sobre las raíces, este caso científico solo pudo ser resuelto mediante técnicas de alta sensibilidad, como las disponibles en los sincrotrones. Como ejemplo de la funcionalidad obtenida los investigadores sumergieron dos raíces funcionalizadas en una disolución de cloruro de potasio 0,01M y usaron fibra de carbón para realizar el contacto electrónico entre

ambas, construyendo así un supercondensador que, fue sometido a sucesivas cargas-descargas mediante voltimetría cíclica. El supercondensador desarrolló 8 mF a 5 microA mientras que cuando no se funcionaliza la raíz la capacidad es 100 veces a menor para una corriente 10 veces menor.

No puedo ahora dejar de exponer otro ejemplo de uso de la luz de los sincrotrones mediante la cual se ha conseguido desvelar el mecanismo de acción de los fármacos más usados para combatir la malaria [6]. Actualmente nos enfrentamos a una mayor dispersión geográfica del mosquito que transmite la enfermedad, probablemente como consecuencia del elevado número de viajeros que conlleva la globalización social y económica, y el notable aumento de temperaturas en las zonas templadas. La sociedad debe prepararse para el impacto que esto puede tener en la aparición de enfermedades como la malaria en zonas donde antes los casos eran solo los importados por viajeros esporádicos. Para combatir cualquier enfermedad se hace necesario desvelar y conocer con muy alta precisión su mecanismo de funcionamiento. En el caso de la malaria cuando el parásito llega al huésped infecta los glóbulos rojos y se nutre de la hemoglobina. Los fármacos de la familia de las quinolinas, como las píldoras que se basan en la quinina, se han mostrado efectivas para la lucha contra el plasmodium causante de la enfermedad. Este libera, tras nutrirse, grupos hemo que en grandes cantidades resultan tóxicas para el parásito, y así la producción de estos debe ser lenta o al menos igual que la tasa de eliminación por cristalización de hemozoina.

El estudio in vivo del método de acción a nivel molecular de bromoquina, un compuesto análogo a la cloroquina se ha llevado a cabo mediante una fuente de luz extremadamente brillante. El estudio se realizó en tres sincrotrones diferentes: en ALBA, en el ESRF, que ya he mencionado anteriormente, y en BESSY-II localizado en Berlín [7]. Tanto en ALBA, en la línea MISTRAL, como en BESSY-II se pueden visualizar células enteras y en su estado natural mediante crio-tomografía de R-X puesto que las muestras no necesitan ser cortadas ni tratadas con agente químico alguno que puedan alterar su estado.

Por otro lado, en el ESRF se obtuvieron mapas de distribución de bromo y hierro mediante fluorescencia de R-X. La fluorescencia de rayos X en líneas de sincrotrón permite usar haces de alta calidad que, pueden focalizarse en áreas extremadamente pequeñas dentro de muestras ampliamente heterogéneas para cuantificar cantidades extremadamente pequeñas en áreas muy grandes. Esto

abre el campo a nuevas investigaciones dentro del campo de las ciencias biológicas donde la mayoría de los elementos metálicos se encuentran en bajas concentraciones y dispersos, pero juegan un papel fundamental. Volviendo al caso que nos ocupa ahora, se pudo así determinar que los átomos de bromo se encuentran distribuidos por la superficie de la membrana de la vacuola digestiva, por el núcleo y la membrana del parásito, así como por la superficie de los cristales de hemozoína con densidades correspondientes al 10 % de cobertura de superficie de bromoquina.

Se concluyó que la bromoquina capta los cristales de hemozoína y evita su crecimiento, por lo que los grupos hemo generados por el parásito en su digestión no pueden ser eliminados a una velocidad suficiente. Adicionalmente, la bromoquina se acumula en el sistema digestivo de parásito lo que produce una mejora de su acción al evitar el acoplamiento de los grupos hemo a la superficie del cristal de hemozoína.

Tres sincrotrones han arrojado su luz sobre un mecanismo de acción que, según los autores del estudio se puede generalizar a todos los fármacos de quinolina y otras familias de antipalúdicos como las artemisininas

Puesto que, la crio-nanotomografía es una técnica extremadamente interesante al permitir visualizar en tres dimensiones células en su estado natural y requiere menos fundamento espectroscópico para el análisis de los resultados, es de uso bastante más generalizado en las ciencias biosanitarias. Por ello, pondré otro ejemplo reciente de su uso. En este caso se usó de nuevo la línea MISTRAL de ALBA para llevar a cabo estudios por criotomografía mediante rayos X blandos, con objeto de profundizar en el proceso de formación de hueso, y así facilitar el desarrollo de nuevos tratamientos de cáncer de huesos como el osteosarcoma [8] [9].

El fenómeno conocido como biomineralización de la apatita de calcio en hidroxiapatita es el mayor responsable de la formación de huesos dado que, del total de la masa del hueso, cerca de dos terceras partes es hidroxiapatita. El mecanismo por el cual dentro de la célula se produce el proceso de transformación, y como se transmite a la matriz extracelular, no es todavía completamente conocido. En el estudio de Andrea Sorrentino y colaboradores [8] se abordó la caracterización de depósitos de calcio de células madre mesenquimales óseas

humanas expuestas un cóctel osteogénico durante varios días y posteriormente analizadas mediante crio-nanotomografía y crio-microscopía XANES. Gracias a la primera técnica se pudo conseguir nanotomogramas de las células con una resolución mil veces mayor que con una criotomografía convencional. Mientras que, con la segunda técnica se barrió la energía de los fotones incidentes a través del borde L de absorción del calcio, determinándose el estado químico de este elemento con una resolución espacial de unas decenas de nanómetros y distinguiéndose las zonas ricas en calcio de las estructuras densas de carbono como lípidos, liposomas o membranas. Una vez se realiza el análisis espectral mediante criomicroscopía XANES barriendo la energía del borde del calcio y la absorbancia máxima correspondiente a línea L3 de Ca, se pueden detectar que solo algunas de las estructura densas contienen calcio. Adicionalmente los espectros XANES mostraron absorbancias máximas a energías que son características de cada fase, pudiendo así analizarse el estado químico del calcio detectado en cada estructura densa filtrada.

A través de este estudio y tomando como bases otros precedentes [10], los autores concluyen que en el proceso de biomineralización el precursor de hidroxapatita es el polimorfo carbonato de calcio conocido como calcita confirmando que, como se había propuesto anteriormente [10] la generación de depósitos óseos de Ca se inicia con un compuesto donde el Ca no está unido al grupo fosfato. Todavía en el ámbito de la especulación en la fase inicial de las deposiciones (durante los cuatro primeros días), el carbonato de calcio se encuentra en estado amorfo, cristalizando posteriormente. Se detectó también la presencia de hidroxapatita aunque en menor cantidad que calcita durante la fase temprana de la osteogénesis. Se conoce también que existen otros intermedios, como compuestos de cinc o magnesio, que tienen un papel importante en la posterior transformación de la calcita en fosfato de calcio y posteriormente en hidroxapatita en los siguientes días, aunque el momento de su actuación está todavía sin desvelar. Quizás la luz del sincrotrón permita confirmar su papel en un futuro próximo

No puedo por menos que abordar otro ejemplo de interés tomado del ESRE, aunque ya muy brevemente. En la línea CM-01 de criomicroscopía electrónica se implementó una nueva técnica que permite obtener imágenes de moléculas sencillas y complejas sin necesidades de cristalización. La criomicroscopía electrónica se puede usar para la determinación de la estructura de proteínas con resolución

subnanométrica de hasta 2 Å. En esta línea de sincrotrón los datos, de una gran resolución, son obtenidos de una forma muy rápida lo que evita la degradación de las moléculas más complejas. En esta línea durante los meses más agudos de la pandemia de COVID-19 se iniciaron cinco proyectos para la investigación de este nuevo coronavirus. Uno de los estudios se focalizó en una poliproteína precursora del virus conocida como Nsp3 que posee 15 proteínas individuales que, son cruciales para la funcionalidad del virus. Recientemente también gracias a la línea CM01 se ha conseguido ver por primera vez, con una resolución de 3 Å, donde tiene lugar la replicación de algunos virus como el SARS-Cov-2. Por otro lado, en la línea de bio-imagen BM05 se investigó el impacto tras la infección del virus en diferentes órganos.

Pero la luz sincrotrón no está tan solo disponible para los investigadores de la academia. También a través de programas especiales los sincrotrones permiten que, pequeñas y medianas empresas mejoren su competitividad, y así, también la de la Unión Europea, en campos estratégicos. La empresa Altinco, cuyo ámbito de actuación son los productos agroquímicos sostenibles, investigó en colaboración con ALBA, en la línea de luz «CORE LEVEL ABSORPTION and EMISSION SPECTROSCOPIES (CLAESS) un nuevo producto para optimizar el podado de diferentes variedades de cultivo [11]. Mediante la completa caracterización de su producto, utilizando espectroscopía de absorción de rayos X, consiguieron la información necesaria sobre la composición y cantidad de complejo de cobre de su producto en diferentes formulaciones. Se facilitó así el registro de estos en la European Chemical Agency como paso previo a su comercialización.

En todos los ejemplos anteriores me he circunscrito al uso de líneas de luz sincrotrón, pero existen otras grandes instalaciones donde se pueden llevar a cabo mediante el mismo procedimiento el envío de propuestas para el uso de otras técnicas igualmente interesantes que, de ninguna otra forma serían asequibles para los investigadores de la facultad y que, cada vez más a menudo resultarán esenciales para aumentar la calidad y el impacto de nuestras investigaciones.

Las técnicas que están asequibles en un sincrotrón se fundamentan en el uso de radiación X. Esta radiación es dispersada por los electrones de los átomos que forman la materia, la de la vida y la inerte. Pero en la materia de la vida el papel de los átomos de hidrógeno es crucial, tanto estructuralmente como funcionalmente. La determinación de la posición y orientación de los átomos de hidrogeno en

una molécula es esencial para entender su papel biológico. Y lamentablemente, la baja densidad electrónica a su alrededor le hacen invisible a los rayos X. Pero existe una alternativa, los haces de neutrones.

Disponemos así de reactores nucleares como el del Instituto Laue-Lagenvin (ILL) en Grenoble (Figura 6) o el del Research Neutron Source Heinz-Maier-Leibnits de la Universidad de Múnich en Garching. En el ILL se puede acceder a un muy elevado número de líneas (Figura 7), donde, por ejemplo, se llevan a cabo investigaciones en estructuras, tamaño y forma de proteínas, ácido nucleicos y biomembranas en la línea D22, o mecanismos enzimáticos e interacciones de fármacos o ligandos en la línea LADI, etc.



**Figura 6.** Instituto Laue Langevin (Grenoble) con vista del reactor nuclear.

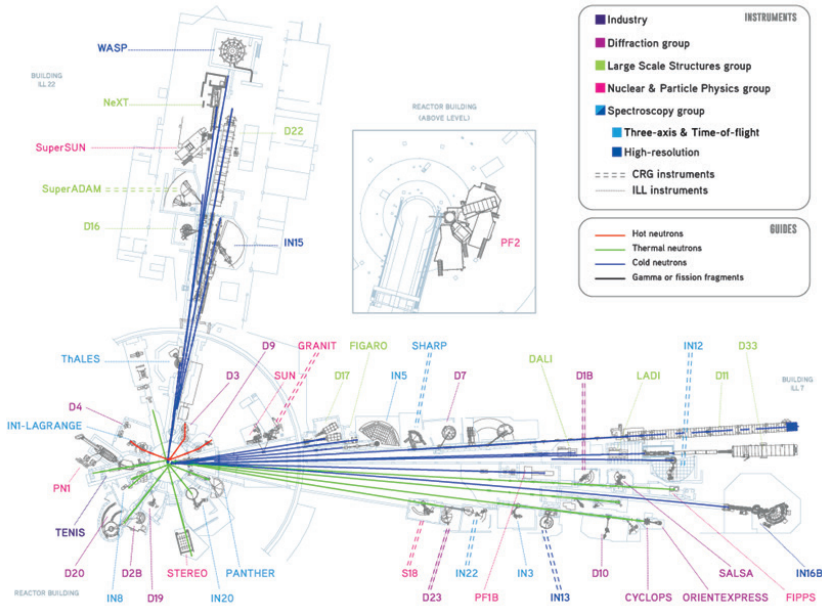


Figura 7. Líneas disponibles en ILL.

Y esta instalación ha estado ahí, asequible para todos nosotros desde hace mucho tiempo, pues aunque fue creada por un acuerdo entre el gobierno francés y el alemán firmado en enero de 1967, al que se incorporó también Reino Unido, participan actualmente en su financiación catorce países, entre ellos España, el primer país en incorporarse como miembro científico asociado en 1987. Otra vez finales de los 80, como los planes nacionales en el gran salto adelante de la ciencia española.

Acabará ya, y lo haré con un último ejemplo de investigación en el ILL. En la línea LADI el uso del difractómetro Quasi-Laue LADIII permite investigar directamente la transferencia de protones en sistemas biológicos que resultan clave para develar mecanismos enzimáticos, pudiendo así, guiar un diseño racional de fármacos. Este es el caso del estudio que se realizó en esta línea del ILL y en la línea CG-4D, instrumento IMAGINE del High Flux Isotope Reactor del Laboratorio Nacional de Oak Ridge, localizado en Tennessee [12, 13] sobre la proteasa HIV-1. Esta es una enzima que resulta esencial en la replicación del VIH, el retrovirus que causa

SIDA. La ausencia de actividad de dicha proteasa hace que, el virus permanezca en estado no infeccioso al impedir su replicación por lo que, la inhibición de la actividad de dicha enzima se propuso como una diana clave en la aplicación de terapias antirretrovirales para atacar al virus. El diseño de terapias antirretrovirales efectivas había sido desarrollado, hasta mediados de la década pasada, en función de la estructura, determinada mediante cristalografía de rayos X, de los complejos formados por la proteasa HIV-1 y el correspondiente fármaco. No obstante, existe una limitación de esta metodología y es que las posiciones de los átomos de hidrógeno móviles y de los protones, no pueden ser determinadas mediante rayos X, y sin embargo, el conocimiento de su posición y de sus movimientos resulta clave puesto que, los enlaces de hidrógeno que forman influyen en la efectividad del anclaje del fármaco a su diana.

Y así el Dr. Kovalesky y sus colaboradores [12] investigaron la estructura del complejo Proteasa HIV y el inhibidor Darunavir profundizando en los detalles de los enlaces de hidrógeno en los sitios activos desvelando así, las vías para favorecer la interacción del fármaco y reducir la resistencia a él.

En esta investigación la cristalografía de neutrones se usó para determinar las estructuras a diferentes pHs y ubicar directamente los protones antes y después de una transferencia de dos protones, inducida por el pH, entre los residuos de ácido aspártico catalítico y el grupo hidroxilo del fármaco clínico unido Darunavir, ubicado éste en el sitio catalítico de la enzima proteasa del VIH-1. La transferencia de dos protones se desencadena por los efectos electrostáticos que, surgen de los cambios de estado de protonación de los residuos superficiales lejos del sitio activo. El mecanismo y el efecto del pH están respaldados por cálculos de mecánica cuántica/mecánica molecular (QM/MM). La configuración de protones a pH bajo en el sitio catalítico se considera crítica para la acción catalítica de esta enzima y puede aplicarse de manera más general a otras proteasas aspárticas.

Voy finalizando; en esta conferencia he pretendido impulsar desde este ámbito el uso de las grandes instalaciones europeas, desvelando, aunque no de forma exhaustiva, por no resultar tedioso, que existen líneas diversas en los sincrotrones que cubren todo el espectro de la investigación que se lleva a cabo en esta Facultad. En definitiva en los sincrotrones *hay luz para todos*.

He dicho.



## Bibliografía

[1] KUHN, A.; PLEWS, M. R.; PÉREZ-FLORES, J. C.; FAUTH, F.; HOELZEL, M.; CABANA, J.; GARCÍA-ALVARADO, F. (2020). «Redox Chemistry and Reversible Structural Changes in Rhombohedral VO<sub>2</sub>F Cathode during Li Intercalation». *Inorganic Chemistry*, 59, 10048-10058.

[2] ÁLVAREZ-MARIMON, E.; CASTILLO-MICHEL, H.; REYES-HERRERA, J.; SEIRA, J.; ASO, E.; CARMONA, M.; FERRER, I.; CLADERA, J.; BENSENSY-CASES, N. (2021). «Synchrotron X-ray Fluorescence and FTIR Signatures for Amyloid Fibrillary and Nonfibrillary Plaques». *ACS Chemical Neuroscience*, 12, 1961-1971.

[3] <https://www.cells.es/es/actualidad/noticias/caracterizan-placas-amiloides-en-alzheim>)

[4] PARKER, D.; DAGUERRE, Y.; DUFIL, G.; MANTIONE, D.; SOLANO, E.; CLOUTET, E.; HADZIIOANNOU, G.; NÄSHOLM, T.; BERGGREN, M.; PAVLOPOULOU, E.; STAVRINIDOU, E. (2021). «Biohybrid plants with electronic roots *via in vivo* polymerization of conjugated oligomers». *Materials Horizons*, 8, 3295-3305.

[5] <https://www.youtube.com/watch?v=7jdmxyqxsM0>

[6] <https://www.cells.es/es/actualidad/noticias/revelado-el-mecanismo-de-accion-de-los-farmacos-mas-usados-contr-la-malaria>

[7] KAPISHNIKOV, S.; STAALSØ, T.; YANG, Y.; LEE, J.; PÉREZ-BERNÁ, A.J.; PEREIRO, E.; YANG, Y.; WERNER, S.; GUTTMANN, P.; LEISEROWITZ, L.; ALS-NIELSEN, J. (2019). «Mode of action of quinoline antimalarial drugs in red blood cells infected by *Plasmodium falciparum* revealed in vivo». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116, 22946-22952.

[8] SORRENTINO, A.; MALUCELLI, E.; ROSSI, F.; CAPPADONE, C.; FARRUGGIA, G.; MOSCHENI, C.; PEREZ-BERNA, A. J.; CONESA, J. J.; COLLETTI, C.; ROVERI, N.; PEREIRO, E.; IOTTI, S. (2021). «Calcite as a Precursor of Hydroxyapatite in the Early Biomineralization of Differentiating Human Bone-Marrow Mesenchymal Stem Cells». *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 4939.

[9] <https://www.albasynchrotron.es/en/media/news/researchers-discover-the-origin-of-calcium-in-human-bones>

[10] PROCOPIO, A.; MALUCELLI, E.; PACUREANU, A.; CAPPADONE, C.; FARRUGGIA, G.; SARGENTI, A.; CASTIGLIONI, S.; ALTAMURA, D.; SORRENTINO, A.; GIANNINI, C.; PEREIRO, E.; CLOETENS, P.; MAIER, J. A. M.; IOTTI, S. (2019). «Chemical Fingerprint of Zn–Hydroxyapatite in the Early Stages of Osteogenic Differentiation». *ACS Central Science*, 5, 1449-1460.

[11] (<https://www.cells.es/es/actualidad/noticias/perfeccionando-productos-agroquimicos-con-luz-de-sincrotron>).

[12] GERLITS, O.; WYMORE, T.; DAS, A.; SHEN, C.-H.; PARKS, J. M.; SMITH, J. C.; WEISS, K. L.; KEEN, D. A.; BLAKELEY, M. P.; LOUIS, J. M.; LANGAN, P.; WEBER, I. T.; KOVALEVSKY, A. (2016). «Long-Range Electrostatics-Induced Two-Proton Transfer Captured by Neutron Crystallography in an Enzyme Catalytic Site». *Angewandte Chemie International Edition*, 55, 4924-4927.

[13] <https://www.ill.eu/news-press-events/press-corner/press-releases/neutrons-could-discover-the-key-to-next-generation-hiv-drugs>

**Flaviano García Alvarado.** En 1991 alcanzó el grado de Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense gracias a sus investigaciones sobre materiales superconductores de alta temperatura. Estas fueron realizadas en la Facultad de Ciencias Químicas de dicha Universidad y en el Chemical Crystallography Laboratory de la Universidad de Oxford. Posteriormente se traslada al Centro de Investigación de la compañía Bell Communications Research Inc, una escisión de Bell Labs (AT&T), en New Jersey (USA), donde trabaja entre los años 1991 y 1992 en el campo de la química de intercalación y materiales para baterías de litio. Continúa con su actividad en este campo tras su vuelta a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense donde permanece hasta 1995 como Profesor Ayudante Doctor. En ese año se incorpora a la Universidad CEU San Pablo como Profesor Adjunto donde, actualmente, y desde el año 2007, es Catedrático. Ha ocupado los cargos de Director de Departamento (1995-2004) y Vicedecano de la Facultad de Farmacia (2004-2022). Dirige el grupo de investigación en Química del Estado Sólido y de los Materiales desde 1995, el ahora GIR ESYMAT.

Las investigaciones que, desde 1987 ha venido realizando en el campo de los materiales han sido posibles gracias a su participación en 43 proyectos de investigación de los cuales ha dirigido 25 en la Universidad CEU San Pablo con una financiación acumulada cercana a los 3,2 M de euros. Ha publicado 160 artículos científicos, 140 de ellos en revistas Internacionales indexadas, y es autor de seis patentes, una de ellas mundial, y licenciada a la compañía AT&T. Ha dirigido 10 tesis doctorales. En la actualidad sus tareas investigadoras se encaminan a la obtención de nuevos materiales para baterías post Li, como las de ion sodio y magnesio, y electrolizadores de alta temperatura.

Fue profesor invitado en la Université de Picardie-Jules Verne (Francia), y ha realizado estancias en University of St Andrews (Escocia, Reino Unido) y en Northwestern University (Evanston, Illinois).

Desde el año 2016 es el Presidente del Grupo Especializado de Química del Estado Sólido de la Real Sociedad Española de Química, y el representante español en la División Europea de Química del Estado Sólido.