

# Índice

ARS PHARMACEUTICA

Volumen 35, número 2; 207-383, 1994

ISSN: 0004-2927

LOSADA, M.: Ochoa, hombre de ciencia y de bien.....	211-249
GARCÍA-LÓPEZ, J. A. y MARTÍNEZ, F.: Cuatro años de experiencia de prácticas tuteladas en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada: 1990-1994.....	251-259
<b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b>	
GARCÍA, C.; BARBER, T.; PUERTES, I.; MURGUI, A. y VIÑA, J. R.: Interrelaciones entre GSH y ascorbato en células de mamífero: Implicaciones fisiológicas y clínicas .....	261-275
VALDERRAMA, M. J.: Modelos estocásticos dinámicos en las ciencias experimentales .....	277-287
<b>TRABAJOS ORIGINALES</b>	
MERZOUKI, A.; ED-DERFOUFI, F. y MOLERO, J.: Problemática de la taxonomía del género cannabis.....	289-297
LÓPEZ-DÍAZ, M. T. y MARTÍNEZ-GARCÍA, C.: El Colegio de Farmacia de San Antonio de Sevilla (2) .....	299-308
BARRERO, A. F.; HERRADOR, M. M. y POYATOS, J. A.: Reactividad de 2-acetilhidrazonometil-1-arilimidazol frente a agentes reductores .....	309-314
PERIAGO, J. L.; TORRES, M. N.; SÁNCHEZ-MEDINA, L.; GIL, A., y FAUS, M. <sup>a</sup> J.: Contenido de aminoácidos libres en frutos de chirimoyo durante la maduración .....	315-326
<b>ACTIVIDADES DE LA FACULTAD</b>	
RAMOS, A. y LLOSÁ, J.: La Escuela de Análisis Clínicos de la Universidad de Granada.....	327-330
THOMAS, J.: Academia Iberoamericana de Farmacia: Estatutos y Académicos .....	337-346
<b>FARMACIA PROFESIONAL</b>	
CORDÓN, R. y MARTÍN-REYES, A. J.: Principios activos frecuentemente recetados en formulación magistral para la obesidad .....	347-361
ACTIVIDAD CIENTÍFICA .....	363-365
REVISTAS DE LA HEMEROTECA .....	367-380
CRÍTICA DE LIBROS .....	381-383

# Ochoa, hombre de ciencia y de bien

Ochoa, man of science and goodness

MANUEL LOSADA VILLASANTE \*

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. Sevilla. España.

## RESUMEN

Como homenaje, lleno de admiración, gratitud y afecto a su memoria, este artículo es una biografía científica y humana del profesor Ochoa (1905-1993), una de las autoridades más sobresalientes de la bioquímica clásica —que brilló con magnificencia en la primera mitad de este siglo— y uno de los fundadores de la biología molecular, nacida con vigor y grandeza en la década de los 50. Después de su educación inicial en Málaga, Severo Ochoa ingresó en la Universidad de Madrid en 1922 para estudiar medicina bajo la influencia del famoso neuroanatomista Ramón y Cajal y fue seleccionado para trabajar bajo la dirección del profesor de fisiología Negrín. De 1929 a 1941, Ochoa trabajó en Alemania con Meyerhof, en Inglaterra con Dale y Peters y en Estados Unidos con los Cori. Después de su larga peregrinación, su destino fue Nueva York, donde fue nombrado investigador asociado y profesor de bioquímica y llevó a cabo la mayoría de sus célebres descubrimientos durante el período 1942-1974, en que se trasladó a Nutley hasta la fecha de su vuelta definitiva a Madrid en 1985. Ochoa es el padre de la fosforilación oxidativa y el descubridor de la polinucleótido fosforilasa, el enzima que cataliza la formación del ácido ribonucleico a partir de los nucleósido-difosfatos, y también contribuyó decisivamente a la elucidación de algunas de las reacciones fundamentales de la fotosíntesis y del metabolismo intermediario, al desciframiento del código genético y a la biosíntesis de proteínas. Ochoa fue galardonado en 1959 con el Premio Nobel de fisiología o medicina, que compartió con su antiguo discípulo Arthur Kornberg.

**Palabras clave:** Biografía de Severo Ochoa (1905-1993). Infancia: Enseñanza primaria y secundaria (Málaga). Juventud: Facultad de Medicina, grados de Licenciado y doctor (Madrid). Años de peregrinación en su período predoctoral y postdoctoral en Europa y USA. Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York. Instituto Roche de Biología Molecular (Nutley). Centro de Biología Molecular (Madrid). Fosforilación oxidativa. Enzimología. Fotosíntesis. Metabolismo intermediario. Polinucleótido fosforilasa. El código genético. Biosíntesis de proteínas.

## ABSTRACT

As a homage, full of admiration, gratitude and affection, to his memory, this article is a scientific and human biography of professor Ochoa (1905-1993), one of the most

\* Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Académico Numerario de la Academia Iberoamericana de Farmacia.

outstanding authorities of classic biochemistry—which shone with magnificence in the first half of this century—and one of the founders of modern molecular biology, born with vigour and grandeur in the late 1950s. After his initial education in Málaga, Severo Ochoa entered Madrid University in 1922 to study medicine under the influence exerted upon him by the famous neuroanatomist Ramón y Cajal and was selected to work under the direction of the professor of physiology Negrin. From 1929 to 1941, Ochoa worked in Germany with Meyerhof, in England with Dale and Peters, and in USA with the Coris. After Ochoa's long peregrination, his destination was New York, where he became research associate and professor of biochemistry and carried out most of his celebrated discoveries during the period 1942-1974, when he moved to Nutley until the date of his definitive return to Madrid in 1985. Ochoa is the father of oxidative phosphorylation and the discoverer of polynucleotide phosphorylase, the enzyme which catalyzes the formation of ribonucleic acid from nucleoside diphosphates. He also contributed decisively to the elucidation of some fundamental reactions in photosynthesis and intermediary metabolism, the breaking of the genetic code and the biosynthesis of proteins. Ochoa was awarded the 1959 Nobel Prize for physiology or medicine, sharing it with his former student Arthur Kornberg.

**Key words:** Severo Ochoa's biography (1905-1993). Childhood: Private and high school (Málaga). Adolescence: School of Medicine, MD and PhD degrees (Madrid). Predoctoral and postdoctoral wandering years in Europe and USA. Professorship: New York University Medical School. Roche Institute of Molecular Biology (Nutley). Centro de Biología Molecular (Madrid). Oxidative phosphorylation. Enzymology. Photosynthesis. Intermediary metabolism. Polynucleotide phosphorylase. The genetic code. Protein biosynthesis.

Recibido: 24-3-94.

Aceptado: 31-3-94.

BIBLID [0004-2927(1994) 35:2; 211-249]

*Creo que en la biografía de mi marido es inseparable el aspecto científico del aspecto humano.*

Carmen García-Cobián de Ochoa

Es para mí un inmenso honor, que nunca podré olvidar, haber sido elegido por las Reales Academias Sevillanas de Medicina y Ciencias para ofrecer este homenaje póstumo en memoria de quien siempre me distinguió con su paternal afecto y estima científica. Y también lo es en alto grado que la Academia Iberoamericana de Farmacia se haya adherido a este acto con la publicación en la revista *Ars Pharmaceutica* de la Universidad de Granada de mi intervención. Si el nivel y la calidad de un homenaje a una personalidad insigne de la ciencia viniesen marcados por la admiración y el cariño sentidos hacia ella, raramente podrían otros superar al mío.

Nada más fácil ni más difícil que entresacar lo más sobresaliente, noble y digno de la vida de un gran hombre como don Severo, cuya estatura científica

y moral alcanzó las más altas cimas del género humano, pues en él se conjuntaron grandeza y sencillez, sabiduría y humanidad. Como un imponente pico aislado en las abruptas cumbres de sus queridas montañas asturianas, así emerge su gallarda y señorial figura de hombre sabio y bueno en la segunda mitad de nuestro siglo, una de las épocas más brillantes de la moderna biología, en la que a él le cupo en suerte vivir y en la que fue, sin duda, indiscutible pionero en casi todos sus frentes. Ochoa ha sido ciertamente no sólo uno de los últimos supervivientes de lo que podríamos llamar la *bioquímica clásica* ---que brilló con fulgor propio, como nueva rama de la química, en la primera mitad del siglo xx--- sino uno de los más destacados fundadores de la novísima *biología molecular*, nacida con duende, vigor y genio en la década de 1950.

Tuve la dicha de conocer al profesor Severo Ochoa durante una de mis estancias en Nueva York, en el verano de 1959, pocos meses antes de que recibiera el premio Nobel de Fisiología o Medicina, compartido con su brillante discípulo Arthur Kornberg. Fui a verle con mi compañero en Berkeley Achim Trebst para visitar su laboratorio y darle a conocer, con la emoción propia de los jóvenes investigadores que inician su carrera científica, nuestro hallazgo de un nuevo “enzima condensante”, hermano menor del que a él le había dado ya fama. Nos atendió con la cordialidad y cortesía proverbiales en él y que siempre le distinguieron. Desde entonces, nuestras relaciones fueron cada vez más estrechas, tanto en Madrid como en Sevilla. Especialmente recuerdo su visita a nuestra casa en 1971 con el profesor Stanley, otro de los pioneros de la Biología Molecular, que recibió en 1946 el premio Nobel de Química por haber cristalizado el primer virus. Desgraciadamente, Stanley moriría pocos días después en Salamanca.

Creo que también tuve la suerte de ser uno de los primeros en escribir, usando el propio material que él mismo me facilitó, la biografía condensada de Ochoa para una gran Enciclopedia Iberoamericana en 1967. Cuando se la envié redactada para su aprobación, me la devolvió corregida y aumentada de su puño y letra, como si se tratara de un trabajo científico revisado y puesto al día por la máxima autoridad en el tema. A pesar de mi estrecha relación con él y del profundo conocimiento de su persona y obra, no hubiera podido ampliarla en los términos que hoy lo hago si no hubiera tenido a mi alcance su autobiografía, que, con el título *The pursuit of a hobby*, escribió para el *Annual Review of Biochemistry* en 1980. También han sido para mí de inestimable valor el artículo *Severo Ochoa and the development of biochemistry*, que le dedicaron en su 75 aniversario su íntimo amigo Francisco Grande y mi inolvidable y nunca olvidado compañero Carlos Asensio, y, particularmente, el comprensivo y fidedigno libro *Severo Ochoa, la emoción de descubrir*, de su biógrafo, el periodista y escritor Marino Gómez-Santos, en sus ediciones de 1989 y 1993. Creo que para valorar en todo lo que significa este libro excepcional para la historia es importante conocer que el propio Ochoa lo prologó con una carta en la que dejó



Severo Ochoa y Manuel Losada

constancia de la reconocida maestría y gran sensibilidad de Gómez-Santos y, sobre todo, de su cariño al biografiado.

La vida de don Severo Ochoa fue siempre, humana y científicamente, ejemplar para todos y, especialmente, para los hombres de ciencia españoles, que tanto le debemos. En su personalidad destacan, con perfiles propios, su entusiasmo científico desbordante, su incansable actividad y completa dedicación a la investigación y la docencia, su honestidad intelectual, su estilo preciso y elegante, y, en fin, su talante liberal, respetuoso y tolerante, y su elevado y puro sentido del amor y la amistad.

El profesor Ochoa escribió poco antes de su muerte: “La vida es explicable, en casi, si no en su totalidad, en términos de la física y la química. Esto no quiere decir, sin embargo, que sepamos lo que es la vida. ¿Lo sabremos jamás?”. Efectivamente, nadie en este mundo sabe —él ya sí— si la vida acaba o empieza con la muerte, pero todos sabemos que el espíritu supera y sobrevive a la materia. Hoy, su cuerpo —como el de cualquier mortal— es polvo, pura ceniza sin valor apenas, como nos cuenta el Génesis, pero su gloria —su gloria de esforzado titán, ganada a pulso— es enorme, universal y eterna. Tanto Ochoa como Kornberg entendieron la vida como química, pero sobre todo como amor.

## INFANCIA Y JUVENTUD

Nace Ochoa en 1905, entre el mar y la montaña, en la villa asturiana de Luarca, donde hoy su cuerpo reposa unido para la eternidad, como reza su epitafio, con los restos de su querida mujer en el panteón familiar. Su padre, Severo Ochoa, igualmente asturiano, abogado y hombre de negocios, se trasladó muy joven a Puerto Rico, donde fundó y fue presidente de una institución que continúa todavía su actividad como gran Centro Médico. Su madre, doña Carmen de Albornoz, mujer inteligente y buena, nació también en Asturias, pero de padres procedentes de una ilustre familia del Levante español. Casi todos los hijos del matrimonio Ochoa-Albornoz nacieron en Puerto Rico, salvo Dolores, la mayor, y Severo, el más pequeño de los siete hermanos. Severín, como le llamaban por ser el menor, un niño mimado y de constitución débil que se crió fuerte y sano gracias a haber sido amamantado por una lozana vaqueira, quedó huérfano a los siete años al morir su padre, que se había retirado joven de los negocios. La economía familiar no sufrió, sin embargo, grave quebranto con la muerte de don Severo, pues su viuda continuó percibiendo ingresos de Puerto Rico y pudo atender con comodidad y decoro a la educación de sus hijos.

Por consejo médico y para paliar su bronquitis crónica, doña Carmen decidió trasladarse a Málaga con el propósito de residir en la capital mediterránea de septiembre a junio y pasar los veranos en la quinta de recreo de Villar, en Asturias. Siendo muy religiosa, no es extraño que Severo, que había iniciado

su educación en el Colegio de los Hermanos Maristas de Gijón, asistiese primero, como otros famosos intelectuales, al Colegio de los Jesuitas de Málaga, donde se distinguió por su marcado acento asturiano y su aplicación. A los diez años continuó su instrucción en un colegio privado, en el que también estudió el poeta sevillano Vicente Aleixandre. Finalmente, se incorporaría al Instituto de Segunda Enseñanza, donde contó entre sus más asiduos compañeros con José María García Valdecasas, a quien le uniría hasta el fin de su carrera una íntima amistad, sólo rota por los enojosos incidentes de unas oposiciones a cátedra que —por lo que significaron en el devenir de la vida científica de Ochoa y por lo que significan, aun hoy, para muchos universitarios españoles— relataré con detalle más adelante. De Ochoa decía Valdecasas que era afable y jamás tuvo un gesto violento ni se le oyó transmitir o inventar rumores o chismes, cualidades de caballerosidad y alta hidalguía que le distinguirían siempre a lo largo de su muy larga vida.

En su adolescencia se aficionó Ochoa a la fotografía, la música clásica y moderna, la lectura de libros de viajes y aventuras, la equitación y los automóviles, que le atraían irresistiblemente. A lo largo de su vida llegó a tener una docena, entre ellos un Cádillac, un Cádillac Sevilla, un Seat Málaga, un Mercedes 300 y un Mercedes 560. El paso al Instituto de Segunda Enseñanza supondría también para Ochoa el despertar de su atracción por las Ciencias Naturales. En su autobiografía refiere que este interés se debió en gran parte a la estimulante enseñanza de un joven profesor de Química, don Eduardo García Rodeja. Es curioso que otro ilustre bioquímico y químico español, don Manuel Lora-Tamayo, se haya expresado recientemente en términos parecidos en su libro *LO QUE YO HE CONOCIDO (Recuerdos de un viejo catedrático que fue ministro)*, pues también él tuvo la suerte de recibir en Jerez las enseñanzas de García Rodeja, antes del traslado de éste a Málaga. En la presentación del libro de don Manuel, yo subrayé que coincidía con el gran maestro y ex-ministro en que aquella época, que yo todavía alcanzaría a conocer, fue ciertamente un “siglo de oro” de la docencia media española.

Valdecasas, que había trasladado su matrícula del Instituto de Málaga al de Sevilla, instó a Ochoa a que hiciera lo mismo, circunstancia por la que éste conoció nuestra ciudad en un caluroso mes de Junio de 1920. El calor de aquellos días en Sevilla fue el más intenso que recordaba haber tenido que soportar en su vida. Le sorprendió el ver las calles estrechas entoldadas para protegerlas del sol. También el hecho de que casi todas las casas sevillanas tuvieran un patio cuyo frescor interior contrastaba con el calor tórrido de la calle. Ochoa recibe su título de Bachiller del Instituto de Málaga en 1922. En su expediente no figuran suspensos ni aprobados; las notas más bajas que tuvo fueron calificadas como notables.

## LICENCIATURA Y APRENDIZAJE

Ochoa inicia en 1922 sus estudios de licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid y, como él mismo subraya, no porque tuviera la intención de ejercer la profesión de médico, sino porque, a su juicio, éste era entonces en España el mejor camino para formarse como biólogo. Atraído por los éxitos de Cajal, soñaba con estudiar histología con el genial maestro aragonés después de cursar el preparatorio, pero se llevó una gran desilusión al enterarse de que el septuagenario sabio se había ya jubilado, si bien continuaba todavía investigando en el laboratorio que el Gobierno le había construido. En la Facultad de Medicina de San Carlos estudiaba también entonces un muchacho brillantísimo que fue después un hombre extraordinario y llegó a ser General de los Jesuitas, el padre Pedro Arrupe. Ochoa volvió a verle en un restaurante en uno de sus viajes al Japón, encuentro que fue muy emocionante para ambos. Después, le visitó para manifestarle su admiración y, a pesar de declararse agnóstico, quiso arrodillarse para recibir la bendición de su amigo Pedro, ya enfermo. Ochoa, aparte de hombre íntegro, fue siempre muy delicado, prudente y respetuoso con las creencias de los demás. Para Ochoa “no tiene por qué haber contradicción entre las ciencias y las creencias religiosas”. Su mujer fue muy creyente y practicante, y Ochoa respetó este hecho profundamente. Valdeca-sas describió a Ochoa como un místico-científico, buscador de la verdad positiva.

Afortunadamente, en su segundo curso de carrera tuvo como profesor de Fisiología al joven y brillante Negrín, que se había doctorado con Hering en Leipzig, donde contrajo matrimonio con María Mijailova, de familia de rusos blancos refugiada en Alemania. Negrín estimuló a Ochoa no sólo con sus enseñanzas prácticas y teóricas, sino con su viva imaginación y consejos y la recomendación de la lectura de monografías y textos en lengua extranjera. Ochoa cuenta que durante las vacaciones de ese verano leyó y releyó con enorme interés y provecho varios textos de bioquímica y fisiología en francés, el único idioma que entonces dominaba. Aunque Ochoa nunca se atrevió a saludar al gran neurobiólogo Cajal, quizás por exceso de timidez y por considerar que el maestro no debía ser molestado por un joven estudiantillo, la lectura de su autobiografía y, especialmente, de su libro *Reglas y Consejos sobre la Investigación Científica*, así como las clases de Patología que recibió de su discípulo Tello, le hicieron decidirse de manera irrevocable a dedicar por entero su vida a la investigación biológica. La única otra lumbrera que encontró Ochoa en la Facultad de Medicina fue don Teófilo Hernando, catedrático de Terapéutica. También resultó fascinante para Ochoa la conferencia que pronunció el fisiólogo argentino Houssay en la Facultad de Medicina de Madrid en 1924. Un hecho más que favoreció su destino. En 1947, Houssay compartió el premio Nobel de Fisiología o Medicina con el matrimonio Cori. Los tres científicos mostrarían gran aprecio a Ochoa.



Después de aprobar el segundo curso, Negrín ofreció a Ochoa y a su condiscípulo García Valdecasas la posibilidad de iniciarse en la investigación en el pequeño laboratorio que, junto al del gran neurohistólogo don Pío del Río Hortega, dirigía en la Junta para Ampliación de Estudios en la Residencia de Estudiantes, regida por Jiménez Fraud, hijo espiritual y discípulo dilecto de don Francisco Giner de los Ríos. Ochoa, que había residido en casas de huéspedes desde 1923, conseguiría finalmente, gracias a su expediente y a la intervención de Negrín, una plaza de residente en 1927. La Residencia, situada al borde del “Canalillo” en un jardín diseñado por Juan Ramón Jiménez, que él mismo llamó “Colina de los Chopos”, era famosa por las múltiples actividades culturales, artísticas, literarias y científicas que desarrollaba. Un “Oasis en el Desierto” la llamó también, con doble sentido, Cambó, y “Jardín de los Poetas” la llamaban los estudiantes. Por allí pasaron como conferenciantes Marie Curie y Albert Einstein, y como residentes García Lorca, con quien coincidió Ochoa, y Dalí y Buñuel, que fueron anteriores a él.

Ochoa simultánea el estudio de las asignaturas clínicas con la investigación en el laboratorio de la Junta y cumple el servicio militar. Además, con varios de sus compañeros, realiza su primer viaje al extranjero, residiendo en París y visitando algunas ciudades de Bélgica. El doctor Hernández Guerra, profesor auxiliar de cátedra de Negrín, elige a Ochoa como colaborador para la elaboración de un manual de bioquímica destinado a los estudiantes de Fisiología. El texto, basado principalmente en publicaciones inglesas, vio la luz en 1927 con el título de *Elementos de Bioquímica*. Ochoa siempre tuvo gran afecto por Hernández Guerra, buen conocedor de las técnicas y que les enseñó mucho.

Por consejo de Negrín, Ochoa y Valdecasas emprenden el aislamiento de creatinina de la orina. Su interés por la función y el metabolismo de la creatina y creatinina les lleva a diseñar un simple micrométodo para la determinación de la creatina en el músculo. Puesto que en aquel entonces prevalecía la teoría del profesor Paton de que la guanidina era un metabolito normal que se desintoxicaba por conversión en creatina, Ochoa decide aplicar el micrométodo al examen del contenido en creatina de músculos de conejo, antes y después de la inyección de guanidina. En las vacaciones de verano de 1927 marcha a Glasgow con el propio Paton para repetir sus experimentos inyectando ranas con guanidinas. Naturalmente, no observó ningún aumento en la creatina muscular, pero sí encontró que las guanidinas ejercían un pronunciado efecto en la contracción de los melanóforos de la piel. Este fue el primer trabajo científico de Ochoa, que Paton comunicó a los *Proceedings of the Royal Society*.

De vuelta en Madrid, y ya con un conocimiento bastante bueno del idioma inglés, Ochoa propone a Valdecasas publicar su método sobre la creatina en la revista del máximo prestigio internacional en bioquímica, el *Journal of Biological Chemistry*. El trabajo apareció publicado, casi sin correcciones, en 1929. Con legítimo orgullo subraya Ochoa que ni aun en los más disparatados de los

sueños hubiera él podido soñar que años más tarde sería nombrado miembro del cuerpo editorial de la revista y elegido Presidente de la *American Society of Biological Chemists*.

Negrín había utilizado la perfusión de ancas de rana como bioensayo para la epinefrina en sus trabajos sobre los mecanismos reguladores de la secreción de esta hormona, y a Valdecasas se le ocurrió utilizar esta preparación para ver si fluía creatina o creatinina de los músculos bien en reposo o bien después de la estimulación de los nervios ciáticos. La respuesta fue inequívoca: sólo después del estímulo aparecía creatina en el fluido de perfusión, lo que llevó a los dos jóvenes investigadores a concluir que la estimulación aumentaba la permeabilidad del músculo a la creatina. Subraya Ochoa que si Valdecasas hubiera relacionado esta observación con el hecho de que el fosfágeno libera fosfato inorgánico tras la estimulación y hubiera determinado el contenido de éste en el líquido perfundido, tal vez hubiera descubierto la fosfocreatina antes de que Fiske y Subbarow en Harvard y Lohman en Berlín hubieran demostrado que el fosfágeno es, de hecho, fosfocreatina.

Ochoa siente impaciencia por terminar sus estudios universitarios para dedicarse completamente a la investigación científica, y consigue terminar la carrera, un año antes que sus compañeros de promoción, con un expediente brillante: cinco matrículas de honor, tres sobresalientes, cuatro notables, varios aprobados y sólo dos suspensos, en Oftalmología y Pediatría.

## BECARIO PREDOCTORAL EN ALEMANIA

Una vez terminada la licenciatura en Medicina en 1928, Ochoa consigue satisfacer su anhelo más querido: continuar sus estudios en el extranjero y precisamente en Berlín con Meyerhof, cuyos trabajos sobre la contracción muscular habían despertado sobremanera el interés del incipiente y entusiasta investigador español. Ochoa marcha a Berlín en 1929 con una beca honorífica de la Junta para Ampliación de Estudios. Dicho sea de paso en su honor que, disponiendo de algunos fondos para su mantenimiento, había renunciado a los emolumentos de su beca en favor de su condiscípulo Valdecasas. Meyerhof y Warburg, uno de los bioquímicos más famosos en la historia de esta rama de la ciencia, dirigían en aquella época sendas divisiones en el Instituto del Kaiser Guillermo para Biología. Warburg, discípulo de Emil Fischer, fue maestro nada menos que de Meyerhof, Krebs y Theorell, todos ellos premios Nobel. Compañeros de Ochoa en Berlín fueron Nachmansohn y Lipmann.

Meyerhof encargó a Ochoa que comprobase si era cierta la observación de que los músculos de rana sometidos a repetidas convulsiones por la acción de la insulina quedaban virtualmente desprovistos de glucógeno pero podían a pesar de ello contraerse utilizando presumiblemente otras fuentes de energía que

los carbohidratos. Los resultados de Ochoa corroboraron sin duda tal aserto, pero al terminar su trabajo, que publica en el *Biochemische Zeitschrift*, el danés Lunsgaard había ya comunicado que los músculos de rana envenenados con yodoacetato, si bien no podían producir ácido láctico, eran capaces de contraerse, probablemente a expensas de la demolición de la fosfocreatina.

Ochoa asiste durante el verano de 1929 al Congreso Internacional de Fisiología, que se celebra en Boston, y hace el viaje en el mismo barco que un grupo de renombrados científicos. Es la primera vez que pisa suelo americano. Entretanto, Meyerhof había sido nombrado director del Instituto de Fisiología de Heidelberg y se traslada desde Berlín a esta nostálgica ciudad universitaria alemana. Por su parte, Ochoa pasa una breve estancia en Madrid para examinarse de varias asignaturas del doctorado y cumplimentar parcialmente los requerimientos para el grado de doctor. Preside el tribunal el profesor Hernando. De él afirmaría más tarde Ochoa: Puedo decir, y lo he dicho muchas veces, que, después de Negrín, quizás la persona que más influyó sobre mí y que más me ha estimulado fue don Teófilo Hernando. Don Teófilo, por su parte, correspondería así a este juicio: Durante toda su vida se mantuvo Ochoa fiel al significado de su nombre: *Severus*, en latín, juntamente con otras acepciones, significa, según Plinio el Joven, “autor grave, exacto y verídico”. Pero, además, de la palabra “Severo” se derivan las de perseverar y perseverancia, a las que sirvió siempre atento y que son necesarias al gran investigador.

En diciembre de 1929 vuelve Ochoa a Berlín, donde afirma no haber soportado nunca, ni en Suecia ni en Rusia, un frío tan intenso, y se reúne en enero con su maestro en Heidelberg. Meyerhof había aceptado con renuencia los resultados de Lundsgaard, quien para convencerle vino a Heidelberg a repetir sus experimentos y demostrar que los músculos envenenados con yodoacetato se contraían sin producir ácido láctico hasta que se agotaban sus reservas de fosfocreatina. ¿Era o no la demolición de la fosfocreatina el proceso químico responsable directamente de la contracción muscular? El ATP había sido ya descubierto en 1929 por Fiske y Subbarow e independientemente por Lohman, pero habrían de pasar varios años hasta que éste encontrase que la fosfocreatina requería ADP para su descomposición. La fosfocreatina regeneraba el ATP por fosforilación del ADP, la llamada reacción de Lohman.

Ochoa regresa a España en 1930 y pasa el verano en Asturias, donde reencuentra a Carmen García-Cobián, también asturiana, y se consolida su noviazgo. Aunque sus familias se habían conocido en Puerto Rico, y Carmen era amiga de las hermanas de Severo y había pasado temporadas en su casa de Luarca, no le recordaba de niño. Tampoco se prestaron atención cuando, ya mayores, se encontraron en un hotel de Madrid, donde sus madres viudas iban a pasar unos días de mutuo acuerdo. Realmente no se prestaron gran atención hasta que Severo volvió de Alemania y comenzaron a salir juntos y a congeniar. Para Severo, Carmen era bella, distinguida y muy femenina, extraordinariamente

inteligente y culta, interesada por la vida animal y vegetal, y apasionada por la pintura, la escultura y la arqueología.

Ochoa vuelve a Madrid a finales de año y colabora con Grande Covián en el laboratorio de la Residencia en el estudio del papel de las glándulas adrenales en la contracción muscular. Negrín, desde su ingreso en el Partido Socialista, deja sin dirección al grupo de jóvenes científicos que había comenzado a formarse con él en la cátedra de la Facultad y en el laboratorio de la Junta para Ampliación de Estudios. A Ochoa le preocupa profundamente la situación planteada y un día le dice a Valdecasas: ¿Cómo podrá España acelerar su evolución científica, técnica, industrial, si los científicos se dedican a la política? La ciencia no admite poligamia. Si no se cultiva como una gran pasión nunca se conseguirá nada.

El alejamiento de las tareas de la ciencia por parte del profesor Negrín contrasta con la asiduidad y el entusiasmo con que trabaja don Pío del Río Hortega en el mismo pabellón de la Residencia de Estudiantes. Allí le visitan Ochoa y Valdecasas, y refiere Ochoa: Tal era nuestra admiración por don Pío, y tantos nuestros deseos de incorporarnos a su pequeño pero brillante grupo de discípulos, que un día le preguntamos si quería admitirnos en su laboratorio. Al recordar esta visita, reflexiona Ochoa: ¡Cuán otros podrían haber sido mis derroteros de haber accedido don Pío a nuestros deseos!

## BECARIO PREDOCTORAL EN INGLATERRA

En 1931, Severo se casa con Carmen en Covadonga y trabaja durante un corto periodo en el laboratorio de la Residencia, viviendo decorosamente primero en una pensión y después en el Hotel Asturias. En compañía de la que será ya su inseparable esposa marcha al año siguiente por consejo de Negrín, con una beca de la Universidad de Madrid, al Instituto Nacional de Investigaciones Médicas de Londres, que dirigía Sir Henry Dale. Allí trabaja con Dudley en su primer problema con un enzima, la glioxalasa. Su estancia en Londres se prolonga por dos años, en el segundo de los cuales colabora con algunos de los estudiantes de Sir Henry en el estudio de la influencia de las glándulas adrenales sobre la química de la contracción muscular. Ochoa recuerda la suerte que tuvo al poder ser testigo entusiasta de la demostración por Dale y sus colaboradores de la liberación de acetilcolina en el ganglio cervical superior del perro en respuesta a la estimulación de las fibras nerviosas simpáticas cervicales. Dale sería galardonado con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1936.

## DOCTOR Y OPOSITOR

Ochoa vuelve con Negrín en 1933 y es nombrado profesor ayudante de

Fisiología, combinando la enseñanza con la investigación. Reside en un piso en el madrileño barrio de Argüelles, en la llamada “Casa de las Flores”, donde unos años después tendrá como vecino a Pablo Neruda. En 1934 lee su tesis doctoral, titulada “Los hidratos de carbono en los fenómenos químicos y energéticos de la contracción muscular”, fruto de sus investigaciones en la Residencia y en Londres. Entre los miembros del tribunal figuró como vocal don Carlos Jiménez Díaz, figura señera de la Medicina española. Su trabajo con la glicoxalasa había despertado su interés por los enzimas, y, puesto que el metilglicoxal se convierte en ácido láctico por la acción de este enzima, este metabolito fue considerado un intermediario en la glicolisis. En consecuencia, Ochoa se familiariza con la glicolisis y la fermentación y opta por estudiar la glicolisis en el músculo cardíaco.

En el verano de 1935, Ochoa asiste al XVII Congreso Internacional de Fisiología que se celebra en Leningrado bajo la presidencia del famoso fisiólogo ruso Paulov, premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1904. Ochoa presenta una comunicación sobre el papel del pirofosfato inorgánico en la contracción muscular y tiene que procurarse por sus propios medios la financiación del viaje, al margen de Negrín y Valdecasas, que también asisten, pero por otros conductos.

En otoño de 1935 tuvo lugar un acontecimiento que pudo haber tenido importantes consecuencias en la carrera científica de Ochoa. Jiménez Díaz funda en la Ciudad Universitaria de Madrid el Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas y le ofrece la dirección de la Sección de Fisiología, donde comienza a trabajar con dos jóvenes colaboradores y una ayudante de laboratorio. Al cabo de muchos años y de innumerables avatares, el anciano Ochoa pasaría los últimos meses de su vida en obligado reposo en la gran Clínica de la Concepción, resultante del ensanche del Instituto, para encontrar el descanso eterno el 1 de noviembre de 1993. Mi última cita con él, en el “Rincón de Severo Ochoa” del restaurante Casa Lucio de Madrid, no llegaría a celebrarse, y sigue todavía pendiente. Nos gustaba hablar del origen y la evolución del Universo y de la vida, de la moneda energética universal de los seres vivos —el inefable ATP—, del pasado y del futuro, de las maravillas de la naturaleza, de las incógnitas del hombre, de su poderío e impotencia, de sus grandezas y miserias.

En el curso 1935-36 oposita Ochoa, contra su voluntad, a la cátedra de Fisiología de Santiago de Compostela. Negrín, presidente del tribunal, del que Valdecasas forma también parte como vocal, ejerce una fuerte presión sobre él para que oposite. Ochoa, ya octogenario, confesaría a su amigo y biógrafo Marino Gómez-Santos: No diré que Negrín me forzó, pero su insistencia fue tal que decidí presentarme. El hecho de que Negrín no me votase me inclina a atribuirlo a su disgusto por el hecho de que yo me iba con Jiménez Díaz; sólo por eso, por darme en la cabeza. ¡Qué actitud la que tuvo Negrín conmigo! Me

dolió, porque yo le quería. Siempre he dicho que fue un profesor que abrió amplias y fascinantes perspectivas a mi imaginación; porque ofrecía una visión del mundo diferente a la mayoría de las cátedras de la Facultad de Madrid. Pero me dolió más la mala acción de Valdecasas, mi compañero inseparable desde que coincidimos en el Colegio de los Jesuitas de Málaga. A Valdecasas no volví a hablarle, lo cual no había hecho ni haría después con nadie. Valdecasas, a quien Negrín había hecho catedrático, tampoco me votó, por beneficiarse del poder que Negrín tenía entonces.

Recuerda también Ochoa que Negrín era hombre de gran simpatía personal y de mucha influencia y carácter, y continúa sus reflexiones: Esto debió influir posiblemente para que don Pío del Río Hortega no se decidiese a admitirnos a Valdecasas y a mí cuando fuimos a solicitarle un puesto de trabajo en vista de que Negrín había abandonado la dirección de su laboratorio para dedicarse a la política. No sabría decir si mis ejercicios fueron superiores a los de mis contrincantes, porque yo no tenía cualidades brillantes de opositor. En líneas generales probablemente merecí ganar la cátedra. Es también probable que el haber adjudicado la cátedra al hijo de don Augusto Pi Suñer obedeciera a un entendimiento entre él y Negrín, pues los dos, como jefes de las escuelas de Fisiología de Barcelona y Madrid, mandaban mucho en la Fisiología española de aquel momento.

Continúa Ochoa su confesión a Gómez-Santos en los siguientes términos: Del mismo modo que Negrín fue un gran maestro, podría haber sido también un excelente científico. Pero yo pienso que era demasiado sensual para aceptar la vida morigerada a la que el científico debe someterse. El había disfrutado siempre con largueza de medios económicos porque su familia estaba en buena posición. El sueldo de la Universidad no daba para sensualidades, y Negrín era un sensual tremendo. Es posible que al entrar en la política necesitara ganar dinero, y, de hecho, lo ganaba con un laboratorio de análisis clínicos que había instalado en los bajos de su casa en la calle Serrano. Pero con lo que ciertamente obtuvo abundantes beneficios fue con la "Editorial España", que había fundado con Araquistain y con Alvarez del Vayo, y, sobre todo, cuando publicaron la traducción de la novela de Remarque sobre la Primera Guerra mundial *Sin novedad en el frente*, de la cual se hicieron varias ediciones. En la "Editorial España" se publicó también el manual *Elementos de Bioquímica*, al que los estudiantes llamaban "el Guerra" y que tuvo varias ediciones.

Ochoa finaliza así sus agrídulces rememoraciones: A Negrín volví a verle cuando ya era Jefe del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Nueva York. Una mañana apareció en mi despacho su hijo Juanito y me dijo: "Severo, te traigo una sorpresa". Yo le respondí: "¿Qué sorpresa?". Abrió la puerta y detrás estaba don Juan. Le dí un abrazo. Me emocionó mucho verle. Le mostré el departamento, y nos fuimos a comer. Recuerdo que al entrar en el restaurante me dijo: "Vamos a ponerle una tarjeta a Corral". Corral le había sustituido en

la cátedra durante la época de Franco. Siempre mantuvo con Negrín gran amistad. Conmigo se portó muy bien y estuvo en Estocolmo en el acto de recepción del Premio Nobel. Si Negrín hubiera vivido entonces, también se hubiera alegrado ¡Qué cosas! Yo también hubiera tenido una gran satisfacción porque le quería y porque nunca le guardé rencor. Valdecasas fue un hombre muy inteligente, pero también se dedicó a ser una máquina de ganar dinero. En México fundó una empresa de productos químicos con la que hizo una fortuna. Las veces que estuve allí no quise verle. Jaime, el hijo de don Augusto Pi Suñer, era buena persona. Tampoco hizo nada de particular. Luego, cuando yo era profesor de la Universidad de Nueva York, fuimos grandes amigos. Creo que era representante de productos farmacéuticos.

Para distraer a Ochoa de la desagradable experiencia de las oposiciones, sus compañeros y paisanos Grande Covián y Vega Díaz le proponen realizar un viaje en automóvil al Monasterio de Silos y pasar allí unos días como huéspedes, cosa que era permitido hacer a hombres, aunque el monasterio era de clausura. Creo que Grande, Vega y yo no olvidaremos jamás ese viaje, escribe Ochoa. Y rememora: El Monasterio de Silos es no sólo una de las más finas joyas del arte románico sino que los benedictinos que en él se alojan tienen una escuela de canto gregoriano que a los tres nos entusiasmaba. Pocas veces hemos madrugado más que entonces para oír los maitines, y no perdíamos las vísperas ni una sola noche. Las comidas en el refectorio eran una delicia, con la lectura de algún capítulo de la Biblia por uno de los frailes. Tenían una biblioteca excelente. El director, que entonces era Fray Justo Pérez de Urbel, biógrafo de San Pablo, era persona de gran cultura, y en conjunto se respiraba en el monasterio un ambiente cultural sumamente atractivo. Aquellos monjes también fabricaban Benedictino, y todas las noches nos invitaban en la celda de uno y otro a café y copa.

Cuando en 1967, siendo yo ya investigador del Consejo y director del Instituto de Biología Celular del Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid, me preparé, por consejo de don José María Albareda, para unas oposiciones a cátedra de Química Fisiológica, terminé mi “Memoria” con el siguiente EPILOGO: Al decidir preparar estas oposiciones, las primeras de mi vida, cayó en mis manos *El Nuevo Glosario* de Eugenio D’Ors. En su prefacio, y después de reproducir unas palabras de Antonio Machado, en las que éste dice: “Yo soy el que no hace oposiciones”, añade D’Ors: “Atribuyo gran parte de la culpa del daño que el poeta denuncia en la vida intelectual española al detestable régimen aquí vigente de promoción al profesorado. Casi todos nuestros intelectuales son, han sido, o iban a ser, *oposidores*. Esto se paga. La actitud del opositor —rivalidad, impenetrabilidad mutua, erudición empleada como arma, ocultación de fuentes, nunca cita del émulo, ambición de deslumbramiento, imposibilidad de colaboración, sequedad agresiva— se refleja, a veces de por vida, en cuanto aquél ha de producir”. Yo, por mi parte, siempre he pensado como Ochoa en

relación con la selección de personal tanto de la Universidad como del Consejo; en los países de mayor nivel científico, los mejores profesores e investigadores son más bien gentilmente invitados a solicitar los puestos a cubrir con un criterio selectivo de excelencia que brutalmente rechazados por un aleatorio sistema de oposiciones.

## POSTDOCTOR EN ALEMANIA

En julio de 1936 estalla la guerra civil y, después de profundas cavilaciones, los Ochoa, que no podían simpatizar con uno ni otro bando, deciden marcharse fuera de España en septiembre. La guerra civil —afirma Ochoa— me dio el empujón para marcharme de España. Y confiesa: Aunque sea triste decirlo, casi siempre me encontré mejor en el extranjero que en España. Pura y simplemente porque pude trabajar mejor fuera. Mi mentalidad ha sido siempre de más allá de los Pirineos. Claro que, sin el consejo, el apoyo y la obstinada decisión de Carmen, no nos habríamos ido.

Ochoa visita a Negrín, ministro de Hacienda, que le facilita dos salvoconductos con la indicación de “misión especial”. Vía Valencia y Barcelona llegan tras indescritibles peripecias y angustias a Marsella y París. Carmen, precavida y previsora, ha tenido la precaución de introducir en el interior de su cinturón de cuero un talón bancario por valor de siete mil dólares, procedente de cuentas familiares en Puerto Rico. En mi vida —recuerda Ochoa— había disfrutado antes ni he disfrutado después de la sensación de libertad que tuve desde el momento en que pisé la cubierta del barco. En el Colegio de España de la Ciudad Universitaria de París, los Ochoa conviven durante un mes con otros expatriados: el neurofisiólogo del Río Hortega; el filósofo Zubiri y su mujer, Carmen Castro, hija de don Américo; el físico Blas Cabrera; el novelista Pío Baroja.

Ochoa escribe a Meyerhof, que amablemente le acoge de nuevo en octubre. Ni Alemania ni el Instituto de Meyerhof son los mismos que dejó Ochoa en 1930. Los laboratorios ya no eran de Fisiología sino de Bioquímica. Nachmansohn y Lipmann ya no estaban allí. Permanecía, en cambio, Lohman, que acababa de demostrar que la cocarboxilasa era pirofosfato de tiamina. Ochoa terminó su trabajo sobre la glicolisis en músculo de corazón, aisló NAD de músculo esquelético, y realizó algunos estudios de transfosforilación.

## POSTDOCTOR EN INGLATERRA

La estancia en Heidelberg fue corta (noviembre 1936-junio 1937), pues Meyerhof se vio obligado, por su condición de judío, a abandonar la Alemania



nazi, no sin antes escribir a un amigo para procurar a Ochoa una beca de seis meses en el laboratorio de Biología Marina de Plymouth, en Inglaterra. En Plymouth, los Ochoa se alojan en una modesta pensión, encuentran amigos muy amables y son felices. Sin embargo, también fueron tiempos de angustia para ellos, pues, teniendo familiares en ambas zonas de la España en guerra, eran conscientes de las privaciones que éstos sufrían y del riesgo que corrían sus vidas. Aunque Carmen no había tenido ninguna práctica previa en trabajos de laboratorio, ayudó a su marido en sus investigaciones sobre reacciones de transfosforilación y distribución del coenzima NAD en músculos de invertebrados. Entre otros —dice Ochoa— utilizábamos bogavantes; usábamos el músculo de la cola y nos comíamos, cocida con mayonesa, la exquisita carne de su grandes pinzas. Al cabo de pocos meses llegamos a odiar de tal modo al crustáceo que no volvimos a probar langosta sino muchos años después.

Cuando su beca en Plymouth expiró, Ochoa encontró un puesto excelente en Oxford, donde trabajaba el profesor Peters sobre la función de la tiamina, o vitamina B<sub>1</sub>, en la oxidación del piruvato en el cerebro, un campo que a Ochoa le era familiar y le atraía con fascinación. Peters buscaba, de hecho, un químico orgánico, pero a pesar de ello invitó a Ochoa a Oxford para tener con él una entrevista. Al enterarse de que había estado en el laboratorio de Meyerhof y de que conocía el trabajo de Lohman sobre la cocarboxilasa, se interesó por él y le consiguió una beca de una fundación. Oxford, una pequeña ciudad universitaria con una profunda tradición cultural, fue para Ochoa un lugar ideal para su promoción intelectual. Su estancia en Oxford fue ciertamente un periodo muy feliz y productivo. En una carta que escribiría a Peters en 1975 le diría: Carmen y yo siempre hemos considerado los años que estuvimos en Oxford como los más felices de nuestras vidas.

Además de la acogedora amistad de Peters y su familia, los Ochoa conviven con un grupo de españoles notables: don Pío del Río Hortega, castellano viejo, que no se adapta a la vida inglesa y piensa con nostalgia en sus tertulias madrileñas. De su prestigio nos da buena cuenta el que fuera nombrado doctor *honoris causa* por la Universidad de Oxford. El historiador Madariaga y el cirujano Trueta. Jiménez Fraud, que añora la Residencia de Estudiantes. Yo, que en mi época de investigador en el Consejo viví también, después de pasar por las pensiones del viejo Madrid, varios de mis mejores años en la Residencia de la “Colina de los Chopos”, puedo entender perfectamente la añoranza de don Alberto. En Oxford conoció Ochoa a Chain, premio Nobel de Fisiología o Medicina con Fleming y Florey en 1945, con quien entabló una estrecha amistad. De él dice que se excitaba tanto al comentarle las maravillosas propiedades de la penicilina que literalmente se ponía fuera de sí y saltaba sobre la silla.

El trabajo de Ochoa en Oxford fue sobre la tiamina y su coenzima, la cocarboxilasa. Peters había encontrado que la deficiencia de tiamina en palomas conllevaba una disminución en la capacidad oxidativa del piruvato en experi-

mentos *in vitro*, y que esta capacidad recuperaba su valor normal tras la adición de tiamina, pero no de cocarboxilasa. Ochoa encontró la explicación de este hecho al demostrar que las preparaciones de cerebro e hígado de paloma usadas por Peters eran permeables a la tiamina, que inmediatamente se transformaba en cocarboxilasa, pero no al coenzima en sí. Para matar las palomas que utiliza en sus experimentos, Ochoa se vale de una pequeña guillotina construida por Peters. Esto le produce un problema de conciencia que le afecta muy sensiblemente hasta el punto que sueña con ello por las noches y no puede dormir.

Ochoa también demostró que la diálisis de homogenados de cerebro disminuía marcadamente la oxidación del piruvato, y que esta capacidad se restauraba tras la adición de ácidos dicarboxílicos, como el succínico o el fumárico, y de nucleótidos de adenina, como el AMP o el ATP. Aunque el efecto de los ácidos dicarboxílicos en la respiración de los homogenados de músculo había sido descubierta por Szent Gyorgyi —que creyó que actuaban como donadores de electrones— y por Krebs —que demostró que participaban como intermedarios catalíticos en el ciclo del ácido cítrico—, el requerimiento de adenín dinucleótido fue encontrado por primera vez por Ochoa y explicado como consecuencia del acoplamiento entre la oxidación del piruvato y la fosforilación. Este fue, sin duda, el trabajo más sólido y trascendente de los veintidos publicados por Ochoa durante su estancia en Oxford, y sería en cierto modo lo que le conduciría más adelante a alguno de sus descubrimientos más famosos, entre ellos a los sitios de fosforilación en la cadena respiratoria y a la polinucleótido fosforilasa.

Desgraciadamente, el periodo de Ochoa en Oxford terminó con el advenimiento de la Segunda Guerra mundial. Todo el Departamento de Bioquímica de Oxford se vio implicado en temas bélicos, y Ochoa, como extranjero, quedó excluido de ello. Ochoa se sintió aislado y desvalido y pensó en irse a América, pues le atraía mucho trabajar en el laboratorio de los Cori. Después de debatir a fondo la cuestión con su mujer y siguiendo el consejo de Peters escribió a Cori, que se mostró dispuesto a acogerle y a apoyarle. En agosto de 1940 los Ochoa embarcan para el Nuevo Mundo, no sin tristeza, pero llenos de esperanza y expectación.

## POSTDOCTOR EN SAN LUIS

El laboratorio de Carl y Gerty Cori en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington de San Luis era un lugar lleno de incentivos y también de científicos de renombre: Kalckar, Sutherland y Colowick, entre otros. Allí lo importante eran los enzimas, y el trabajo sobre la fosforilasa estaba en plena efervescencia. Ochoa fue muy feliz en San Luis, a pesar de que su trabajo resultó más bien una frustración. Cori le propuso que estudiara el mecanismo enzimático de la conversión de fructosa en glucosa en extractos

hepáticos, pero, en contra de lo esperado, cuando se incubaba fructosa con homogenados de hígado no se acumulaba fructosa-6-fosfato sino fructosa-1-fosfato, y todos los esfuerzos de Ochoa para conseguir su conversión en el otro éster de la fructosa o su isomerización en glucosa-1-fosfato fueron en vano. Además, junto con la acumulación de fructosa-1-fosfato, se producían grandes cantidades de pirofosfato, y Ochoa dejó el laboratorio de Cori bastante frustrado, con el convencimiento de no haber conseguido explicar nada. El mecanismo, algo enrevesado, de conversión de la glucosa en fructosa fue aclarado años más tarde por Leuthardt y Hers, y la formación de pirofosfato, por el que sería su aventajado discípulo, Kornberg. Como analizaremos más adelante, Kornberg encontró que la reacción pirofosforolítica del NAD, conducente a ATP y ribótido de nicotinamida, era reversible.

## PROFESOR EN NUEVA YORK Y NUTLEY

Goodhart, nutriólogo de la Universidad de Nueva York, con quien Ochoa había coincidido en el laboratorio de Peters en Oxford y con el que había establecido una sincera amistad, se empeñó en llevárselo a esta Universidad, y allá fue Ochoa como investigador asociado en Medicina a comienzos de 1942 para iniciar una fulgurante carrera que duraría hasta su jubilación. Comenta Ochoa al respecto: Carmen me dijo entonces que ya era hora de que saliese del cascarón y trabajase independientemente y no bajo la sombra de científicos eminentes, y me animó a ir a Nueva York. Con motivo del homenaje que recibió en 1975, Ochoa escribiría que cualquiera que sean los honores por mi 70 aniversario se los debo en parte a los maestros Meyerhof, Peters y Cori, que he tenido la fortuna de tener.

Su asociación con el Departamento de Medicina sólo duraría un par de años, pues fue virtualmente echado del puesto provisional que ocupaba en el Hospital Psiquiátrico de Bellevue. Cuenta su discípulo Kornberg que, cuando un domingo por la tarde regresó Ochoa al laboratorio después de haber asistido a “La Pasión según San Mateo” de Juan Sebastián Bach, encontró que habían sacado al pasillo su mesa y aparatos, con la disculpa de que el nuevo jefe de Psiquiatría necesitaba el espacio que le había sido asignado.

El profesor Greenwald, que trabajaba en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York en el edificio de enfrente, y a quien habían impresionado la seriedad, capacidad y devoción científica de Ochoa, le ofreció a la sazón amablemente un sitio en su propio laboratorio. Ochoa fue nombrado entonces profesor ayudante de Bioquímica, obteniendo así, a los 39 años, después de una larga vida errante, su primer nombramiento académico desde su salida de España. Toda una lección de perseverancia, empeño y vocación por conseguir, sin prisas ni pausas, su sueño

de ser un bioquímico de primera línea, tras una ardua formación en los mejores laboratorios y con los más destacados maestros del mundo. Ochoa sintió siempre la sana ambición de ser ganador de élite en su campo; éste fue el verdadero leitmotiv de su vida, al que sacrificó todo lo demás.

Su puesto como profesor de Bioquímica sólo lo desempeñaría durante dos años, pues en 1946 se trasladó de nuevo, ahora como chairman, al Departamento de Farmacología, al quedar vacante la cátedra de esta disciplina. Ochoa no se mostró, en principio, especialmente atraído por esta oferta, pero la posibilidad de expansión en nuevos laboratorios le sedujo al fin. Después de todo se manifestaría ufano de ser el segundo bioquímico que desempeñaba el puesto de profesor de Farmacología en una Facultad de Medicina americana; su maestro Cori había sido el primero. Ochoa desempeñó el puesto de director del Departamento de Farmacología durante nueve años, de 1946 a 1954, y, en contra de lo que esperaba, la enseñanza de la farmacología no se le hizo pesada sino que le resultó a menudo muy atractiva. Su primer estudiante graduado fue Mehler, y sus dos primeros becarios postdoctorales, Kornberg y Grisolia.

Era, sin embargo, obvio que lo suyo era la bioquímica y no la farmacología, por lo que, al serle ofrecida en 1954 la dirección del Departamento de Bioquímica del nuevo Edificio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, se trasladó a él, con carácter definitivo, hasta su retiro en 1974, a los 69 años, después de desempeñar durante veinte años consecutivos el cargo de chairman. A Ochoa no le gustaba la idea de ser nombrado profesor emérito, y solicitó de la Administración de la Universidad que le dejaran simplemente como profesor de Bioquímica, a lo que dicha Universidad accedió graciosamente. Ese mismo año, el Instituto Roche de Biología Molecular de Nutley, Nueva Jersey, le ofreció la oportunidad de continuar sus investigaciones en un soberbio ambiente científico y con facilidades que nunca había disfrutado antes. Finalmente, Ochoa aceptaría en 1982 la dirección de un grupo de investigación en el Centro de Biología Molecular que hoy lleva su nombre, pero hasta 1985, después de cuarenta y cuatro años —la mitad de su vida— en América, no regresaría definitivamente a España, incorporándose entonces al Centro de Madrid, en el que trabajó con ejemplar dedicación hasta casi el final de su existencia.

El descubrimiento de que la oxidación del piruvato requería adenín nucleótidos atrajo la atención de Ochoa al problema de la fosforilación oxidativa, cuyo estudio había iniciado en Oxford en 1938 y que continuó después en Nueva York. En Oxford, Ochoa había encontrado que la oxidación del piruvato estaba de hecho acoplada con la fosforilación del AMP a ATP, y que por cada átomo de oxígeno consumido se esterificaban alrededor de dos fosfatos. Este fue el segundo trabajo de Ochoa publicado en el *Journal of Biological Chemistry*, doce años después del primero.

En Nueva York, Ochoa ataca de nuevo el problema de la fosforilación oxidativa y encuentra, tras precisos controles, que la oxidación del piruvato

rinde una razón P/O de 3, y publica este trabajo, también en *JBC*, en 1943. Para entonces estaba ya claro que el NAD era el primer aceptor de hidrógeno de los sustratos respiratorios hidrocarbonados y que este poder reductor se transfería después al oxígeno a través de la cadena respiratoria. Aunque Ochoa no consiguió demostrar con homogenados el acoplamiento de la fosforilación y la oxidación del NADH, Lehninger lo conseguiría en 1947 con una preparación de mitocondrias.

En 1937, Krebs había encontrado que el ciclo del ácido cítrico era la ruta principal para la deshidrogenación de los sustratos respiratorios, pero por entonces se sabía muy poco sobre la naturaleza y mecanismo de acción de los enzimas implicados. Esto le hace a Ochoa decidirse por el estudio de algunos de los enzimas del ciclo de Krebs. El primero fue la isocitrato deshidrogenasa, el enzima que cataliza la deshidrogenación por NADP del isocitrato a oxalosuccinato y la subsiguiente descarboxilación de éste a  $\alpha$ -cetoglutarato.

Wood y Werkman habían demostrado para sorpresa del mundo científico que la fijación de  $\text{CO}_2$  no es una prerrogativa exclusiva de las plantas verdes y otros organismos autotróficos, sino que también ocurre en las bacterias heterotróficas. Usando carbono isotópico, Wood y Werkman encontraron que las bacterias del ácido propiónico incorporaban  $\text{CO}_2$  en los grupos carboxilos de los ácidos dicarboxílicos. Puesto que el mecanismo de la reacción de Wood y Werkman era desconocido, se le ocurrió a Ochoa llevar a cabo lo que consideró un "crazy experiment": la reversibilidad de la descarboxilación oxidativa del isocitrato. Cuenta Ochoa en su autobiografía, y lo ha repetido cientos de veces en conversaciones y conferencias, que pocas veces en su vida sintió una emoción tan intensa como el día en que vio moverse la aguja de su querido espectrofotómetro Beckman en la dirección adecuada al añadir una gota de una solución de bicarbonato a una cubeta que contenía isocitrato deshidrogenasa,  $\alpha$ -cetoglutarato, NADPH e iones manganeso. Se excitó tanto que salió al pasillo gritando "come and watch this", pero nadie acudió; en su excitación se había olvidado de que eran más de las nueve de la noche. Este trabajo fue publicado en *JBC* en 1948.

El mismo año, Ochoa, Mehler y Kornberg descubren el enzima málico, que, de manera similar a la isocitrato deshidrogenasa, cataliza la descarboxilación reversible del malato a piruvato por NADP vía oxalacetato. Fue precisamente usando este enzima como Vishniac y Ochoa demuestran en 1951 que los cloroplastos reducen fotoquímicamente el NADP.

Otro enzima que trajo de cabeza a Ochoa era el que cataliza la condensación del "acetato activo" con oxalacetato para dar citrato, hasta el punto que confiesa que el mecanismo de esta reacción le obsesionaba tanto que no podía pensar en otra cosa. Había indicaciones de que el coenzima A de Lipmann estaba implicado, y, utilizando una mezcla de un extracto de *Escherichia coli* y de corazón de cerdo, Ochoa y sus colaboradores consiguen la síntesis de citrato a partir de acetil-fosfato y oxalacetato en presencia de cantidades catalíticas de CoA. El

“enzima condensante” fue el primer enzima del ciclo de Krebs obtenido en forma cristalina por Ochoa, Stern y Schneider en 1951. Ochoa disfruta en 1952 de un año sabático y emplea parte de ese periodo en trabajar en Munich con Lynen, que había propuesto que el acetyl-CoA era la forma activa del acetato. Stern, Ochoa y Lynen demuestran que efectivamente el enzima condensante cataliza la condensación de acetyl-CoA y oxalacetato con formación de citrato. Por otra parte, el origen del acetyl-CoA, por descarboxilación oxidativa del piruvato dependiente de NAD, fue demostrado por Gunsalus y Korke en el propio laboratorio de Ochoa usando extractos de *E. coli*.

Ochoa aprovecha su viaje a Europa para asistir al II Congreso Internacional de Bioquímica, que se celebra en París, lo que le permite visitar con Carmen los sitios en que ya habían estado en 1936, en momentos de angustia y esperanza. Ochoa pronuncia en el Congreso una de las conferencias generales sobre “Mecanismos de fijación del anhídrido carbónico en animales y plantas” y, en compañía de Carmen y del matrimonio Grande Covián, vuelve a Asturias en un automóvil que se ha traído de Estados Unidos. Días felices de recuerdos y excursiones por playas, villas y aldeas.

Otra de las líneas de trabajo en que estuvo interesado Ochoa durante varios años concernía al metabolismo del propionato, y su interés fue motivado por las comunicaciones al respecto que indicaban que la oxidación del propionato implicaba la fijación de CO<sub>2</sub> y conducía a la formación de succinato. Estas investigaciones, en que participaron un gran número de colaboradores, condujeron finalmente al establecimiento de la ruta de transformación del propionato en succinato, vía propionil-CoA, metil-malonil-CoA y succinil-CoA, con la intervención de biotina en la carboxilación y de la vitamina B<sub>12</sub> en la mutación.

El año 1954 es clave en la carrera científica de Ochoa pues decide que debe abordar de nuevo el problema de la fosforilación oxidativa y piensa que debe escoger una fuente de enzimas dotada de alta capacidad de convertir ADP en ATP. Elige la bacteria *Azotobacter vinelandii*, caracterizada por una respiración aeróbica muy activa, y aplica la incorporación de fosfato radioactivo en ATP como técnica a seguir. Encarga de este trabajo a la becaria postdoctoral, recién llegada de París, Marianne Grunberg-Manago.

Los extractos de *Azotobacter* resultaron ser muy activos en su capacidad de incorporar <sup>32</sup>P<sub>i</sub> en ATP. El ATP utilizado era amorfo, pero pronto se hizo comercialmente asequible el ATP cristalino. Al utilizar esta fuente más pura de ATP, no hubo, sin embargo, reacción. Esto les hizo sentirse eufóricos, pues pensaron que estaban a punto de descubrir un nuevo coenzima. No obstante, la causa resultó ser mucho más sencilla, porque el análisis cromatográfico del ATP amorfo mostró que contenía ADP, siendo éste, y no el ATP, el que incorporaba el <sup>32</sup>P<sub>i</sub>. No sólo el ADP, sino cualquier otro nucleótido difosfato resultó efectivo. Creyeron que se trataba de una simple reacción hidrolítica del ADP, si bien parecía extraño que la reacción fuera reversible. Después de varias semanas de

intentos infructuosos para caracterizar el AMP como producto de la reacción se encontraron con que lo que realmente se formaba a partir de ADP no era AMP sino un gran polímero de residuos de AMP, en suma, un ácido poliadenílico, o poli-A, es decir, un ácido ribonucleico, o ARN. Los otros nucleótidos difosfatos producían ARN similares: poli-U, poli-C y poli-G. El enzima fue bautizado con el nombre de polinucleótido fosforilasa, porque la reacción inversa conllevaba la fosforólisis de los polinucleótidos en nucleótidos difosfatos.

Era la primera vez que se sintetizaba fuera de la célula viva un ácido ribonucleico de alto peso molecular. La primera comunicación de este hallazgo tuvo lugar en 1955 como carta a los editores del *Journal of the American Chemical Society*. Para consuelo de muchos investigadores calificados, la comunicación fue juzgada con crítica muy adversa por uno de los "referees".

En 1956 se reúnen Ochoa, Kornberg y un gran número de personalidades científicas en la Universidad John Hopkins de Baltimore, donde anualmente se celebra un simposio sobre el metabolismo del ácido fosfórico. Uno y otro científico anuncian el descubrimiento en sus respectivos laboratorios de los enzimas que sintetizan los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico, conquistas que suponen un hito en la historia de la Bioquímica y, en buena medida, el inicio de la nueva Biología Molecular.

En ese mismo año, los Ochoa deciden adquirir la nacionalidad norteamericana. En su libro sobre Ochoa, Gómez-Santos narra por boca del biografiado esta toma de decisión: El país nos había abierto los brazos desde el primer momento. Tuve todo lo que tuve mientras aún era súbdito español y fui miembro de importantes comités científicos del Estado americano. Todo ello nos movió el ánimo hacia una gratitud y un cariño entrañables. Pensaba que la nacionalización era ya un deber; pero tardamos en decidir este propósito más tiempo del normal en casos análogos debido al sentimentalismo de Carmen, española hasta la médula, que sentía dar ese paso. Yo lo dejé a su albedrío, hasta que ella dijo: "Severo, debemos nacionalizarnos americanos". Entonces se formalizaron los trámites.

Mientras que la polinucleótido fosforilasa estaba presente en muchas especies de bacterias, no aparecía, sin embargo, en las células de mamíferos. Era por tanto obvio que este enzima no estaba implicado en la síntesis de ARN sino en su degradación. Hasta hoy, la función del enzima no se conoce realmente. Su verdadera importancia radica en que ha permitido la síntesis de muchos polinucleótidos sintéticos y, sobre todo, en que su uso por Nirenberg y otros y por el propio grupo de Ochoa ha servido para el desciframiento del código genético. Parafraseando a Ochoa, la polinucleótido fosforilasa puede considerarse como la Piedra de Rosetta del código genético.

Nirenberg presentó sus resultados sobre la síntesis de polifenilalanina dirigida por un ARN poli-U en la reunión de la Sección de Microbiología de la Academia de Medicina de Nueva York en 1961. En el verano de 1966, el código

genético había sido prácticamente revelado, coronándose así en el plazo de cinco años una de las mayores conquistas en la historia de la Ciencia.

Al descubrirse en 1962 la existencia de virus bacterianos que contienen ARN en vez de ADN, Ochoa emprendió inmediatamente el estudio de la expresión génica de estos bacteriófagos. Simultáneamente, al disponer de polinucleótidos sintetizados por la polinucleótido fosforilasa como ARN mensajeros artificiales, Ochoa inicia el estudio del mecanismo de la biosíntesis de proteínas y demuestra que la lectura del ARN se realiza en la dirección 5' → 3', aislando también las proteínas que actúan como factores de iniciación en la traducción del mensaje y la síntesis de la cadena polipeptídica.

A comienzos de la década de 1970, Ochoa se interesa por el pequeño crustáceo de las salinas *Artemia salina*, con el presentimiento de que sería un excelente material para el aislamiento y la caracterización de los factores de iniciación en las células eucarióticas. Posteriormente, el grupo de Ochoa pasó a trabajar con los factores de iniciación de reticulocitos de conejo, pues se sabía que la síntesis de la globina en estas células está regulada por el nivel del hemo, el grupo prostético de la hemoglobina. Ello dio lugar en 1979 al descubrimiento de una proteína que estimula el factor de iniciación eucariótico IF-2.

## ENTRE ESTADOS UNIDOS Y ESPAÑA

Las visitas científicas de Ochoa a España, que cada vez serán más frecuentes e intensas, se inician en 1961 con la celebración en Santander de la I Reunión de Bioquímica, que organizan los doctores José Luis Rodríguez Candela y Alberto Sols, del Instituto Marañón del Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid. Ochoa declara que en este primer contacto se ha alcanzado gran nivel científico, interés y alto espíritu de colaboración, y que reuniones de esta clase tendrán fructíferas consecuencias para el progreso de la Bioquímica en España.

En las décadas de 1950 y 1960 y por impulso de Albareda se concentran en el nuevo Centro de Investigaciones Biológicas de la madrileña calle de Velázquez un grupo heterogéneo de jóvenes y entusiastas biólogos de sólida formación y reconocida capacidad intelectual que con envidiable espíritu investigan con virus, microorganismos, plantas y animales a un nivel comparable al de los mejores centros extranjeros, si bien todavía con las deficiencias propias de la postguerra y con las consabidas trabas y dificultades administrativas y presupuestarias inherentes a un país de pobre tradición científica. A pesar de los pesares, es indiscutible que en el Centro se hacía y enseñaba la mejor ciencia, y que en un tiempo record se convirtió en un fecundo vivero del que saldría un plantel de bioquímicos, biólogos moleculares y celulares, microbiólogos, citólogos, histólogos, fisiólogos, etc, que irradiarían su poderosa influencia por toda la



geografía española. Allí se gestó en gran parte la revolución que ha experimentado la biología moderna en nuestras Universidades y Centros de Investigación.

Ochoa captó pronto lo que significaba el Centro de Investigaciones Biológicas en el resurgir de la biología española, y en sus visitas a España siempre pasaba por él para tomar el pulso y la temperatura de sus ocupantes y establecer, con su perspicaz ojo clínico, el estado general de un organismo que, siendo tan joven, crecía con tanta robustez y potencia.

Zubiri, que dirigía la Sociedad de Estudios y Publicaciones, invita en 1962 a Ochoa a que dé un ciclo de conferencias en el Instituto Nacional de Previsión de Madrid sobre "La base química de la herencia: la clave genética". El éxito fue inmenso. Ochoa había conseguido su propósito de interesar vivamente a la juventud por la fascinación de la ciencia y hacer desaparecer la tradicional indiferencia que hacia la misma existía en España.

Coincidiendo con la celebración del I Congreso Nacional de Bioquímica, bajo la presidencia de Ochoa y Lora-Tamayo, tiene lugar en 1963 en Santiago de Compostela un acontecimiento que habría de repercutir intensa y decisivamente en el firme y espléndido desarrollo de la Bioquímica en España: la creación de la *Sociedad Española de Bioquímica (SEB)*. La nueva Sociedad comienza su andadura con Sols como presidente, Rodríguez Villanueva como secretario, y Losada como tesorero.

En el año 1964 se celebró en Madrid el XXV aniversario de la creación del *Consejo Superior de Investigaciones Científicas* con la asistencia de personalidades del mundo científico en número muy superior al centenar, entre las que destacaban siete laureados con el premio Nobel: Alder, Debye, Houssay, Lynen, Ochoa, Thomson y Virtanen. Tuvo lugar entonces un hecho inesperado, anómalo y desconcertante, del que yo fui testigo presencial, que me parece oportuno relatar aquí porque se puede interpretar como arrogancia y desaire lo que más bien fue una postura de legítimo orgullo. A mi modo de ver, el suceso fue revelador y definidor de un rasgo subrepticio del fiel y leal carácter de nuestro homenajeado, y no se puede entender bien si se saca fuera de contexto o se le considera aislado sin relación con otros aspectos fundamentales del devenir de la ciencia en nuestro país.

Si bien es cierto que el profesor Ochoa tuvo al terminar su intervención oral ante el Jefe del Estado, que presidía la sesión, un desplante que en nada cuadra con sus reconocidos buenos modales y habitual estilo de hombre correcto y equilibrado, también lo es que su gesto de altivez bien pudo haber sido en respuesta al discurso del ministro Ibáñez Martín, que, en su brillante y enaltecida loa al Consejo, sólo habló de los éxitos conseguidos en la investigación científica en España después de la guerra civil, ignorando totalmente la labor que en el mismo sentido había realizado con anterioridad la *Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas*.

La Junta se había fundado de hecho en 1907 como un organismo de carácter

permanente, ajeno precisamente al cambio constante de las corrientes políticas. En su creación y funcionamiento había jugado un papel importante Cajal —patriota ejemplar y coloso que por sí solo imprimió un vigor extraordinario a la biología española—, y Ochoa, mejor que nadie, sabía cuánto había supuesto esa fundación para el nacimiento de la ciencia en nuestro país. Tampoco sería justo olvidar que con anterioridad a la Junta había habido también en nuestra patria instituciones punteras dirigidas a la promoción y el desarrollo de la ciencia.

Lo que sí es justo reconocer es que la Junta, hija de la *Institución Libre de Enseñanza*, había realizado una labor capital de promoción de la ciencia, y que gracias a ella pudieron salir al extranjero un grupo selecto de jóvenes investigadores y crearse institutos nacionales de investigación. Por otro lado, también hay que reconocer con justicia y rigor histórico que la labor asumida por la Junta fue relanzada con enorme brío y pujanza en 1940 por el Consejo, que contó con don José María Albareda y don Manuel Lora-Tamayo como sus principales artífices.

Creo que yo he tenido la suerte de vivir muy de cerca y de conocer muy bien a este trío de personalidades excepcionales de la ciencia española contemporánea. Por ello debo aprovechar esta ocasión para hacer hincapié en el significado conjunto de estas tres grandiosas vidas paralelas en el resurgir de nuestra ciencia actual, trayendo a colación las mismas palabras que el propio Ochoa —dando muestras de su equidad y rectitud de conciencia— pronunció en la clausura del VI Congreso Nacional de Bioquímica, celebrado en Sevilla en 1975: “Quiero dedicar aquí un sentido recuerdo a la figura del padre José María Albareda, que durante muchos años, más aún que su secretario general, fue el alma y la inspiración del Consejo. Sin Albareda, el Consejo tal vez no hubiera existido, y sin él no hubiera llegado la biología, y dentro de la biología la bioquímica española, a alcanzar el grado de desarrollo que tiene en la actualidad. Igualmente quiero recordar el valioso y decidido apoyo prestado al Consejo por Manuel Lora-Tamayo. El nombre del Consejo está, sin duda, vinculado a muchas personas, pero está ciertamente indisolublemente unido al de estos dos hombres”. En este Congreso, los bioquímicos españoles rindieron también un homenaje de reconocimiento al profesor Sols.

Ochoa celebra su 70 aniversario en 1975. Con este motivo, 42 colegas, colaboradores y discípulos le tributan un homenaje de admiración y afecto celebrando durante cuatro días un Simposio sobre “Enzymatic Mechanisms in Biosynthesis and Cell Function” en las Universidades de Barcelona y Madrid. Participan diez premios Nobel: Bloch, Cori, Chain, Khorana, Kornberg, Krebs, Leloir, Lipmann, Lynen y Theorell.

Dalí se suma al homenaje con una pintura para la portada del libro *Reflections on Biochemistry*, que los participantes en el Simposio dedican a Ochoa y que es publicado por “Pergamon Press” (1976) en una edición especial limitada de 103 ejemplares, de los que a mí me correspondió el número 14. El homenaje

pictórico del genial pintor catalán fue acompañado de un texto explicativo —originalísima confesión de la visión que le inspiró— que creo merece la pena transcribir íntegro: *Dios no juega a los dados*, escribió Albert Einstein mucho antes de la escalera del ADN, cuyos peldaños recorren los ángeles en el sueño de Jacob que yo tuve la noche antes de dibujar ésto para Severo Ochoa; estos ángeles simbolizan los mensajeros del código genético, o las moléculas de polinucleótidos sintetizadas por primera vez en el laboratorio de Severo Ochoa. Aunque yo no soy científico, debo confesar que los acontecimientos son los únicos que guían constantemente mi imaginación, al mismo tiempo que ilustran la intuición poética de los filósofos tradicionales, hasta el punto de llegar a la belleza cegadora de ciertas estructuras matemáticas, especialmente las de los polítopos y sobre todo esos sublimes momentos de abstracción que “vistos” a través del microscopio electrónico aparecen como virus de forma poliédrica regular, confirmando lo que dijo Platón: *Dios siempre hace geometría*.

El grupo de científicos que rindió su homenaje a Ochoa fue invitado por Dalí a visitar su Museo en Figueras. Dalí tuvo no sólo la gentileza de servir de cicerone excepcional a Ochoa y su séquito sino la de firmar una reproducción seriada de su dibujo para cada uno de los participantes. Yo guardo la mía (ejemplar número 63) como oro en paño. La Editorial Salvat editó también en 1977 el libro *Avances de la Bioquímica* como sentido homenaje de 89 bioquímicos españoles a Ochoa. El último capítulo, “Severo Ochoa y el desarrollo de la bioquímica”, escrito por Carlos Asensio y Francisco Grande, contiene una selección de los trabajos y revisiones del doctor Ochoa que tuvieron mayor repercusión.

Ochoa había recibido en 1968 una oferta del ministro de Educación y Ciencia Villar Palasí para que se incorporase a la Universidad Autónoma de Madrid como profesor de Bioquímica, jefe de Departamento e incluso Rector. Pero las ideas de Ochoa estaban muy definidas a este respecto, por lo que más bien canaliza su actuación en los planes del ministro en el sentido de promover la creación de un Instituto de Biología Molecular, que sería un centro mixto dependiente de la Universidad y el Consejo con la doble misión de realizar investigación básica y docencia a nivel de Tercer Ciclo en el campo de la Biología Molecular. Varios cambios ministeriales retrasan la ejecución del proyecto hasta que Federico Mayor Zaragoza, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma, es nombrado subsecretario del ministro Martínez Esteruelas en 1973. Gracias a él —escribiría después Ochoa— tenemos Centro de Biología Molecular. El propio Ochoa propuso al Patronato que Mayor Zaragoza fuese nombrado primer director del Instituto.

Aunque el edificio no estaba aún terminado, los Príncipes don Juan Carlos y doña Sofía inauguran el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” en

1975, y don Juan Carlos entrega al homenajeado tres volúmenes de los *Trabajos Reunidos de Severo Ochoa (1928-1975)*, editados en facsímil por el Servicio de Publicaciones del Ministerio de Educación y Ciencia bajo la dirección del gran bioquímico Alberto Sols y de su eficaz secretaria Clotilde Estévez. Los 248 trabajos de Ochoa —la mayor parte en inglés, once en alemán, cuatro en español, y uno en francés—, hasta entonces dispersos en múltiples fuentes —más de treinta revistas, monografías, conferencias, etc.—, quedaron así recopilados, permitiendo el fácil acceso a la totalidad de su obra imperecedera.

En el Gran Anfiteatro de la antigua Facultad de Medicina de San Carlos, donde Ochoa había iniciado su carrera y empezado a ilusionarse con la ciencia, sus antiguos compañeros, amigos y discípulos le rinden también un cálido homenaje por su setenta cumpleaños. El profesor Teófilo Hernando recuerda que Ochoa fue un discípulo ideal, pero siempre su propio maestro. Ochoa agradece las repetidas muestras de afecto y cariño de que es objeto con estas emotivas palabras: Quizá esta noche llega mi emoción a la cumbre, puesto que hace vibrar en mí la cuerda que no vibra fácilmente, la cuerda de la emoción, al encontrarme en esta casa entrañable en la que nacieron mis anhelos, mis aspiraciones, y en la que surgió mi decisión inquebrantable de dedicar mi vida a la investigación biológica. El acto finalizó con el descubrimiento de una lápida con el nombre de Severo Ochoa en el aula superior del edificio, como la que un día ya lejano le fuera dedicada al otro premio Nobel de Fisiología o Medicina español, don Santiago Ramón y Cajal.

En 1980, con motivo de haber cumplido 75 años, los amigos americanos y españoles de Ochoa organizan en el Instituto Roche de Nutley, donde él trabaja todavía a pleno rendimiento, un Simposio de tres días de duración sobre "Frontiers in Molecular Biology". Por parte española asisten Grande Covián, Losada, Rodríguez Villanueva, Salas y Vázquez. En el banquete celebrado en su honor en el Club de la Universidad de Nueva York, yo tuve la oportunidad de charlar largamente con Juan Negrín, uno de los hijos de don Juan, casado con la actriz —creo que sevillana— Rosita Díaz. Estoy seguro que todos los españoles nos hubiéramos sumado también con júbilo a esos homenajes dedicándole un hermoso verso de Cervantes: ¡Bravo, Severo, *tu mismo te has forjado tu ventura!*

Por otra parte, en 1980, Ochoa accede con complacencia a que su legado científico pase a constituir un Museo en el Instituto de Investigaciones Citológicas de Valencia, bajo la dirección de su discípulo y distinguido bioquímico Santiago Grisolia. La labor que en este sentido han realizado Grisolia y su esposa Frances Thompson ha sido soberbia y espléndida. Los que hemos tenido la fortuna de visitar el Museo "Severo Ochoa" podemos asegurar que sin el cariño y la entrega del matrimonio Grisolia se hubiera perdido para España y el mundo la impresionante colección de recuerdos (medallas, placas, diplomas, fotografías, nombramientos, epistolario, cuadernos, libros, etc.), de uno de los científicos de más empuje y relieve de nuestro siglo, merecedor unánime de reconocimiento

universal. La generosa donación de su legado a una institución científica española revela ciertamente el gran amor de Ochoa a la ciencia y a España.

No cabe duda que Ochoa ha sido una fuerza de la naturaleza: a lo largo de su vida recibió unos treinta doctorados *honoris causa*, y numerosas Academias y Sociedades de prestigio, entre otras la Academia Pontificia de Ciencias, la “Royal Society”, las Academias de Ciencias de la URSS y España, y las de Medicina de Madrid y Sevilla lo eligieron miembro. No deja de ser curioso que el asunto de la rigurosa etiqueta que había de vestir Ochoa durante su recepción como Académico de Honor en Sevilla diese lugar a un divertido intercambio de cartas entre Don Antonio Cortés —entonces presidente de la Academia—, don Severo y yo. En una de ellas escribe Ochoa: lo de rigurosa etiqueta nos despista, pues no sabemos si quiere decir “white tie” más bien que “black tie”.

En 1982, Severo Ochoa recibe en su residencia de Nueva York la noticia de que le ha sido concedido por el Ministerio de Educación y Ciencia español el premio Ramón y Cajal, compartido con su amigo Xavier Zubiri. El Rey don Juan Carlos preside el acto de entrega en el Gran Anfiteatro de la vieja Facultad de San Carlos y se congratula de que, en esta primera convocatoria, el premio haya sido compartido por dos hombres egregios que han abierto nuevas y originales vías en el ámbito de las Ciencias y del Pensamiento Filosófico. En esta fecha, siete años después de su incorporación al Instituto Roche, su laboratorio no sólo mantiene su firme actividad sino que además establece un puente científico con el grupo que dirige en el Centro de Biología Molecular de Madrid.

## LA SUERTE SÓLO FAVORECE A LAS MENTES PREPARADAS

Cuando, a comienzos de 1958, llegué a la Universidad de California —enviado por don José María Albareda, Secretario General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas— para incorporarme a uno de los grupos de vanguardia en el estudio de la fotosíntesis, no podía imaginar siquiera que el profesor Ochoa, casi desconocido por entonces en nuestro país, era también una de las autoridades máximas en el campo de la función clorofílica, proceso del que depende la captación y conversión de la energía solar en energía química en la Tierra. Él y mi maestro en Berkeley, el profesor Arnon, habían descubierto simultánea e independientemente una de las reacciones claves de este complicado y trascendente proceso fotobioquímico: la fotorreducción del piridín nucleótido.

Para Ochoa, el problema de la fotosíntesis parecía quedar definitivamente resuelto, pues —como padre de la *fosforilación oxidativa*— pensó que las mitocondrias quemarían parte del poder reductor sintetizado por los cloroplastos con el oxígeno concomitantemente liberado, suministrando así el ATP requerido para la asimilación del dióxido de carbono por el ciclo de Calvin. Arnon no

aceptó, sin embargo, esta simple conclusión, y asombró al mundo científico con el descubrimiento de la *fosforilación fotosintética* por los cloroplastos. Creo que pocos bioquímicos han tenido, como yo, la suerte de vivir tan cerca de los progenitores de la fosforilación fotosintética y oxidativa, procesos que mueven al mundo vivo y que han movido y siguen moviendo a muchos científicos hacia maravillosos descubrimientos.

El ATP es la moneda energética universal de todos los seres vivos, el dólar de la bioenergética. En particular, el organismo humano necesita al día para su mantenimiento unas 2000 kcal, que puede tomar como alimento en forma de glucosa ( $\varnothing$  500 g  $\varnothing$  3 moles), lo que le permite sintetizar el necesario ATP ( $\varnothing$  50 kg  $\varnothing$  100 moles). (De hecho, cada mol de glucosa produce 38 moles de ATP). Como el contenido corporal de ATP es de menos de 50 g, ello quiere decir que el ATP ha de reciclarse unas mil veces al día, o sea, casi una vez por minuto. Cuando Kornberg entra a trabajar con Ochoa va detrás de la naturaleza de este increíblemente eficaz dispositivo y de su forma de operar en las células.

Arthur Kornberg era hijo de humildes emigrantes judíos de la Galicia austriaca (después Polonia) que llegaron a Nueva York en 1900. Su familia y el círculo de sus amigos íntimos desconocían la ciencia. Su abuelo había cambiado su apellido Queller (Cuellar), de origen sefardí, por el de Kornberg, para así librarse del servicio militar. Arthur consiguió estudiar la carrera de Medicina con enormes dificultades económicas, publicando su primer trabajo sobre hiperbilirrubinemia en 1942.

Arthur Kornberg visita a Ochoa en noviembre de 1945 en su laboratorio de Nueva York. Sus amigos le habían dicho que se trataba de una persona joven y entusiasta. Kornberg se encuentra a una elegante y gentil figura de El Greco, a quien emociona su trabajo, y un mes después empieza a trabajar con él como su primer estudiante postdoctoral. Kornberg va completamente decidido a aprender bioquímica y a hallar el filón madre del ATP.

Con motivo de la celebración de su setenta aniversario, Kornberg dedicó a Ochoa en 1976 el artículo "For the Love of Enzymes", en el que explica cómo, a fines de 1945, fue introducido por su maestro en la filosofía y el método de la purificación de enzimas, lo que eventualmente le llevaría en 1956 al descubrimiento de su enzima favorito, la ADN polimerasa. Y confiesa con cierto pudor: Después de veinte años de feliz matrimonio con la ADN polimerasa, me siento obligado, a una edad de francas revelaciones, a hablar de mis flirteos, enamoramientos y fantasías con otros enzimas.

Trece años más tarde, en 1989, Kornberg dedica a su esposa Sylvy su apasionante autobiografía, que ahora publica *in extenso* con el título también ampliado de *For the Love of Enzymes, the Odyssey of a Biochemist*. En el prefacio de este precioso libro subraya que lo que más le ha impulsado a narrar su historia ha sido la tragedia de la larga e inexorable enfermedad de su mujer, así como lo agradable que le resultaba recordar sus aventuras científicas tan

inseparablemente unidas a sus vidas. Recién venidos a Sevilla, Antonia y yo tuvimos la fortuna de recibir a los Kornberg durante unos luminosos y cálidos días de nuestra incomparable Semana Santa. Estas visitas, como las de los Ochoa, volverían gratamente a repetirse en fechas posteriores.

Reveladoras son también las palabras de Kornberg en el prefacio de su libro al constatar: Pese a tantísima atención que se presta al ADN y a la ingeniería genética en relación con las patentes industriales y la ética de las manipulaciones de genes, apenas se oye hablar de los fascinantes orígenes de esta extraordinaria revolución biológica.

Es pues interesante bucear en busca de estos orígenes. En 1944, dos años antes de que Kornberg y Grisolia se incorporasen al laboratorio de Ochoa en Nueva York, se había puesto en marcha en esa misma ciudad el tic-tac de lo que sería una especie de potentísima bomba de relojería en la biología moderna con el aislamiento y la identificación por el médico-bacteriólogo estadounidense de origen canadiense Avery del primer gen, o factor de transformación responsable de la síntesis del polisacárido capsular de una cepa patógena de neumococo de apariencia lisa. Es probable que este inesperado y aparentemente insignificante descubrimiento, que iba pronto a dar luz verde a la genética molecular, fuese comentado en el "coffee-break" del laboratorio neoyorkino del profesor Ochoa, pero sin que el maestro ni los discípulos pudieran imaginar entonces que estaban asistiendo al nacimiento de la biología molecular, de la que todos ellos serían años más tarde, y por distintos motivos, protagonistas de excepción.

Por otro lado, el físico cuántico Schrödinger había escrito, también en 1944, su librito *What is life?*, uno de los más lúcidos y provocativos publicados en los albores de la biología molecular. Debido en parte a su oportuna publicación, sus ideas atrajeron e influenciaron en un alto grado a muchos jóvenes físicos de talento que, desilusionados por el bombardeo de Hiroshima, no querían adentrarse en los terrenos de la física atómica. El libro de Schrödinger reveló una nueva disciplina libre de aplicaciones militares, y no sólo trascendente sino, lo que era igualmente importante, inexplorada. El sabio atómico vienés profetizó: "With the molecular picture of the gene, it is no longer inconceivable that the miniature code should precisely correspond with a highly complicated and specified plan of development". No sorprende, pues, que frases como la citada indujeran a las nuevas generaciones de científicos a explorar y descifrar el código genético.

Pero la verdadera bomba de relojería explotaría unos diez años más tarde, cuando Watson y Crick comunicaron en *Nature* en 1953 el asombroso descubrimiento de que el ADN consiste en una doble hélice, es decir, en dos cadenas polinucleotídicas enrolladas en espiral una sobre la otra. Suele decirse que esta comunicación ha sido uno de los informes más importantes jamás publicados en Biología. Sin embargo, tampoco sería esta fascinante comunicación lo que animaría a Ochoa y a Kornberg. En uno y otro caso, el origen hay que buscarlo

más bien en su amor por los enzimas y en su deseo de encontrar el mecanismo de la síntesis del ATP.

Ciertamente, ni Ochoa ni Kornberg consiguieron en sus investigaciones la meta que se habían propuesto de descubrir el mecanismo de la fosforilación oxidativa —mecanismo que todavía está por descubrir—, pero uno y otro encontrarían dos nuevas enzimas, implicados en la fabricación del ARN y ADN, respectivamente, que les darían fama universal. Intentaron abrir una puerta que se les resistía y no lo consiguieron, pero pudieron abrir otras dos que, en principio, no buscaban: Ochoa, de una manera más inesperada y casual; Kornberg, de una manera más planificada, laboriosa e insistente.

La moraleja es clara: ambos —maestro y discípulo— consiguieron su premio trabajando con el tesón y la fe que siempre han caracterizado a los grandes triunfadores. Ochoa había aprendido pronto y bien la lección del excelso Cajal y supo contagiar a su discípulo. En ningún caso el Nobel fue, para ninguno de los tres grandes científicos, un regalo del azar, una compensación gratuita y fortuita. Los tres habían labrado con ahinco y sembrado oportunamente, y los tres estuvieron prestos a cosechar el fruto cuando la tierra se los ofreció granado.

Hace unos meses Kornberg publicó en la revista *Protein Science*, con el título “Recollections: ATP and inorganic pyro- and polyphosphate”, los recuerdos de los episodios que se encadenaron en su vida científica desde que empezó a trabajar con Ochoa, y comenta: La resolución de la fosforilación aeróbica en sus componentes enzimáticos me parecía en 1945 el “Santo Grial” de la bioquímica.

Fiel al dicho de Warburg de que “la bioquímica termina con la estructura particulada”, Kornberg creía que para poder clarificar los mecanismos de un proceso y reconstruir las reacciones y rutas implicadas era preciso resolver la estructura celular en sus componentes moleculares. De ahí que se fuera a trabajar con Ochoa, uno de los pocos enzimólogos que estaban enfrascados entonces en la purificación de los enzimas relacionados con la fosforilación aeróbica. Kornberg pensaba que así podría revelar el mecanismo de la síntesis de ATP acoplada a la oxidación, lo que más deseaba.

Ochoa le asigna la tarea de resolver la aconitasa en los dos enzimas supuestos: el que deshidrata el citrato con formación de cis-aconitato, y el que a continuación hidrata a éste con formación de isocitrato. Kornberg fracasa en su intento de separar las dos actividades; de entrada estaba condenado al fracaso, pues, como otros demostrarían años más tarde, la aconitasa está de hecho constituida por una única cadena polipeptídica. Kornberg comenta con gracia burlona este episodio de su vida y dice que tal vez sirva para explicar por qué el editor japonés de su autobiografía *For the Love of Enzymes* (1989) publicó el libro con el título *It All Began from a Failure* (1991). El libro fue traducido al español con el título *Pasión por las Enzimas* (1992).

Fiel a sus propósitos, Kornberg se traslada en 1947 del laboratorio de



Ochoa al de los Cori para intentar solubilizar y fraccionar los enzimas de la fosforilación oxidativa. El hecho de que los grandes bioquímicos de la época hubieran fracasado en el intento no atemoriza a Kornberg, que no pierde el tiempo, sino que vadea la situación explorando otras vías. En el entretanto, los científicos se quedarían boquiabiertos ante la inesperada hipótesis quimiosmótica de Mitchell, que en 1961 explicó la fosforilación a nivel de membrana fotosintética o respiratoria mediante la generación de un potencial electroquímico de protones. Mitchell sería galardonado con el premio Nobel de Química en 1978.

Por sugerencia de Cori, Kornberg empieza a trabajar sobre una sorprendente observación realizada por Ochoa durante su estancia en San Luis. Las suspensiones hepáticas que metabolizan piruvato y ácidos relacionados producen pirofosfato inorgánico, una sustancia que no había sido reconocida anteriormente como constituyente celular pero que se había obtenido uniendo por deshidratación dos moléculas de fosfato en un horno a 400°C. La energía química contenida en el pirofosfato es comparable a la que se almacena en el ATP al unirse el ADP con fosfato ( $\varnothing$  1/3 eV molécula<sup>-1</sup>, ó 33 kJ mol<sup>-1</sup>, ó 8 kcal mol<sup>-1</sup>). De hecho, el pirofosfato resulta de la unión de una molécula de ortofosfato con otra de metafosfato, mientras que el ATP resulta de la unión similar de una molécula de ADP con otra de metafosfato.

Kornberg fue dichoso trabajando sobre el origen biológico del pirofosfato, y recuerda en su autobiografía que Ochoa le había mencionado varias veces el fenómeno el año anterior mientras almorzaban, junto con Racker y Mehler, en el comedor de la Universidad de Nueva York, que llamaban "Salmonella Hall" por estar muy sucio. Kornberg continúa su relato diciendo: lo extraño del pirofosfato y el misterio de su origen dificultaban que pudiéramos retener los detalles de los experimentos, y acosábamos a Ochoa para que volviera a repetirnos el asunto. Pero incluso la paciencia de Ochoa podía colmarse, y, finalmente, en una ocasión prohibió tácitamente que se mencionara más la historia del pirofosfato inorgánico.

Al no encontrar ninguna explicación al origen del extraño pirofosfato, Kornberg persigue otra observación: la estimulación por NAD de la fosforilación aeróbica por partículas de células renales, fenómeno que resulta ser consecuencia de la hidrólisis del NAD en nucleótido de nicotinamida (NMP) y nucleótido de adenina (AMP), es decir, consecuencia, en último término, de la estimulación de la fosforilación por este segundo nucleótido. Pero el enzima de riñón se resiste a la purificación, y Kornberg, de vuelta en 1947 a los Institutos Nacionales de la Salud, se decide al fin a estudiar el enzima hidrolítico de la patata, descubriendo con su ayuda la estructura del NADP. El descubrimiento del enzima que hidroliza el NAD, o nucleótido pirofosfatasa, le llevó al año siguiente al hallazgo en levadura e hígado de rata de la NAD sintetasa, uno de sus enzimas favoritos. Había descubierto la manera de sintetizarse

un coenzima y había explicado la generación fisiológica del pirofosfato. Por ello exclama con júbilo: ¿Quién podría haber anticipado que la persecución de esta molécula aparentemente mundana me conduciría a la síntesis de coenzimas, al origen del pirofosfato inorgánico y, andando el tiempo, a la replicación del ADN?

Otro de los problemas que atrajo fuertemente la atención de Kornberg fue el del origen y la función del polifosfato. Durante su estancia en el laboratorio de los Cori se enteró de que los gránulos metacromáticos de volutina de muchas bacterias y de levadura no eran de ácido nucleico, como se había creído inicialmente, sino de polifosfato, o metafosfato. Espoleado por ello, encontró en 1955 un enzima en *E. coli* que reversiblemente forma el polímero a partir de ATP. La devoción por el ADN le hizo postergar durante 35 años su cariño por el polifosfato, pero ahora éste ha vuelto de nuevo a ser el foco de su interés. Cuando en una de sus últimas visitas a Madrid le comentó a Ochoa su decisión de cambiar el rumbo de sus investigaciones, su maestro le comentó que le parecía una resolución acertada. Este cambio de línea de trabajo que tanto puede extrañar a muchos también me lo hizo saber en una carta que me escribió el año pasado, subrayándome que considera al polifosfato un problema digno de atención que le gustaría discutir conmigo en relación con el mecanismo de la fosforilación propuesto por nuestro grupo.

Otro de los grandes amigos y colegas de Ochoa fue el profesor Efraim Racker, judío vienés, emigrado a Estados Unidos en 1941. Racker y Ochoa coincidieron en la Universidad de Nueva York durante los años 1943-1952, y, como hemos mencionado antes, sus grupos solían comer juntos en el "Salmonella Hall". En su artículo en homenaje a Ochoa "Estar o no estar fosforilado: esa no es la cuestión", publicado en el libro *Nuestros Orígenes* (1991), cuenta Racker que unos años después de que Ochoa estableciera que la relación P/O de la fosforilación oxidativa es 3, un destacado físico-químico británico criticó ese resultado en un largo artículo alegando que el valor máximo teórico era 2. Al enseñárselo Racker a Ochoa en el comedor, éste se rio y le dijo: "el tiempo dirá". Para Racker, ésta fue una gran lección que recibió de Ochoa y que le resultó muy útil años más tarde cuando el gran Warburg atacó en 1954 la formulación del mecanismo de la fosforilación a nivel de sustrato a través de un tioéster propuesta por Racker para la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa en 1952. De hecho, Racker ignoró al gran bioquímico alemán y nunca publicó una respuesta a su ataque.

Para Ochoa y Racker, la bioquímica era una diversión. Yo mismo pude comprobar este aserto durante mi estancia en Berkeley cuando tuve la oportunidad de seguir un excelente curso de Racker sobre bioenergética. Gran número de las diapositivas que enseñaba eran dibujos hechos por él mismo caricaturizando a los grandes personajes de la especialidad. He traído a colación la crítica de Racker a Warburg por ser éste quizás el más grande genio de la

bioquímica de la primera mitad de nuestro siglo, al que Ochoa conoció durante su época de becario en Berlín y reverenció durante toda su vida.

En su biografía sobre *Otto Warburg, Cell Physiologist, Biochemist and Eccentric* (1981), su discípulo Hans Krebs —el bioquímico que más admiró Ochoa— dedica varios capítulos a los principales logros científicos de su maestro. No hay duda de que la formación, intuición y habilidad manual de Warburg le permitieron realizar —adelantándose a su tiempo— una serie de descubrimientos fundamentales en Bioquímica, Bioenergética y Fisiología Celular. Sin embargo, junto a sus indiscutibles aciertos, Warburg tuvo también lamentables equivocaciones por no haber “visto” lo que, bien mirado, era “evidente”. Algo que le había ocurrido ya en el siglo anterior al genial Louis Pasteur —a quien precisamente se debe la sentencia que encabeza este apartado— cuando no supo o no pudo ver que la integridad estructural de la célula viva no es necesaria para que haya fermentación. Uno y otro sabio frenaron con su tozudez el avance de la bioquímica varios decenios.

Warburg defendió hasta su muerte —con la obstinación propia de los grandes científicos que no dan jamás su brazo a torcer— que la reacción clave de la fotosíntesis consiste básicamente en la rotura de la molécula activa de anhídrido carbónico, o ácido carbónico, en carbohidrato y oxígeno. En otro lugar yo he comentado la respuesta escueta y rotunda, muy de su estilo, con que sin vacilación, pero tenso y radiante, contestó Warburg hace más de treinta años a mi pregunta de cuál había sido el descubrimiento más importante que había realizado a lo largo de su muy larga vida, repleta de conquistas y éxitos científicos sin par: Que un fotón visible absorbido por la clorofila rompa una molécula activa de anhídrido carbónico en carbono y oxígeno.

De ahí que —a pesar de haber tenido en sus manos la evidencia de que el nitrato se reduce fotosintéticamente a amoníaco por células del alga *Chlorella*— nunca “viera” Warburg que este proceso es uno de los ejemplos más simples y fundamentales de fotosíntesis. En su mencionado libro sobre Warburg, Krebs discutió esta importante cuestión en los siguientes términos: “Eventualmente, la clarificación de las reacciones componentes de la fotosíntesis reveló que la reducción del nitrato en la luz está ligada a la fotosíntesis —sin la participación de carbohidratos ni de carbono”. De las cuatro referencias que cita Krebs, tres son de nuestro laboratorio. No deja de ser curioso que, aún hoy, más de treinta años después del descubrimiento de la fotosíntesis del nitrato, muchos científicos sigan identificando erróneamente a la fotosíntesis con la asimilación del dióxido de carbono.

Puede decirse que la química y, en cierto modo, la bioquímica nacieron con el descubrimiento de cuatro de los seis bioelementos primordiales: fósforo, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno, que se unieron en los siglos xvii y xviii a los dos ya conocidos desde tiempos remotos, carbono y azufre. Yo me he dedicado intensamente al estudio de estos elementos biogénicos y al de sus sencillas

moléculas primigenias en estos últimos veinte años, convencido de que ello era esencial para mejorar el nivel de mi labor investigadora y también de mi docencia.

Una generación más tarde, yo sentí la misma necesidad que Ochoa y Kornberg al iniciar sus carreras científicas, y, como ellos, me di cuenta de que era imposible profundizar en algunas cuestiones bioquímicas sin una sólida formación físico-química; en mi caso, hasta los niveles de la química cuántica, la electroquímica y la fotobioquímica. Por ello he dedicado con gran esfuerzo mis últimos años de profesor de bioquímica y biología molecular en la Universidad de Sevilla a escribir con varios de mis colaboradores un libro sobre los bioelementos y las biomoléculas, con destino a todos los que se interesen por la química de la vida.

En su autobiografía escribió Ochoa: Creo que si hubiera que empezar de nuevo mi vida, volvería con la química más bien que con la medicina. Siempre me he sentido obstaculizado por la falta de una formación sólida en química. Por su parte, Kornberg dice en la suya: Durante los seis meses en que intenté aprender enzimología con Ochoa me di cuenta de que poseía una gran falta de conocimientos en química orgánica y química física, por lo que decidí matricularme en los cursos de verano que ofrecía la Universidad de Columbia.

En 1977, como resultado de mis investigaciones y estudios en bioenergética, propuse un mecanismo para la fosforilación oxidativa que más tarde, en 1985, pude elaborar y generalizar presentando una teoría unificada sobre la transducción de energía por los sistemas bioquímicos. Ochoa me escribió entonces: Te felicito, y me felicito como español, por tu magnífico trabajo y por el establecimiento del concepto unificado de transducción de energía, que para mí ya no es tan fácil de comprender pero en el que veo una belleza y una "simplicidad" que me atraen. Sigue así para orgullo y satisfacción de tus amigos.

Aunque a lo largo de los últimos años ha ido aumentando la evidencia experimental a favor de esta teoría bioenergética, no ha sido precisamente hasta éste cuando mis colaboradores Aurelio Serrano y María Isabel Mateos y yo hemos podido presentar datos concretos sobre la utilización de la energía química del ATP para la disociación del agua en iones hidronio e hidróxido en un sistema enzimático modelo reconstruido. Creo que es la primera vez que la teoría quimiosmótica de Mitchell se puede explicar en términos químicos por un simple mecanismo de acoplamiento ácido-base. Nuestro trabajo sobre el mecanismo de la fosforilación ha aparecido publicado en *Biochemical and Biophysical Research Communications* sólo unas semanas después de la muerte de Ochoa, y hemos tenido el honor y la satisfacción de dedicarlo a su memoria. A este respecto creo que es importante mencionar que uno de los grandes bioenergetistas, amigo de Ochoa, dijo en cierta ocasión que cualquier descubrimiento básico sobre la fosforilación a nivel de membrana (fotosintética o respiratoria) habría

de arrancar del mecanismo de la reacción catalizada por la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Nuestro trabajo prueba que, efectivamente, tenía razón al pensar así.

## VUELTA A ESPAÑA

A finales de 1985, Severo Ochoa se retira del Instituto Roche, y Carmen levanta la casa de Nueva York, regresando definitivamente ambos al piso que habían comprado en Madrid. Weissbach, director del Instituto y colaborador de Ochoa, comenta que Severo, que ha estado en el Roche desde 1974, celebra en ese año su 80 aniversario, y que su marcha crea un vacío que será imposible de llenar. En su opinión, Ochoa es uno de los científicos y señores más completos que ha tenido el placer de conocer.

A sus ochenta años, la intención de Ochoa es disfrutar con Carmen de la amistad de los viejos amigos y de las cosas de España que merecen la pena, visitando pueblos, monasterios, museos y exposiciones, asistiendo a conciertos, funciones de ópera, etc., y, como corresponde a un genuino asturiano de recia estirpe y buen vivir, reponiendo fuerzas con los más suculentos manjares y espirituosas bebidas en los más exquisitos restaurantes.

Pero Ochoa no regresa a España sólo para disfrutar de la vida y para recoger los laureles que tan merecidamente ha ganado a fuerza de constancia y sacrificios, sino a prestar todo su apoyo al despegue ya iniciado por las jóvenes generaciones de bioquímicos y biólogos y, en particular, al Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid y del Consejo. Sinceramente, cree que tiene ahora más que hacer en España que en los Estados Unidos. Su formación intelectual y moral han hecho de él, antes que nada, un hombre noble y digno, un científico como la copa de un pino. Por ello no es de extrañar que decline el honor cuando el Ayuntamiento de su villa natal le propone solicitar para él el título de conde de Luarca, ni que respondiese al Rey, cuando don Juan Carlos quiso hacerle marqués, que, honrándole ello mucho y con su alta estimación a su Majestad y a la institución monárquica, prefería no serlo. No deja tampoco de asombrar a los investigadores del Centro de Biología Molecular el que una personalidad de tan alta significación y avanzada edad acuda al laboratorio de manera regular y convoque a sus colaboradores, como era su costumbre en Nueva York, en un restaurante próximo para discutir los experimentos en marcha.

Con el pensamiento puesto en los jóvenes graduados, la Editorial Salvat publica en 1986 un hermoso y comprensivo libro sobre temas de actualidad en *Bioquímica y Biología Molecular*, cuyo prólogo y epílogo fueron escritos, respectivamente, por los profesores Severo Ochoa, del Instituto de Biología Molecular de Madrid, y Luis Leloir, del Instituto de Investigaciones Bioquímicas

cas de la Fundación Campomar de Buenos Aires. Ochoa deja constancia en el prólogo, firmado en 1985, de que la bioquímica, ciencia prácticamente inexistente en la península Ibérica y en los países Iberoamericanos en el primer tercio de este siglo, ha experimentado en estas naciones durante los últimos treinta años un desarrollo que ha llegado a ser significativo no sólo en el campo de la bioquímica propiamente dicha, sino en el de las ramas más jóvenes del tronco bioquímico, la biología y la genética moleculares.

Después de varios días de estancia en Oviedo en la primavera de 1986, en que don Severo Ochoa asiste a las reuniones del jurado de Ciencias de la Fundación Principado de Asturias, el matrimonio vuelve a su casa de Madrid, y, mientras él llena un vaso de agua para llevárselo a Carmen al dormitorio, oye que ella le llama angustiosamente: "Severo, Severo...". Cuando él llega, Carmen está muerta. Momento angustioso y terriblemente desolador. Don Severo se queda solo para siempre y pierde súbitamente la ilusión de vivir. Ya nunca más será el que fue; más bien su sombra. No quiere a nadie en casa y vive solo, atendido por una interina.

Después de la muerte de su esposa, Ochoa, abrumado y abatido, decide no publicar más, si bien a los pocos meses escribe en el ABC literario del 31 de enero de 1987 un largo y entrañable artículo en homenaje a Carmen: "Retrato de la mujer que iluminó mi vida". Dos años después de la muerte de doña Carmen, don Severo cumplió el deseo de ambos de legar la colección de arte que poseían al Museo Casa Natal de Jovellanos en Gijón, la ciudad donde nació ella. El legado "Carmen y Severo Ochoa" comprende grabados, pinturas, objetos decorativos, piezas arqueológicas, etc.

En enero de 1989, la Fundación Colegio Libre de Eméritos organiza con la colaboración del Museo Severo Ochoa de Valencia una exposición-homenaje a Ochoa en el Museo Español de Arte Contemporáneo. En el curso del acto, el ministro de Educación y Ciencia hace entrega al profesor Ochoa del cuarto tomo de sus *Trabajos Reunidos (1975-1986)*, que contiene 49 publicaciones de su última etapa productiva en Estados Unidos y España, así como del libro *Severo Ochoa en imágenes*. Ambos volúmenes han sido editados por la Fundación Colegio Libre de Eméritos bajo la dirección de Santiago Grisolia y Alberto Sols. Ochoa recibe emocionado sus propios trabajos e imágenes de su vida y dice: Se acabaron los tiempos en que miraba al futuro. Ahora miro hacia atrás y evoco una vida cortada por la ausencia de mi compañera Carmen.

Después de una excursión turística a Turquía en la primavera decide visitar la gran exposición de arte religioso "Las edades del hombre" en la catedral de Valladolid. En el Libro de Oro de la exposición, Ochoa escribe: El enriquecimiento espiritual y estético que nos ha proporcionado la visita a la soberbia exposición no puede explicarse con palabras. Lo mismo es cierto de nuestro agradecimiento al Comisario General, Padre José Velicia, cuya bondad y pa-

ciencia con nosotros no olvidaré jamás. Muchas gracias Padre. Dios le bendiga. Marzo 31, 1989.

Con ocasión del trigésimo aniversario de la concesión del premio Nobel a Ochoa, un grupo de amigos, entre los que figuran físicos, bioquímicos, fisiólogos, geólogos, paleontólogos, humanistas y el también premio Nobel de Literatura Camilo José Cela, celebran en 1990 un Simposio en su honor sobre “Nuestros Orígenes: Origen del Universo, Horizontes de la Bioquímica, Orígenes de la Vida y del Hombre”. Las Fundaciones Principado de Asturias y Ramón Areces, que patrocinan la reunión, recogen las conferencias en el libro *Nuestros Orígenes: el Universo, la Vida, el Hombre* (1991).

Ochoa es un viajero impenitente, que a sus 86 años todavía conduce su Mercedes 560 sport. No recuerda ni un solo año de su vida sin haber viajado. En su última etapa quiso rendir una visita de peregrino científico al pueblecito vallisoletano de Portillo, en una de cuyas casitas al pie de su castillo nació en la última década del siglo XIX don Pío del Río Hortega, y otra a Petilla de Aragón, la humilde y olvidada cuna del más grande hombre de ciencia español, don Santiago Ramón y Cajal. En Petilla confiesa Ochoa a su acompañante Marino Gómez-Santos: No le vi jamás. Traté, sin embargo, de organizar mi vida tomándole como modelo y pensando siempre en él. Si yo algo he sido o algo he hecho, a él se lo debo. Y concluye así su comentario: Cajal y Goya, los dos españoles que he admirado más, han nacido en pueblos modestísimos. De cómo brotó su genio es algo que hay que atribuir a sus buenos genes, ya que ninguno de los dos fue estimulado por el ambiente.

Uno de sus últimos actos públicos tuvo lugar en la primavera de 1992 con motivo de la inauguración por sus Majestades los Reyes del monumento que le fue erigido en la plaza de la Facultad de Medicina de la Ciudad Universitaria de Madrid, obra de su sobrino José Víctor Ochoa.

Para don Severo, que vivió con tanta pasión y entrega la ciencia y que recibió tantos honores y distinciones en esta vida, su vida sin Carmen no fue vida, o mejor dicho, fue sólo una vida sin sentido, una vida vacía de contenido, de la que no esperaba ya nada que le pudiera satisfacer o interesar. ¡Qué absurda y desesperante obsesión para un sabio que el sentido de la vida pueda llegar a ser no tener sentido! A pesar de haberlas oído muchas veces, emociona volver a escuchar las bellísimas palabras que el enamorado hombre de ciencia que desveló algunos de los secretos más íntimos de la vida dedicó a su mujer: En mi vida hay algo que ha merecido la pena, y no es la investigación científica, sino el haber tenido su amor. ¿Cómo puede sorprenderse nadie de que diga que mi vida sin Carmen no es vida?

Con motivo de la celebración de la Exposición Universal Sevilla 1992, de cuyo Comité de Expertos fue Ochoa director, el ilustre bioquímico escribió en la última página del libro *En el umbral del tercer milenio*: “La mente humana siempre busca el origen del Universo”. Su amigo Zubiri hubiera dicho que la

mente busca a Dios detrás de ese origen. Por su parte, Cajal, el admirado maestro, cuyo premio tuvieron ambos (el científico y el filósofo) el honor de compartir, había dejado ya escrito: “Al sabio solamente le ha sido dado desentrañar la maravillosa obra de la Creación para rendir a lo Absoluto el culto más grato y acepto: el de estudiar sus portentosas obras para con ellas conocerle, admirarle y reverenciarle.” En el fondo, todos los hombres de buena voluntad buscan lo mismo: la Verdad y el Bien, la santificación en la Verdad.