

Interruptores moleculares biomiméticos*

Marina Blanco-Lomas, Pedro J. Campos, Laura Rivado-Casas, Matilde de las Rivas, Diego Sampedro

Resumen: Durante las últimas décadas, los científicos han tratado de construir dispositivos moleculares eficientes pero, hasta ahora, todos los intentos de diseñar sistemas artificiales palidecen frente a las máquinas moleculares naturales en funcionamiento. Aprendiendo de la naturaleza podríamos ser capaces de hacer uso de las excelentes propiedades que han sido refinadas por una lenta evolución. A continuación revisaremos brevemente algunas de las máquinas moleculares naturales más conocidas y las tomaremos como fuente de inspiración para el diseño de interruptores artificiales biomiméticos. Tomando el trabajo de la naturaleza como punto de partida, señalaremos algunos de los requisitos para construir máquinas moleculares eficientes.

Palabras clave: Interruptores moleculares, biomimetismo, retinal, fotoquímica, máquinas moleculares.

Abstract: For the last decades, scientists have tried to build efficient molecular devices but, until now, every attempt to design artificial systems pales beside the nature's molecular machines at work. By learning from nature, we could be able to make use of the excellent properties refined by slow evolution. Here we will briefly review some of the better-known natural molecular machines as an inspiration for the design of biomimetic artificial switches. Taking the nature's work as a starting point, we will specify some of the requirements to build efficient molecular machines.

Keywords: Molecular switches, biomimetics, retinal, photochemistry, molecular devices.

Introducción

A lo largo de la historia, el progreso de la humanidad siempre ha estado ligado al diseño, construcción y uso de máquinas. El incremento en las capacidades y la complejidad de las aplicaciones de las máquinas diseñadas por el hombre ha sido constante, aunque sólo en las últimas décadas el desarrollo de dispositivos de tamaño cada vez menor ha resultado también importante. El desarrollo de máquinas a nivel molecular ha cosechado grandes éxitos en los últimos años y ha levantado grandes expectativas por sus promesas en campos tan distintos como la ciencia de materiales, la energía y la medicina. Sin embargo, hasta el momento las máquinas

diseñadas por el hombre para operar a escalas nanométricas sólo son torpes intentos si se comparan con los equivalentes naturales. Las máquinas moleculares, tanto naturales como artificiales, son sistemas diseñados para llevar a cabo funciones específicas cuya realización se basa en la transformación de energía en trabajo mecánico. La naturaleza está llena de ejemplos de maquinaria molecular perfectamente diseñada y con un funcionamiento extraordinariamente eficiente.

Si somos capaces de aprender de la naturaleza y sus diseños, tal vez podamos utilizar las excelentes propiedades que estos compuestos han adquirido tras un lento proceso de evolución.

¿Qué podemos aprender de la naturaleza?

La ciencia nos ha permitido diseñar, construir y manipular todo tipo de sistemas de creciente complejidad. La humanidad ha desarrollado nuevos materiales con propiedades mejoradas y ha construido máquinas capaces de resolver funciones complejas. Sin embargo, no debemos olvidar que la naturaleza había resuelto hace ya tiempo la mayoría de estos problemas usando para ello soluciones que en su mayoría son más complejas, sutiles, elegantes y eficientes que las nuestras.¹

La mente humana, en general, ha sabido aprovecharse de los materiales directamente diseñados por la naturaleza, tratando siempre de desarrollar sistemas similares o, incluso, mejorados. Por ejemplo la seda es una de las fibras naturales más resistentes, constituida por series de aminoácidos de tipo glicina-serina-glicina-alanina que forman en su estructura secundaria láminas beta unidas por puentes de hidrógeno intramoleculares. La elevada proporción de aminoácidos de glicina, los más pequeños de toda la serie aminoacídica, es la que otorga a la seda sus excepcionales propiedades de compactación, dureza y resistencia. Hace miles de años, el pueblo chino reconoció por primera vez las propiedades de la seda, e intentó emularla generando algún tipo de seda artificial.² No obstante, la primera seda manufacturada no se obtuvo hasta 1890, cuando se produjo viscosa a partir de celulosa.



M. Blanco-Lomas



L. Rivado-Casas



M. de las Rivas



P. J. Campos



D. Sampedro

Departamento de Química, Universidad de La Rioja, Grupo de Síntesis Química de La Rioja, Unidad Asociada al C.S.I.C. Madre de Dios, 51, E-26006, Logroño.
C-e: diego.sampedro@unirioja.es

Recibido: 3/10/2011. Aceptado: 21/12/2011.

Ya en el siglo XX, con el emerger de las tecnologías biónicas, la búsqueda de sistemas basados o generados a partir de organismos naturales ha generado un interés creciente que busca comprender y aprender cómo los seres vivos logran alcanzar niveles tan complejos de organización, para a partir de ahí poder sintetizar y desarrollar nuevos materiales cuyas propiedades les permitan interactuar con el medio.

Los científicos han seguido esta inspiración basada en los mecanismos biológicos y en la naturaleza, por caminos principales. Por un lado, han abordado el hecho de que un sistema biológico pueda ser usado en un sistema sintético como tal, por sí mismo. Según esto, la funcionalidad del sistema natural podría ser transferida a una construcción de carácter artificial, lo que permitiría usar sus propiedades originales de una manera nueva e incluso totalmente diferente a la inicial.³ Así por ejemplo, el ADN ha sido empleado recientemente para cuestiones de carácter mucho más exótico de lo habitual y que difieren en gran medida de su papel biológico ordinario, como es el usar enlaces selectivamente escogidos entre secuencias de ADN complementarias para unir partículas a superficies. Por otro lado, el trabajo de la naturaleza puede ser emulado no sólo mediante el uso o el mero entendimiento del funcionamiento de los sistemas biológicos, sino también como una pieza clave en sistemas desarrollados artificialmente, que alcanzarían gracias a ellos propiedades extraordinariamente mejoradas.^{4,5} De esta forma, los científicos pueden tratar de encontrar los factores determinantes en el funcionamiento de diferentes estructuras biológicas, intentando construir a partir de los mismos sistemas artificiales con propiedades mejoradas o más controlables.

De igual modo, la biología ha generado también grandes ejemplos de biomquinaria; a lo largo de millones de años de evolución y refinamiento de las especies, los organismos vivos muestran hoy por hoy una serie de estructuras biomecánicas en su interior mucho más eficientes y capaces que nuestros prototipos manufacturados. Así, estas máquinas y motores moleculares, responsables de innumerables procesos de carácter biológicos, no son sino versiones nanométricas de las máquinas que hoy en día usamos nosotros mismos a nivel macroscópico. A partir de ellas, buscamos el aprender a desarrollar nuestras propias versiones de sistemas moleculares eficaces, ya sea por directa mimetización de los sistemas naturales o por la creación de sistemas basados en los anteriores que puedan llegar a presentar mejoras o que, al menos, estén más directamente enfocados a la resolución de nuestras necesidades específicas.

En la siguiente sección trataremos, así, de presentar de forma escueta a alguna de estas máquinas moleculares naturales: entendiendo su funcionamiento y sabiendo aprovechar el resultado del lento trabajo evolutivo que la naturaleza nos ofrece, podremos llegar a ser capaces de diseñar y construir máquinas biomiméticas de modo artificial.

Máquinas moleculares naturales

Las células albergan cientos de máquinas moleculares diferentes que están especializadas para realizar una función determinada. Estos dispositivos, compuestos por proteínas, ácidos nucleicos u otras moléculas orgánicas, requieren energía para llevar a cabo sus funciones al igual que sus análogos macroscópicas. Por lo tanto, convierten energía química almacenada en las células en energía mecánica. En los siguientes

epígrafes podrá verse como estas máquinas moleculares están presentes en una multitud de procesos biológicos esenciales, entre los que se incluyen el transporte de cationes, la síntesis de ATP, la contracción muscular y la visión.

Canales de iones metálicos actuando como válvulas moleculares naturales

Las células requieren el transporte de cationes, como son Na^+ , Ca^{2+} y K^+ , a través de sus membranas para poder ser distribuidos a sus componentes celulares. Sin embargo, este proceso se ve dificultado ya que dichas membranas celulares son generalmente impermeables a los iones y nutrientes que se necesitan para vivir, protegiendo así al contenido celular. Por lo tanto, se necesitan diferentes mecanismos de transporte para que los cationes necesarios lleguen al interior de la célula. Por un lado, se encuentran los transportadores, moléculas huésped embebidas en la membrana que ayudan a los cationes a atravesarla mediante la formación de un complejo. Sin embargo, este tipo de transporte tiene la desventaja de que es bastante lento porque está limitado por la difusión. Por otro lado, están los canales iónicos, proteínas de membrana que forman caminos desde el centro de la proteína con el fin de expandir la membrana celular y permitir el paso de iones. Este último mecanismo de transporte es más rápido que el de un transportador. Como ejemplo de un canal de iones natural se presenta a continuación el mecanismo de la bacteriorodopsina, una proteína pequeña y robusta que se encuentra en la membrana celular de un microorganismo halofílico llamado *Halobacterium salinarum* y que funciona como una bomba de protones activada por la luz⁶ (ver Figura 1).

La bacteriorodopsina está formada por 7 hélices (de A a G en la Figura 1) que atraviesan la membrana celular y se unen a ella a través de unos pequeños bucles. Además, está constituida por un pigmento lineal denominado retinal, el cual está unido al átomo de nitrógeno de un residuo de lisina de la hélice G a través de una base de Schiff protonada. El cromóforo del retinal de la bacteriorodopsina sufre una isomerización al ser irradiado con luz visible pasando de tener todos sus dobles enlaces en *trans* a tener el 13-*cis*, a través de una serie de intermedios K, L, M, N y O, de los cuales el L, M y N se encuentran represen-

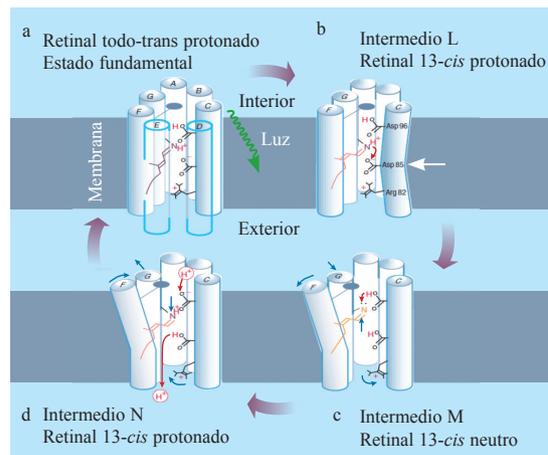


Figura 1. Una máquina molecular natural: la bacteriorodopsina actuando como bomba de protones.

tados en la Figura 1. Este cambio conformacional es utilizado por la base de Schiff para empujar a un protón a través del conjunto de las 7 hélices, desde el interior de la célula hasta el medio extracelular, siendo más tarde reprotonado por el citoplasma. Por lo tanto, en este caso particular, el cromóforo del retinal actúa como una válvula molecular dentro de la membrana celular de este organismo.

La ATP sintasa, un motor rotatorio natural

Tal y como se ha dicho anteriormente, es necesario disponer de energía para que las máquinas moleculares funcionen. En el caso de la síntesis de ATP (adenosina trifosfato), llevada a cabo por la enzima ATP sintasa,⁷ los dos tipos de reservorios de energía celulares más comunes son utilizados: la energía almacenada en los enlaces fosfato de los nucleótidos, generalmente ATP y en los gradientes electroquímicos transmembrana. La proteína ATP sintasa es un motor rotatorio natural constituido por dos unidades, F_0 y F_1 , unidas por un eje común (ver Figura 2). F_0 es un canal de protones hidrófobo embebido en la membrana mitocondrial, y F_1 es una unidad catalítica hidrófila que sobresale hacia la mitocondria. Por lo tanto, el resultado de este complejo proteico es el de dos unidades de motor rotatorio que se encuentran acopladas. El motor F_1 utiliza la energía liberada durante la síntesis de ATP para girar en una dirección, mientras que el motor F_0 utiliza la energía almacenada en los gradientes electroquímicos transmembrana para girar en la dirección opuesta. Yasuda *et al.*⁸ concluyeron a través de una serie de experimentos que la F_1 -ATP sintasa podía utilizar casi el 100% de la energía derivada del ATP y convertirla en trabajo mecánico, con lo que se consideró un motor rotatorio muy eficiente.

Motores moleculares que realizan un movimiento lineal en la naturaleza

Dentro de los distintos tipos de motores biomoleculares, adquieren gran relevancia aquellos que realizan un movimiento lineal siguiendo un camino prefijado, ya que están involucrados en procesos cruciales como son el tráfico intracelular, la división celular o la contracción muscular.⁹

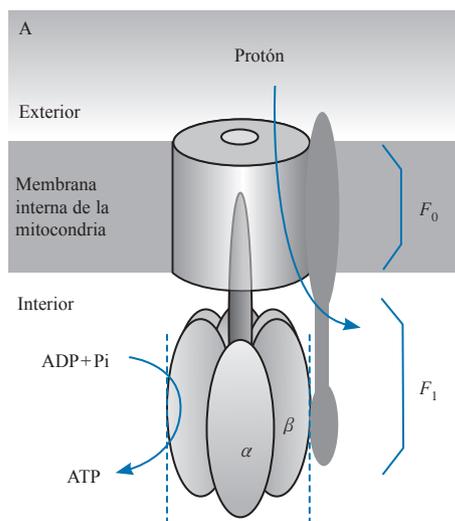


Figura 2. Un motor rotatorio natural: ATP sintasa.

En las células eucariotas se necesitan sistemas eficientes que se encarguen del transporte intracelular con el fin de abastecer a los diferentes orgánulos, entre los que se encuentran los motores proteicos microtubulares, como es la kinesina (ver Figura 3).¹⁰

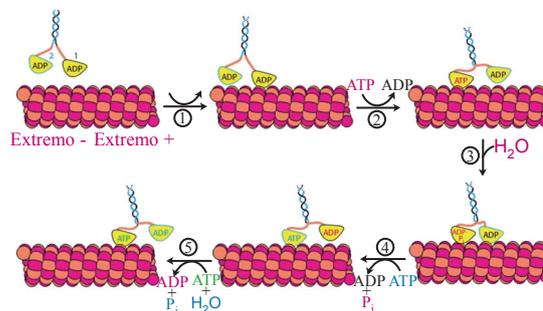


Figura 3. Un motor lineal natural: kinesina.

La kinesina convencional es un heterotetramero, que consiste en 2 cadenas más pesadas, las cuales están involucradas en la unión y movilidad de los microtúbulos, hidrólisis del ATP necesaria para realizar el movimiento y la dimerización de proteínas, y dos cadenas más ligeras, que regulan la actividad de las cadenas pesadas y la unión a diferentes cargas. En totalidad, la kinesina presenta unos 80 nm de elongación. Los microtúbulos que son recorridos por la kinesina durante su movimiento lineal y con los que se encuentra en contacto en todo momento, están formados por un conjunto de proteínas tubulares que se agrupan formando una especie de cilindro. Por cada molécula de ATP hidrolizada durante el movimiento, la kinesina realiza un paso de 8 nm sobre la superficie del microtúbulo. Además, la kinesina se mueve con una velocidad de aproximadamente 1,8 $\mu\text{m/s}$ y puede aguantar cargas de 6 pN.

En los procesos de división celular encontramos con otros motores moleculares que realizan un movimiento lineal, como son la ARN polimerasa, que se encarga de la síntesis de nuevo ARN a partir de una plantilla de ADN,¹¹ y la ADN helicasa.¹²

El cromóforo del retinal y su importancia como motor molecular

Uno de los ejemplos más importantes en la naturaleza de un motor molecular es el cromóforo del retinal en la proteína rodopsina, que sufre un proceso de isomerización *cis-trans* durante el proceso de la visión.¹³ En los vertebrados, el proceso de la visión se inicia en los fotorreceptores de bastones y conos del ojo. Las entidades fotosensibles en estas células son pigmentos visuales que consisten en la apoproteína apropiada, la opsina, y un cromóforo, el 11-*cis*-retinal, que se encuentra embebido dentro de la opsina (Figura 4).¹⁴

La rodopsina (opsina) forma parte de una familia de proteínas conocida por ser receptores acoplados a proteínas G y está compuesta por 7 hélices que atraviesan la membrana de las células de los bastones del ojo.¹⁵ El 11-*cis*-retinal se encuentra unido a un residuo de lisina de la séptima hélice (Lys296 en el caso de la rodopsina bovina) formando una unión a través de una base de Schiff (PSB11), la cual está protonada y estabilizada por un carboxilato de la proteína cargado negativamente.

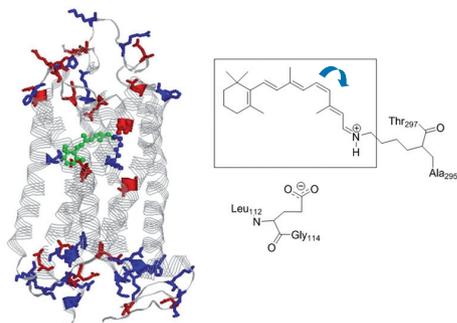


Figura 4. Rodopsina y su cromóforo.

Además, el anillo de β -ionona se encuentra acoplado a la región hidrófoba de la opsina a través de interacciones hidrófobas.¹⁶ Por lo tanto, el cromóforo del retinal está unido mediante tres tipos de enlaces químicos diferentes a la rodopsina.

La función de la rodopsina en la cascada de señales de transducción del proceso de la visión es la de activar a la transducina, una proteína G heterotrimérica, mediante la absorción de luz.¹⁷ En ausencia de luz visible, el retinal presenta una conformación *cis* entre sus carbonos 11 y 12. Al absorber luz visible (longitud de onda entre 400 y 600 nm) se produce la fotoisomerización de este doble enlace para dar una conformación *trans* (Figura 5). Esto produce una serie de cambios conformacionales en la rodopsina que conllevan la activación de la proteína G transducina y el inicio del proceso de la visión.¹⁸

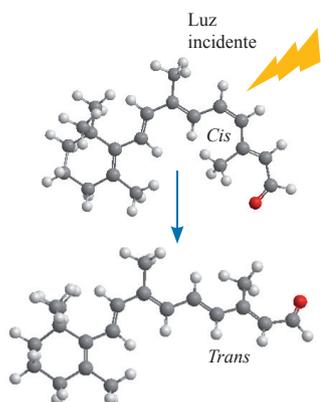


Figura 5. Reacción de isomerización del retinal, inducida por luz exclusivamente fotoquímica.

El proceso de isomerización *cis-trans* del retinal en la rodopsina es muy eficiente, presentando un rendimiento cuántico de isomerización (Φ_{isom}) *in vivo* de 0,67.¹⁹ Asimismo, los bastones de las células del ojo en humanos son capaces de responder a la absorción de un único fotón. Esta isomerización tan eficiente se ve favorecida por el entorno proteico en el que se encuentra la rodopsina, ya que el cromóforo de la rodopsina en disolución no se comporta de igual forma. Debido a la elevada eficiencia del proceso de isomerización del retinal *in vivo*, éste ha sido ampliamente estudiado y utilizado como modelo para el diseño de muchos interruptores moleculares activados por la luz. Ya que se ha establecido que la elevada

eficiencia en la isomerización del PSB11 es debida en parte al complejo proteico que lo rodea, una modificación en estos compuestos será diseñar compuesto no natural capaz de reproducir en disolución las propiedades del cromóforo alojado en la proteína. Así, las PSBs de polienoles constituyen una clase de interruptores que sirven como un modelo útil en el desarrollo de motores o interruptores moleculares activados por la luz.

Máquinas moleculares artificiales

Tal y como ya hemos explicado con anterioridad, pueden considerarse dos formas diferentes a la hora de abordar el diseño de máquinas moleculares artificiales. La primera aproximación sería aquella en la que se introducen directamente en sistemas artificiales máquinas moleculares naturales como las vistas en la sección anterior. De esta manera, en este tipo de maquinaria híbrida se estarían combinando la eficiencia de las máquinas naturales con las nuevas aplicaciones y los nuevos usos de los sistemas manufacturados. Han sido ya desarrollados, de hecho, numerosos ejemplos de este tipo de acercamiento a la maquinaria molecular biomimética.²⁰⁻²²

La otra posibilidad sería la de usar los sistemas naturales a modo de inspiración y punto de partida para la posterior generación de diseños en los que se hubiese intentado ajustar sus propiedades en función de las necesidades específicas e incluso mejorar las mismas dentro de lo posible. Con vistas a este objetivo, es preciso considerar algunos factores claves como son el tamaño de las moléculas, los medios de los que se dispone para llevar a cabo las operaciones, el tipo de movimiento o la escala de tiempo en la que se produce. En este apartado intentaremos referirnos resumidamente a algunos de estos factores.

Conceptos básicos

Como ya se ha comentado, las máquinas moleculares, son sistemas diseñados para transformar la energía en trabajo mecánico. Los sistemas moleculares funcionan a través de movimientos electrónicos o nucleares controlados por movimientos de tipo Browniano²³ (movimiento aleatorio que se observa en algunas partículas microscópicas que se hallan en un medio fluido). Tal y como hemos explicado en apartados anteriores, los componentes de las máquinas moleculares pueden realizar diversos tipos de movimientos (oscilatorio, lineal, rotatorio...). Esto hace que las máquinas moleculares hayan de ser cuidadosamente diseñadas de tal forma que se maximicen los movimientos deseados y se minimicen aquellos en los que no estamos interesados y que conllevarían una disminución en la eficiencia global de nuestra máquina. Así, por ejemplo, sería idóneo conseguir un movimiento de tipo rotatorio gracias únicamente a la rotación alrededor de enlaces químicos de tipo covalente. Además, si somos capaces de anclar la máquina a un soporte sólido, se podría conseguir un movimiento concertado y dirigido difícil de conseguir en sistemas en disolución.²⁴

Sin embargo, no sólo es importante el hecho de controlar el movimiento de los diferentes componentes de una máquina molecular, sino que también es fundamental el poder monitorizar dicho movimiento. Para poder lograr esto, sería necesario que los reordenamientos electrónicos o nucleares ocasionen una modificación mensurable en las propiedades físicas o

químicas del sistema. En particular, veremos más tarde cómo el uso de la luz es especialmente adecuado, dado que puede emplearse tanto para lograr que la máquina funcione como para monitorizar el estado del propio sistema.^{25a}

Si vamos ahora un poco más allá, podemos pensar en cómo una máquina capaz de llevar a cabo procesos de tipo cíclico sería mucho más fácil de controlar y de manejar. En el caso de sistemas incapaces de repetir por sí solos la operación, sería preciso emplear un estímulo externo, diferente de la energía suministrada, que reiniciase el sistema. Esto, claramente, contribuiría a una ralentización en la operatividad de la máquina, así como a un incremento de su complejidad intrínseca.

Por otro lado, una máquina que pudiese operar de forma cíclica podría llegar a considerarse autónoma, lo que implicaría que podría seguir funcionando en un medio constante siempre y cuando la fuente primaria de energía no se extinguiese. De hecho, la mayoría de las máquinas moleculares naturales son autónomas, mientras que las artificiales necesitan impulsos externos que las reinicien una vez que llevan a cabo su trabajo. Esta es una de las principales ventajas biológicas que se pretende emular en los análogos miméticos artificiales.

Por último, la escala de tiempo en la que tiene lugar el proceso también ha de ser tenida en consideración. El tiempo que emplea una máquina molecular depende directamente del tipo de reorganización que esté llevando a cabo, de los componentes implicados y del medio que rodee a la propia máquina, pudiendo variar desde los picosegundos hasta los segundos. Es preciso, por tanto, que otras propiedades como el tipo de movimiento realizado y la monitorización del mismo transcurran en la misma escala de tiempo.

Suministro energético

El suministro energético o la fuente de energía empleada es uno de los factores claves a la hora de hablar de maquinaria molecular. Como ya se ha mencionado, las máquinas moleculares actúan a través de una serie de reorganizaciones que, a su vez, tienen lugar gracias al empleo de los estímulos adecuados, que convierten de forma puntual la energía en trabajo mecánico. La naturaleza de estos estímulos determina no sólo la naturaleza química de la máquina en sí, sino también el tipo de movimiento y el control del mismo.²⁵ La mayoría de las máquinas moleculares naturales se activan gracias a estímulos de carácter químico: la concentración de protones, los gradientes de carga iónica o la interacción entre moléculas puede afectar a la operación puntual realizada por nuestra máquina. Sin embargo, en una máquina activada por energía química también es necesario considerar la necesidad de eliminar o reutilizar los diferentes productos de desecho que se puedan generar durante el funcionamiento de la máquina. Este hecho implica, a nivel práctico, serias limitaciones en la función y el diseño de máquinas moleculares artificiales basadas en este tipo de estímulo.²⁶

La temperatura es, tal vez, el estímulo más simple mediante el cual una máquina puede ser activada. Así por ejemplo, la actividad de una enzima se ve seriamente afectada cuando la temperatura asciende, dado que esto causa en la misma cambios conformacionales.²⁷ Por contra, el uso del calor como fuente de energía acarrea otra serie de problemas como son la dificultad para controlarlo, tanto en términos

de tiempo como de localización, y el hecho de que se disipa muy rápidamente.

En lo relativo a fuerzas mecánicas, y aunque es difícil emplearlas a modo de estímulos adecuados en sistemas artificiales, sí que es posible observarlas en medios naturales como es por ejemplo el caso de la sensibilidad auditiva y del sentido del tacto, cuyas bases biológicas de funcionamiento residen en fuerzas de este tipo.

Por otro lado, la habilidad que presentan los impulsos electroquímicos para producir reacciones endergónicas y reversibles se ha empleado en numerosas ocasiones para producir dispositivos activados mediante impulsos de este tipo.²⁸ Esto conlleva que transferencias heterogéneas de electrones puedan emplearse para activar el funcionamiento de las máquinas moleculares presentando, además, una serie de ventajas importantes, como serían por ejemplo la ausencia de productos de desecho que hubiese que eliminar a posteriori y la capacidad de los electrodos para actuar a modo de interconexión entre el nivel molecular de los dispositivos y el mundo macroscópico.

Ya por último, la luz es probablemente el estímulo más ventajoso que podemos encontrar, dado que evita prácticamente todas las desventajas mencionadas en el caso de los otros tipos posibles de fuentes energéticas. No se generan residuos, puede controlarse fácilmente gracias al uso de la instrumentación óptica actual, presenta una elevada resolución temporal y espacial, y una selección precisa de la longitud de onda empleada permite la realización de operaciones selectivas en el dispositivo, independientemente de la complejidad de su entorno. Los impulsos iniciales de carácter fotoquímico pueden usarse simultáneamente tanto para generar el funcionamiento de la máquina como para controlar el movimiento de la misma, lo que facilita tanto el diseño como la función en sí del dispositivo.

Diseño de interruptores moleculares biomiméticos

Como ya hemos comentado, el diseño de nuevas máquinas moleculares artificiales puede tomar como punto de partida e inspiración algunas de los variados ejemplos de maquinaria molecular que la naturaleza nos ofrece. En este apartado vamos a revisar parte del trabajo desarrollado a partir del cromóforo de las opsinas, uno de los mejores ejemplos presentes en la naturaleza de maquinaria molecular eficiente.

Características principales y diseño

El diseño y la preparación de interruptores moleculares (por ejemplo, moléculas que puedan “interconvertirse” entre dos o más estados) basados en isomerizaciones fotoquímicas *E/Z* constituyen un atractivo objetivo para conseguir buenos materiales para la nanotecnología (Figura 6).²⁵

Interruptores basados en la fotoisomerización de distintos cromóforos ya han sido usados para controlar el acomplejamiento entre iones,²⁹ propiedades electrónicas,³⁰ y catálisis,³¹ o para activar el plegamiento o la apertura de cadenas de oligopéptidos.³² Aunque los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores, todavía están lejos de las propiedades que presentan análogos naturales como la isomerización *E/Z* del cromóforo presente en la proteína rodopsina (Rh) en el proceso de la visión.³³

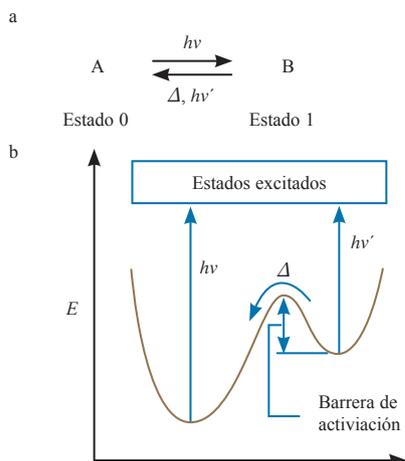


Figura 6. Esquema general de un interruptor molecular fotoquímico.

Como ya hemos comentado, la alta eficiencia del PSB11 supone que estos compuestos sean modelos ideales para el desarrollo de interruptores moleculares. Con esta idea en mente, en 2004 fue diseñada y sintetizada una nueva familia de interruptores moleculares basados en el retinal.³⁴ Estos sistemas incluyen en su estructura una pirrolina *N*-alquilada (NAP) (Figura 7).

Los NAPs y otros derivados análogos pueden actuar como interruptores moleculares que incorporan dentro del esqueleto de alquenos sustituidos una base de Schiff protonada (o alquilada), la cual puede reproducir las dinámicas de isomerización del PSB11 en la rodopsina. Una de las características principales de estos compuestos es la cuaternización del átomo de nitrógeno, buscando así una similitud al cromóforo del retinal *in vivo*. Sin embargo, uno de los grandes problemas de estos interruptores es su bajo rendimiento cuántico (6×10^{-3}), ya que gran parte de la energía suministrada no es usada en el proceso de fotoisomerización del doble enlace central, sino en otros enlaces diferentes. Por regla general, un interruptor debe optimizar sus características para utilizar toda la luz suministrada en el movimiento mecánico deseado.

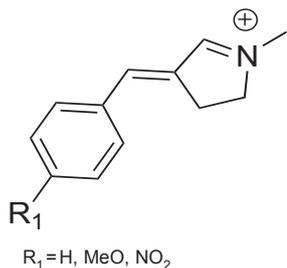


Figura 7. Interruptores moleculares tipo NAP.

Diseños mejorados

Para tratar de mejorar las propiedades de la primera generación de interruptores basados en el PSB11, se sintetizó una nueva familia de compuestos con la subestructura de fluoreno-pirrolina *N*-alquilada (NAFP). Ahora la isomerización únicamente sucede en el doble enlace central, y además el sistema π conjugado permite la absorción en el visible (Figura 8).³⁵

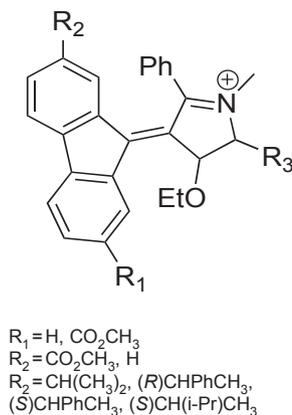


Figura 8. Interruptores moleculares tipo NAFP.

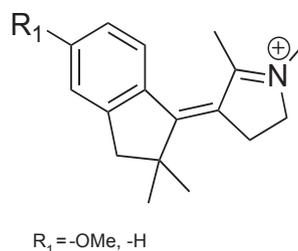


Figura 9. Interruptores moleculares tipo NAIP.

Una de las ventajas del uso de NAFPs, es que se logra un desplazamiento en el máximo de absorción hacia el rojo de más de 50 nm con respecto al de los NAPs. Esto implica que en este caso la isomerización se consigue fácilmente con el uso de luz visible.

Un grupo diferente de interruptores con un sistema de indaniliden-pirrolina *N*-alquilada (NAIP), también ha sido sintetizado.³⁶ Estos compuestos presentan en disolución propiedades semejantes al PSB11 dentro de la rodopsina (Figura 9).

Todos estos compuestos (NAPs, NAFPs y NAIPs) muestran características que los hacen competitivos con los populares azobencenos. Por ejemplo, la activación puede ser producida usando luz visible (NAFPs), la longitud del sistema indano-pirrolina es menor, lo que los hace fácilmente integrables en un sistema biológico (por ejemplo en una cadena peptídica), y todos ellos presentan buenas propiedades fotoquímicas y mecánicas que los hacen buenos candidatos para actuar como interruptores moleculares fotoactivados.

Propiedades

Como se ha visto, los interruptores basados en el retinal pueden replicar la dinámica de isomerización del PSB11 en la rodopsina. Esta proteína muestra un tiempo de vida medio del estado excitado S_1 de 150 fs y un único fotoproducto primario.³⁷ Esta escala de tiempos ultrarrápida sugiere que la isomerización ocurre sin intermedios a lo largo del camino de reacción. En un interruptor eficiente, el camino de reacción desde el estado excitado sucede sin nin-

gún intermedio, y desde el estado excitado, rápidamente se relaja hacia el fotoproducto (Figura 6). De la misma manera los derivados NAIPs han mostrado³⁸ ser compuestos fotocromáticos que completan su ciclo *Z/E* en picosegundos, unos órdenes de magnitud más veloces que los más rápidos biarilidenos (≈ 6 milisegundos para medio ciclo).³⁹ Esto está de acuerdo con un camino de reacción sin intermedios, tal y como sucede en el retinal *in vivo*. Además estos compuestos muestran elevadas barreras térmicas de interconversión (> 40 kcal/mol) que impiden que el cambio de las formas *Z/E* suceda a temperatura ambiente.

Una clara mejora de este tipo de compuestos frente a aquellos basados en el azobenceno, es la elevada eficiencia en la fotorreacción. Como ya se comentado, la fotoisomerización del cromóforo 11-*cis*-retinal *in vivo* se da con un 0,67 de rendimiento cuántico.¹⁹ Este valor es claramente superior al de 0,25 medido para el mismo cromóforo en disolución de etanol,⁴⁰ y también superior al de 0,39 medido para la fotoisomerización del azobenceno.⁴¹ De hecho, los valores de rendimiento cuántico medidos para los interruptores tipo NAIP ($\approx 0,5$),³⁵ son mucho más cercanos al del retinal *in vivo*, lo que está en concordancia con un camino de reacción sin intermedios.

Uno de las principales características de los NAIPs es que presentan el máximo de absorción en la región del visible.³⁵ Más específicamente, muestran el máximo a 400 nm (desplazado hacia el rojo con respecto a sus homólogos NAPs).³⁶ Esta propiedad es debida al hecho de sustituir la unidad de pirrolina en los NAPs, por estructuras con un sistema π extendido. Esto constituye una clara mejora sobre resultados previos y convierte a los interruptores tipo NAIP basados en el retinal en candidatos interesantes para aplicaciones tecnológicas. Además, estos compuestos muestran una elevada estabilidad térmica como fotoquímica, lo que permite su empleo en un número elevado de ciclos.

Aplicaciones

Interruptores moleculares basados en la isomerización fotoquímica *E/Z* ya han sido empleados en distintos contextos para convertir la energía luminosa en movimiento mecánico a nivel molecular.⁴² En prácticamente todas las aplicaciones, el movimiento inducido resulta en un cambio conformacional permanente o transitorio de una parte de la molécula. En principio, cualquier propiedad relacionada con la estructura de los compuestos puede ser controlada o modificada mediante el uso de interruptores moleculares a través de su unión a estructuras más complejas. Por ejemplo, se ha

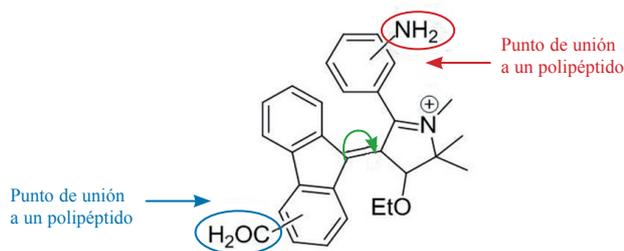


Figura 10. Uso de interruptores tipo NAIP para la fotomodulación de proteínas.

estudiado recientemente la modulación de la conformación y función de biomoléculas,⁴³ el plegamiento de proteínas,⁴⁴ marcaje de células,⁴⁵ y adhesión celular⁴⁶ con interruptores fotocromáticos.⁴⁷ La incorporación de estos interruptores en sistemas más complejos se debe realizar a través de uniones químicas (Figura 10).

De esta manera, los interruptores fotoquímicos basados en estos sistemas pueden ser utilizados para activar y desactivar un compuesto biológico, incluso pueden ser válidos como instrumento de diagnóstico para estudiar sistemas complejos vivos usando la luz. De hecho, existe una multitud de biomoléculas que pueden ser modificadas en cierta forma gracias a la luz, lo cual abre fascinantes nuevas aplicaciones en la biología y la medicina. El uso potencial de esta estrategia ya ha sido demostrado y se ha usado para controlar procesos fisiológicos en organismos vivos⁴⁸ para activar o modificar expresiones de enzimas o para regular su actividad biológica. Los cambios estructurales rápidos pueden incluso ser inducidos en pequeñas biomoléculas lo que permite estudios directos experimentales sobre los procesos iniciales en el plegamiento de proteínas.⁴⁹

Conclusiones

En este artículo hemos revisado algunas máquinas moleculares naturales en las cuáles nos podemos inspirar para diseñar nuestros propios modelos artificiales. Mejorar el trabajo de la naturaleza es una ardua tarea y queda mucho camino por delante. Una cuidadosa exploración de la maquinaria molecular natural nos permitirá no sólo obtener información de cómo diseñar dispositivos moleculares eficientes, sino que también nos ayudará a entender como estos sistemas trabajan, sus puntos fuertes y sus puntos débiles. En la naturaleza, la apariencia o estructura de cualquier máquina molecular está lejos de ser importante. Cualquier cambio estructural responde a la necesidad de un organismo. La “bioinspiración” nos ayudará a mejorar rápidamente nuestra nanomaquinaria, el diseño y la construcción de nuevos sistemas y máquinas moleculares, pero también a entender el funcionamiento de fascinantes ejemplos de ingeniería naturales. Aunque las aplicaciones de sistemas basados en el retinal y otros derivados requieren aún mucho esfuerzo, los resultados obtenidos hasta ahora permiten ser optimistas. El movimiento controlado de forma unidireccional a lo largo de una trayectoria, el uso de motores moleculares como transportadores de moléculas, o la construcción de máquinas y dispositivos que puedan actuar de forma simultánea desarrollando varias funciones, son sólo unas pocas de las tareas que pueden preverse en un futuro para este tipo de sistemas en un futuro más o menos cercano. Es evidente que este campo está aún en su infancia y que ofrece, por tanto, multitud de oportunidades para el descubrimiento.

Agradecimientos

Los autores agradecen al MICINN, la Comunidad Autónoma de La Rioja y la Universidad de La Rioja su apoyo. M. B. L. y L. R. C. agradecen al MEC y a la CAR por sus becas.

Bibliografía

* Este artículo es una adaptación de un capítulo escrito por los autores para la obra *Advances in Biomimetics* (A. George, Ed., InTech, abril 2011).

1. P. Ball, *Nature* **2001**, 409, 413–416.
2. D. Kaplan, W. W. Adams, *Silk Polym., ACS Symp. Ser.* **1994**, 544, 2–16.
3. I. Willner, *Science* **2002**, 298, 2407–2408.
4. M. Sarikaya, I. A. Aksay, *Biomimetics: Design and Processing of Materials*, American Institute of Physics, College Park, **1993**.
5. S. Mann, *Biomimetic Materials Chemistry*, VCH, New York, **1996**.
6. (a) S. Subramanian, R. Henderson, *Nature* **2000**, 406, 653–657. (b) W. Kühlbrandt *Nature* **2000**, 406, 569–570.
7. A. D. Metha, M. Rief, J. A. Spudich, D. A. Smith, R. M. Simmons, *Science* **1999**, 283, 1689–1695.
8. (a) H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida, K. Kinoshita Jr., *Nature* **1997**, 386, 299–302. (b) R. Yasuda, H. Noji, K. Kinoshita Jr., M. Yoshida, *Cell* **1998**, 93, 1117–1124.
9. (a) G. A. Ozin, A. C. Arsenault, *Nanochemistry. A Chemical Approach to Nanomaterials*, RCS publishing, Cambridge, UK, **2005**. (b) D. S. Goodsell, *Our Molecular Nature: The Body's Motors, Machines, and Messages*, Copernicus, New York, **1996**. (c) R. D. Vale, R. A. Milligan, *Science* **2000**, 288, 88–95. (d) J. Howard, *Mechanics of Motor Proteins and Cytoskeleton*, Sinauer Associates, Sunderland, **2001**. (e) E. Frey *Chem. Phys. Chem.* **2002**, 3, 270–275.
10. (a) S. M. Block, *Cell* **1998**, 93, 5–8. (b) L. Limberis, R. J. Stewart, *Nanotechnology* **2000**, 11, 47–51. (c) N. Hirokawa, *Science* **1998**, 279, 519–526. (d) L. S. B. Goldstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 6999–7003. (e) M. Schliwa, G. Woehlke, *Nature* **2001**, 411, 424–425. (f) K. Svoboda, C. F. Schmidt, B. J. Schnapp, S. M. Block, *Nature* **1993**, 365, 721–727. (g) D. L. Coy, M. Wagenbach, J. Howard, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 3667–3671.
11. J. Gelles, R. Landick, *Cell* **1998**, 93, 13–16.
12. T. M. Lohman, K. Thorn, R. D. Vale, *Cell* **1998**, 93, 9–12.
13. H. Kandori, Y. Shichida, T. Yoshizawa, *Biochem. (Moscow)* **2001**, 66, 1197–1209.
14. D. Baylor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 560–565.
15. D. C. Teller, T. Okada, C. A. Behnke, K. Palczewski, R. E. Stenkamp, *Biochemistry* **2001**, 40, 7761–7772.
16. H. Matsumoto, T. Yoshizawa, *Nature* **1975**, 258, 523–526.
17. (a) H. G. Khorana, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 1–4. (b) K. P. Hofmann, E. J. M. Helmreich, *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, 1286, 285–322. (c) T. P. Sakmar, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1998**, 59, 1–34. (d) Y. Shichida, H. Imai, *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, 54, 1299–1315.
18. J. K. McBee, K. Palczewski, W. Baehr, D. R. Pepperberg, *Prog. Retin. Eye Res.* **2001**, 20, 469–529.
19. H. J. Dartnall, *Vision Res.* **1967**, 8, 339–358.
20. G. Steinberg, J. L. Rigaud, E. N. Durantini, A. L. Moore, D. Gust, T. A. Moore, *Nature* **1998**, 392, 479–482.
21. R. K. Soong, G. D. Bachand, H. P. Neves, A. G. Olkhovets, H. G. Craighead, C. D. Montemagno, *Science* **2000**, 290, 1555–1558.
22. H. Hess, G. D. Bachand, V. Vogel, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2110–2116.
23. R. D. Astumian, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 1843–1847.
24. S. Chia, J. Cao, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2447–2451.
25. (a) V. Balzani, M. Venturi, A. Credi, *Molecular Devices and Machines. Concepts and Perspectives for the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. (b) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3348–3391. (c) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 72–191.
26. D. M. Khranov, E. L. Rosen, V. M. Lynch, C. W. Bielawsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2267–2270.
27. W. Min, B. P. English, G. Luo, B. J. Cherayil, C. Kou, X. S. Xie, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 923–931.
28. A. E. Kaifer, M. Gómez-Kaifer, *Supramolecular Electrochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
29. S. Shinkai, T. Minami, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1851–1856.
30. B. Jousseme, P. Blanchard, N. Gallego-Planas, J. Delaunay, M. Allain, P. Richomme, E. Levillain, J. Roncali, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2888–2889.
31. R. Cacciapaglia, S. D. Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2224–2227.
32. (a) J. Bredenbeck, J. Helbing, A. Sieg, T. Schrader, W. Zinth, C. Renner, R. Behrendt, L. Moroder, J. Wachtveilt, P. Hamm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 6452–6457. (b) M. Blanco-Lomas, S. Samanta, P. J. Campos, G. A. Woolley, D. Sampedro *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6960.
33. G. Moiseyev, Y. Chen, Y. Takahashi, B. X. Wu, J. X. Ma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 12413–12418.
34. D. Sampedro, A. Migani, A. Pepi, E. Busi, R. Basosi, L. Latterini, F. Elisei, S. Fusi, F. Ponticelli, V. Zanirato, M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9349–9359.
35. (a) L. Rivado-Casas, D. Sampedro, P. J. Campos, S. Fusi, V. Zanirato, M. Olivucci, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4666–4674. (b) L. Rivado-Casas, P. J. Campos, D. Sampedro, *Organometallics* **2010**, 29, 3117–3124. (c) L. Rivado-Casas, M. Blanco-Lomas, P. J. Campos, D. Sampedro, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7570–7574.
36. F. Lumento, V. Zanirato, S. Fusi, E. Busi, L. Latterini, F. Elisei, A. Sinicropi, T. Andruniów, N. Ferré, R. Basosi, M. Olivucci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 47, 414–420.
37. Q. Wang, R. W. Schoenlein, L. A. Petenau, R. A. Mathies, C. V. Shank *Science* **1994**, 266, 422–424.
38. A. Sinicropi, E. Martin, M. Rysantsev, J. Helbing, J. Briand, D. Sharma, J. Léonard, S. Haacke, A. Canizzo, M. Chergui, V. Zanirato, S. Fusi, F. Santoro, R. Basosi, N. Ferré, M. Olivucci, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 17642–17647.
39. J. Vicario, M. Walko, A. Meetsma, B. L. Feringa, B. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5127–5135.
40. R. S. Becker, *Photochem. Photobiol.* **1988**, 48, 369–399.
41. P. Bortolus, S. Monti, *J. Phys. Chem.* **1979**, 83, 648–652.
42. J. P. Sauvage, *Molecular Machines and Motors*, Springer-Verlag, Berlin, London, **2001**.
43. T. Loughheed, V. Borisenko, T. Henning, K. Rück-Braun, G. A. Woolley, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2798–2801.
44. B. Fierz, H. Satzger, C. Root, P. Gilch, W. Zinth, T. Kiefhaber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 2163–2168.
45. T. Cordes, D. Weinrich, S. Kempa, K. Riesselmann, S. Herre, C. Hoppmann, K. Rück-Braun, W. Zinth, *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 428, 167–175.
46. M. Schütt, S. S. Krupka, G. Alexander, D. Milbradt, S. Deindl, E. K. Sinner, D. Oesterheld, C. Renner, L. Moroder, *L. Chem. Biol.* **2003**, 10, 487–490.
47. C. Duvage, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2475–2532.
48. S. Szobata, P. Gorosita, F. Del Bene, C. Wyart, D. L. Fortin, K. D. Kolstad, O. Tulythan, M. Volgraf, R. Numano, H. L. Aaron, E. K. Scoot, R. H. Kramer, J. Flannery, H. Baier, D. Trauner, E. Isacoff, *Neuron* **2007**, 54, 535–545.
49. T. E. Schrader, W. J. Schreier, T. Cordes, F. O. Koller, G. Babitz, R. Denschlag, C. Renner, S. L. Dong, M. Löweneck, L. Moroder, P. Tavan, W. Zinth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 15729–15734.