

LABORATORIO DE FÍSICA Y BIOLOGÍA FUNDAMENTALES

INTRODUCCIÓN

Esta memoria describe brevemente las ideas fundamentales y el equipamiento básico necesario para la construcción y puesta a punto de un Laboratorio en el que puedan llevarse a cabo un conjunto de experimentos de interés en física y biología fundamental. El objetivo que perseguimos con estos experimentos consiste en comprobar varias hipótesis y teorías novedosas que proponemos en esta memoria y que se ubican en las interfases entre la cosmología y la biología, la gravedad y aspectos básicos de la mecánica cuántica, así como entre los campos anteriores y la complejidad. Estos desarrollos podrían llegar a tener, por otra parte, un considerable interés tecnológico, en sectores que van desde la industria farmacéutica al almacenamiento y transmisión de la información cuántica.

El laboratorio estaría ubicado en el Centro de Física ``Miguel Catalán''.

Por si mismo, el equipamiento solicitado sería suficiente para realizar de forma inmediata algunos de los experimentos diseñados y, complementado con otros equipos de los que ya se dispone o que serían financiados por futuros Proyectos de Investigación, permitiría llevar a cabo los demás.

Las posibilidades de diseño de otros experimentos dentro de las líneas temáticas consideradas en esta memoria o incluso en otras líneas, basados en el equipamiento solicitado, son muy prometedoras. En realidad la idea que nos mueve consiste en poner al servicio del CSIC un Laboratorio donde puedan llevarse a cabo diversas experiencias propuestas por distintos grupos de nuestros Centros en el contexto de física fundamental y de la física biológica.

Razones que justifican su realización

1. Se trata de una propuesta que, estrictamente, va incluso más allá del ámbito de nuestros propios Centros, por cuanto supone acreditar en el CSIC una capacidad de iniciativa que necesita la Institución para entrar en ciertos campos de vanguardia dentro del desarrollo científico y tecnológico de nuestro tiempo.
2. Aparte de su indudable interés objetivo básico (investigación en el laboratorio de procesos físicos que se piensan tuvieron lugar en las etapas primitivas de la evolución del universo, relación entre la cosmología y la biología, seguimiento en tiempo real del proceso de plegamiento de proteínas, realización del experimento mental completo de Einstein-Podolski-Rosen (EPR), información cuántica, investigación en medios biológicos de la complejidad, etc.), el interés tecnológico potencial que algunos aspectos de nuestro proyecto podrían tener en farmacología y medicina (fijación de la relación estructura-función en proteínas, diseño de priones, etc), procesado de la información (memorias cuánticas, efecto Zenón, etc.), aplicaciones de la complejidad en biología, etc., es considerable.
3. El equipamiento solicitado serviría de base para la realización de muchos experimentos y desarrollos en el futuro, en los que están o podrían estar interesados diversos investigadores de nuestros Institutos: experimentos de interés en cosmología (P.F. González, M. Bouhmadi y A. Ferrera, etc), experimentos tipo EPR (P.F. González, Juan León, etc), aplicaciones tecnológicas de experimentos tipo EPR (Juan León, P.F. González, etc), y de otros Centros: experimentos de interés en biología (posiblemente Manuel Rico del Instituto Rocasolano, C.L. Sigüenza, y posiblemente Juan Pérez Mercader, Centro de

Astrobiología), experimentos de interés en cosmología (Victor Aldaya, Carlos Barceló, Instituto de Astrofísica de Andalucía, etc)

4. Contamos en el Centro de Física con Talleres Mecánicos y de Óptica, donde podrían fabricarse buena parte de la infraestructura óptica y mecánica necesaria para la puesta a punto del Laboratorio y de los experimentos programados. En dicho Centro trabajan otros muchos investigadores con gran experiencia en tareas de laboratorio y teóricas cuya colaboración nos sería de gran utilidad para completar el diseño y la realización de nuevos experimentos en el futuro.

5. Distintos grupos de trabajo de nuestro Departamento en el IMAFF (Partículas, Campos y Cosmología) poseen una amplia experiencia en el desarrollo de temas de índole teórica directamente relacionados con los aspectos básicos que fundamentan los experimentos propuestos. Aparte la experiencia del Prof. Juan Rubio en temas de superfluidez, en particular, en lo que se refiere a la cosmología clásica y cuántica, hemos venido contribuyendo asiduamente durante los últimos 15 años. Lo mismo ha venido ocurriendo en temas relacionados con la gravedad cuántica y fundamentos de la mecánica cuántica. Últimamente, hemos trabajado también en defectos topológicos. Parte del equipo ha desarrollado también (astro-phys/9706040) un modelo de cambio de fase para ciertos procesos de denaturalización de proteínas, basado en una rotura espontánea de la simetría interna presente en la fase compacta y obtenido, a partir de dicho modelo, el intervalo de condiciones experimentales dentro del cual una denaturalización de la proteína, coherentemente inducida por laser, produciría vórtices conteniendo la proteína nativa (ver experimentos (1) y (3)).

6. Uno de los solicitantes de este proyecto ha trabajado también en ciertos desarrollos experimentales relacionados con los que se proponen aquí. En particular, dicho solicitante creó (actuando asimismo como Investigador Principal de los primeros Proyectos de Investigación financiados para tal fin por la CAICYT y como Coordinador de un Proyecto Europeo en el que intervenían grupos de cinco países distintos) del Laboratorio de Disociación Multifotónica y de todas las líneas de Investigación que aún se siguen desarrollando en el mismo. En dicho Laboratorio ensambló y puso a punto diversos sistemas lasers pulsados de alta y baja potencia, diseñando y llevando a cabo muchos experimentos que continúan repitiéndose en la actualidad, estudiando los efectos producidos en moléculas. Así mismo, este investigador puso a punto sistemas de detección, tanto convencionales (filtro+fotomultiplicador+detector) como basados en la técnica de luminiscencia inducida por un laser de colorantes (LIF), del mismo tipo que los programados en los experimentos que proyectamos en este proyecto.

7. Líneas de investigación de carácter interdisciplinar del tipo de las contenidas en esta propuesta empiezan ahora a ser consideradas y financiadas en muchas instituciones del mundo, en la seguridad de que dichas líneas llegaran a producir resultados claves para el desarrollo del conocimiento y de la tecnología del futuro. Como un ejemplo, puede recordarse el Programa ``Orígenes'', que la NASA ha emprendido recientemente o las líneas que se desarrollan en el Centro de Astrobiología.

EXPERIMENTOS

Consideraremos a continuación algunos de los experimentos que han sido ya diseñados y son de interés para distintos grupos de nuestros Institutos. Todos estos experimentos, así como muchos otros, también del mayor interés en física fundamental y su interfase con la biología y que podrían diseñarse en el futuro, están basados en el equipamiento básico que se solicita. Este consiste esencialmente en un sistema de conversión paramétrica inducida en un cristal de comportamiento no-lineal (BBO) a la radiación UV de un laser pulsado de potencia moderada, de acuerdo con el esquema de la Fig. 1.

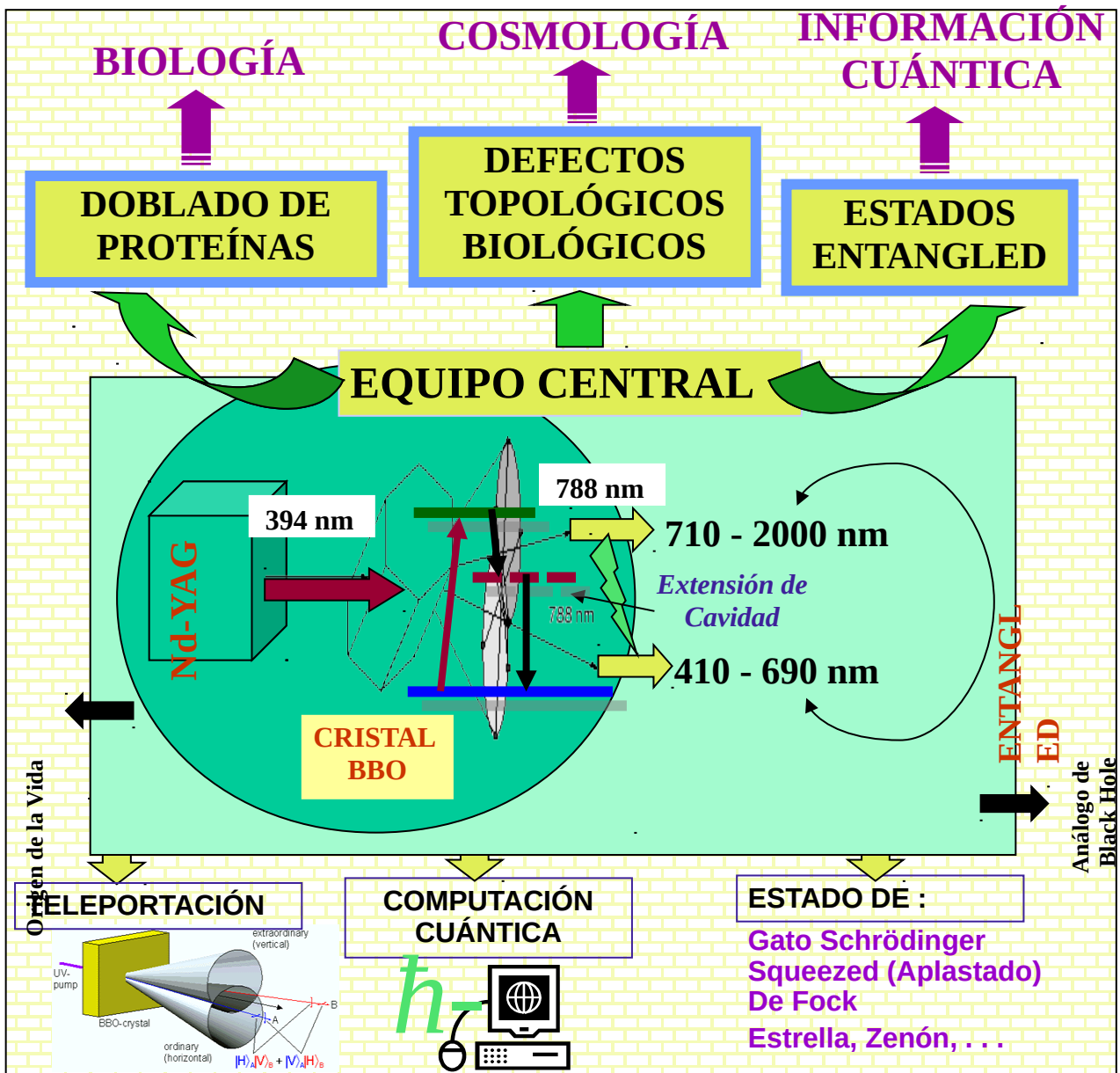


Fig. 1

EXPERIMENTOS YA DISEÑADOS

1: COSMOLOGÍA EN UNA PROTEÍNA (Ref. (1))

Este experimento consiste en la formación y detección de vórtices cuánticos (y otros defectos topológicos) en los que la proteína queda topológicamente atrapada en su fase nativa (biológicamente activa) en el seno de la fase denaturalizada. Se llevará a cabo utilizando un montaje experimental basado en el equipo de conversión paramétrica, de acuerdo con las predicciones de la teoría desarrollada en la Ref. 1. Según ésta (ver Figs. 2 - 5), durante la transición de fase que tiene lugar en la denaturalización de una proteína (en

este caso, la apomioglobina (aMb) inducida por enfriamiento rápido, la excitación resonante de las moléculas de agua con pulsos cuya longitud de onda se sitúa en el IR próximo, da lugar a un calentamiento localizado casi inmediato inducido por relajación V→T y, así, a un plegamiento "coherente" de las moléculas de aMb en el medio acuoso ultrapuro.

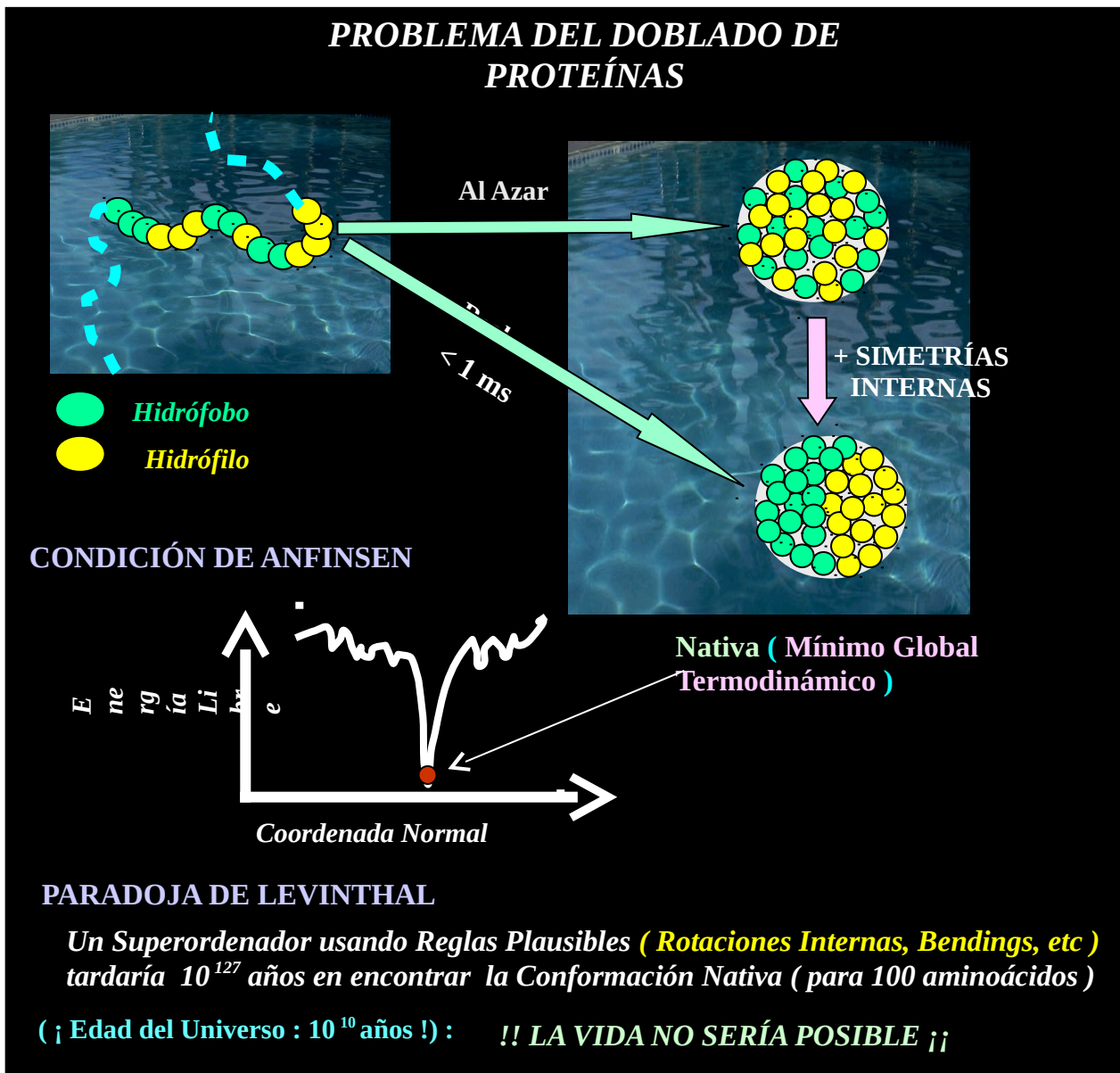


Fig. 2

El interés cosmológico de este tipo de experimentos es doble. Por una parte, es conocido que vórtices con similares estructuras y propiedades (denominados "cuerdas cósmicas") debieron haberse formado durante las etapas iniciales de la evolución del universo, de forma que si estudiamos las propiedades de estos vórtices en nuestro sistema biológico, estaremos al mismo tiempo estudiando aspectos importantes de la evolución temprana del universo. Por otra parte, puesto que los vórtices que contienen proteínas en su fase biológicamente activa aparecen en un medio en el que la proteína es biológicamente

CHIMENEA DE DOBLADO

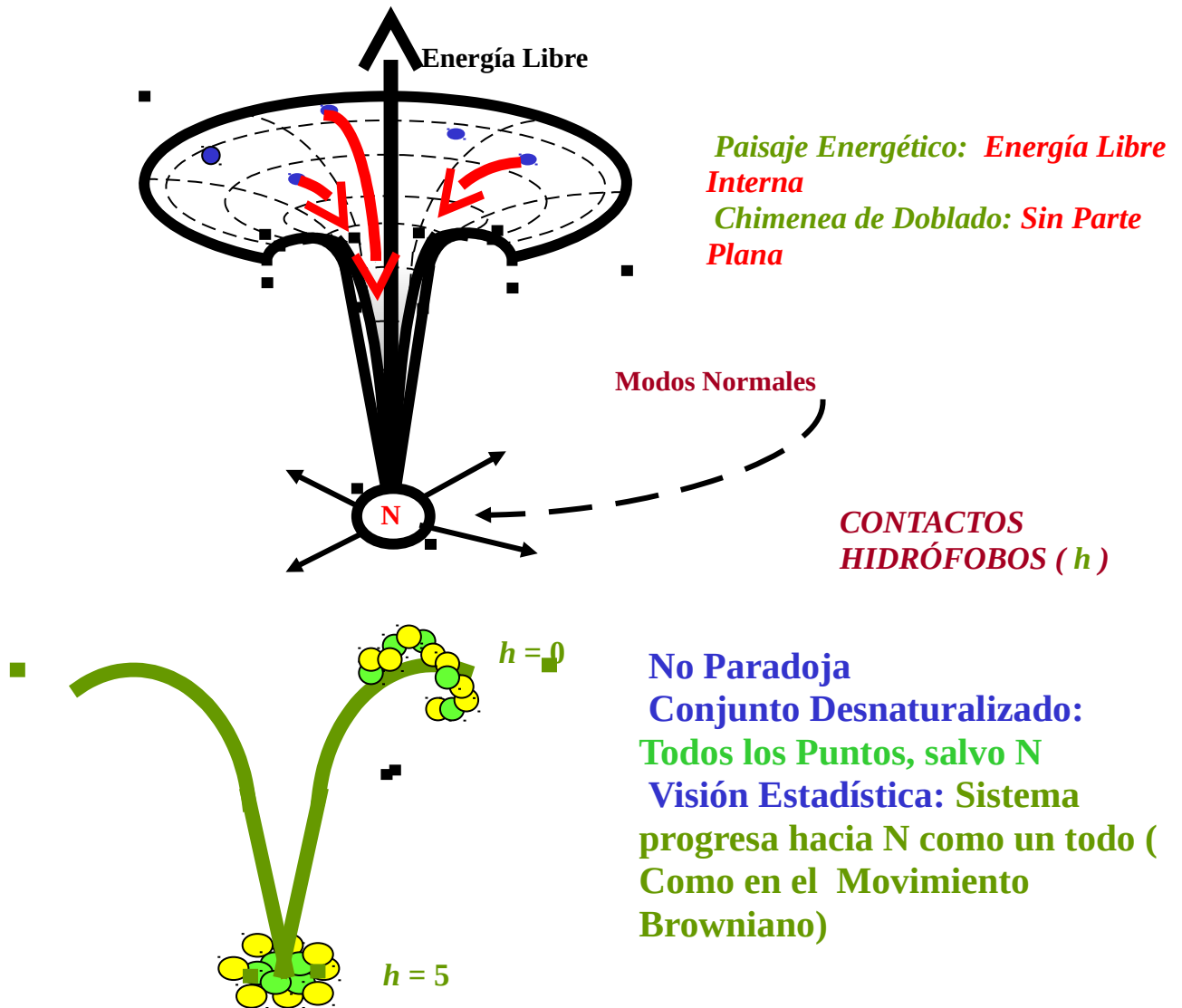


Fig. 3

inactiva (estructura secundaria desplegada) a temperaturas ilimitadamente bajas, nuestro experimento puede abrir una nueva perspectiva en el problema del origen y distribución de la vida, mientras establece una conexión experimental clara con el principio antrópico cosmológico. Otros aspectos interesantes del experimento se refieren a su posible extensión al estudio de la complejidad a bajas temperaturas. Básicamente, el experimento consiste en (ver Fig. 6):

- 1) La inducción de una transición de fase en la aMb en la que ésta se denaturaliza en agua o D2O por medio de un rápido enfriamiento a -10C , en una célula con ventanas transparentes al IR próximo.
- 2) La excitación resonante de, por ejemplo, las moléculas de agua a $1.54 \mu\text{m}$ con pulsos cortos de uno de los haces correlacionados del laser MOPO. Esto dará lugar a un calentamiento de la aMb por relajación inmediata de la energía absorbida, induciendo un plegamiento coherente de las

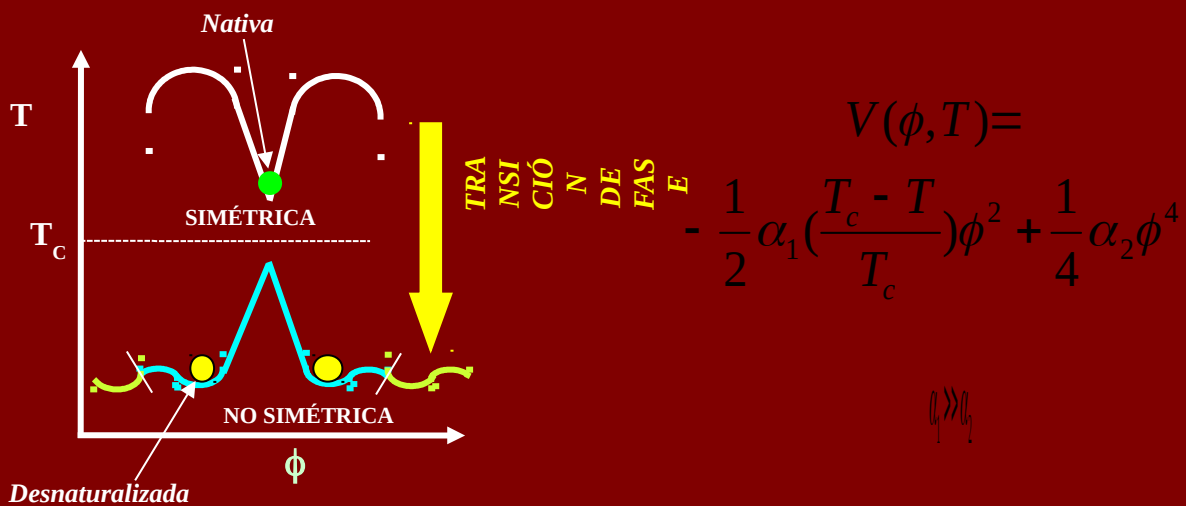
VIOLACIÓN DE LA CONDICIÓN DE ANFINSEN

CIERTAS Proteínas se desnaturalizan al bajar la Temperatura

EXPLICACIÓN: $V(\lambda, \pi, \phi, \rho, \dots) \longrightarrow V(\lambda, \pi, \phi, \rho, \dots, T)$

ROTURA ESPONTÁNEA DE LA SIMETRÍA h

(Aproximación: *Un solo Mínimo*)



¡¡LA CONDICIÓN DE ANFINSEN ES AHORA SATISFECHA!!

Fig.4

moléculas de esta proteína en el volumen irradiado. La interfase así creada comenzará a desplazarse inmediatamente hacia el interior de este volumen, induciendo la formación de defectos topológicos, de acuerdo con la teoría desarrollada en la Ref. 1.

3) En una primera etapa, proyectamos detectar la presencia de los defectos topológicos midiendo simplemente el déficit de energía liberada durante el proceso. Para ello determinaremos la disminución de la transmisión que experimenta un haz de un laser de diodo de baja potencia cuidadosamente calibrado, enfocado sobre la región donde tiene lugar el cambio de fase. Dado que tanto el laser de diodo como los dispositivos termoelectricos requeridos para la inducción y control del enfriamiento son de un coste suficientemente bajo como para ser absorbidos en los proyectos financiados en curso, esperamos poder empezar a trabajar en este experimento de forma inmediata.

Existen muchas variantes posibles al experimento diseñado. Entre ellas, podemos mencionar:

DEFECTOS TOPOLÓGICOS EN PROTEÍNAS ($T < T_c$)



DEFECTO TOPOLÓGICO AXISIMÉTRICO : ¿Vida Encapsulada?

Fig. 5

(a) Aparte de la posibilidad de usar D2O en lugar de agua, es posible concebir experimentos análogos realizados en disolventes tales como el NH₃ (o sus derivados deuterados). Podríamos trabajar así en un régimen de temperaturas mucho más bajas, lo que permitiría investigar transiciones entre distintos sub-estados pertenecientes al mismo o distintos estratos energéticos ('`tier''') y, finalmente, adentrarnos en regímenes donde las proteínas muestran comportamiento de complejidad, semejantes a los vidrios y vidrios de spin.

(b) Podremos también determinar la densidad de defectos formados empleando métodos densitométricos o de interferometría electrónica. Esta última técnica serviría también para visualizar, clasificar y estudiar las propiedades dinámicas de los defectos formados.

(c) Excitando coherentemente dos regiones diferentes de la misma muestra biológica con los dos haces correlacionados del laser MOP0, sería además posible diseñar experimentos tipo EPR en sistemas biológicos. Este tipo de experimentos podría facilitarnos la detección de posibles efectos no locales entre distintas cadenas peptídicas.

FORMACIÓN DE DEFECTOS TOPOLÓGICOS EN APOMIOGLOBINA

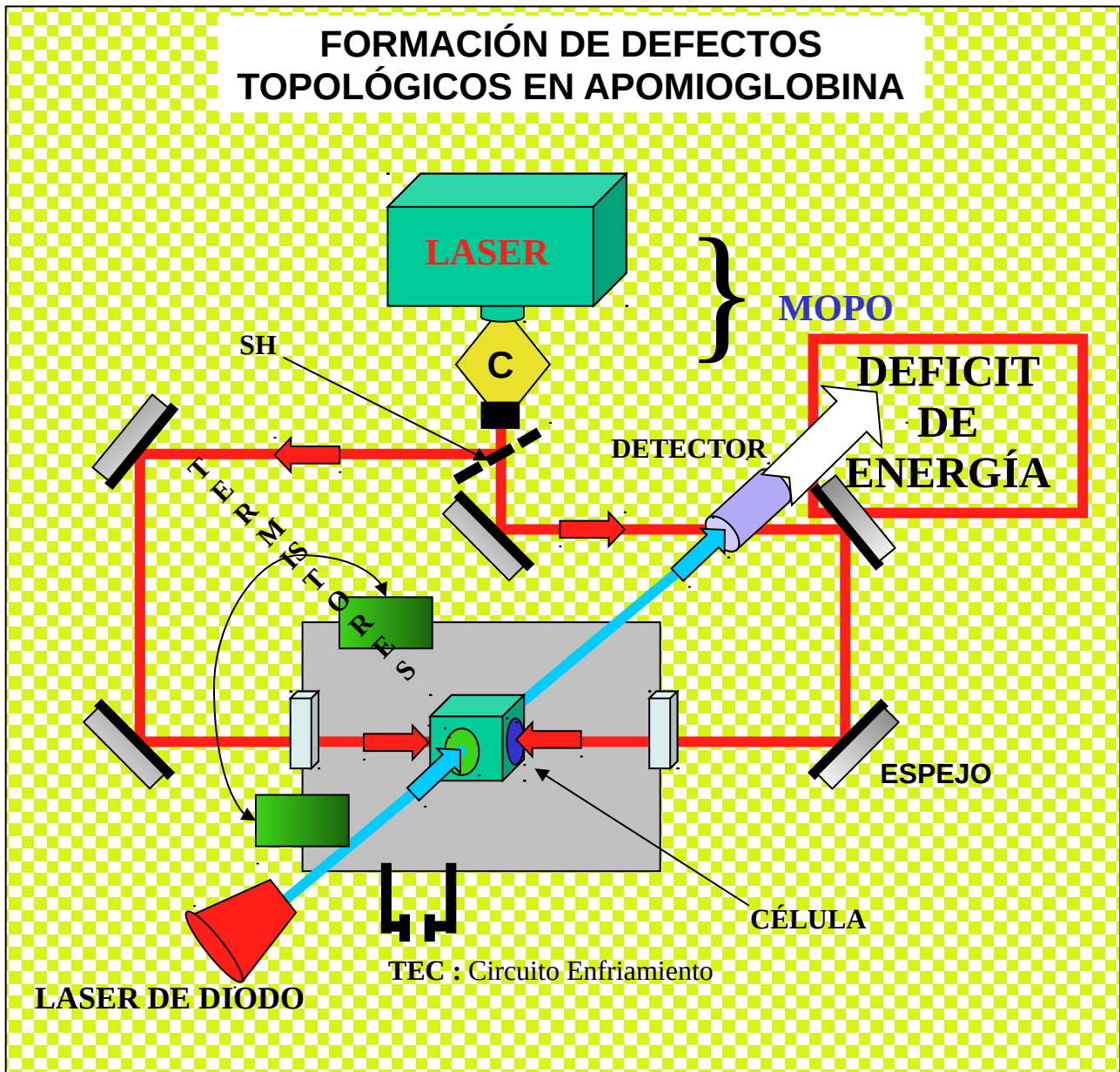
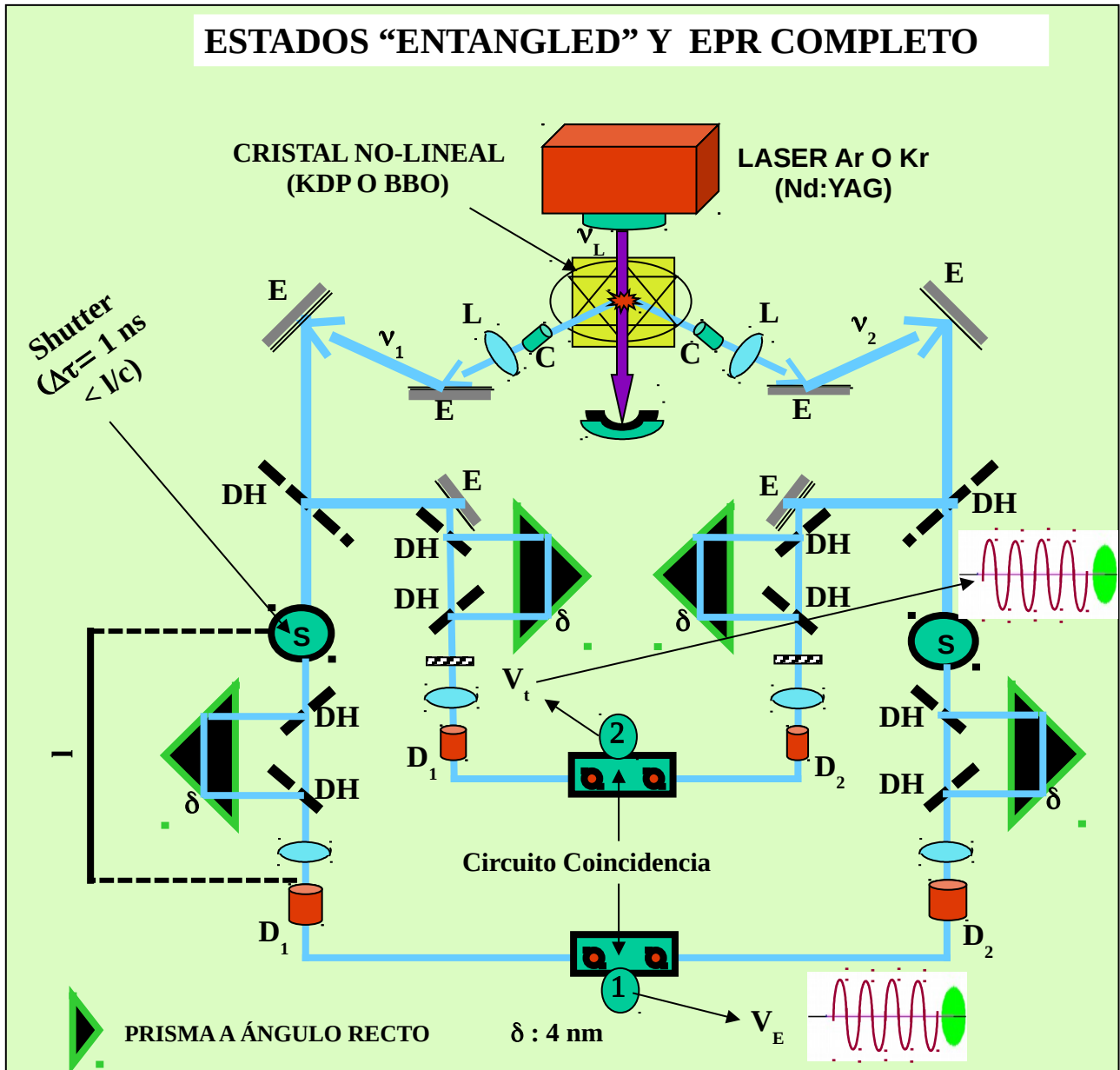


Fig. 6

2: EXPERIMENTO EPR COMPLETO EPR (Ref. 2)

Usaremos también el sistema laser solicitado para la generación de pares de fotones correlacionados ('`entangled''), con el fin de llevar a cabo, en una etapa inicial, experimentos preliminares al descrito en la Ref. 2. Una vez sean financiados los gastos correspondientes al equipamiento complementario (que estimamos próximos a 15 Mptas.) en subsiguientes proyectos de investigación, podremos comenzar el montaje y puesta a punto del experimento completo. Por el momento, nos limitaremos a la realización de experiencias donde se pongan de manifiesto la llamada *no-localidad cuántica*, que corresponden a la primera etapa del experimento diseñado en la Ref. 2. Posteriormente, con la ayuda de dispositivos ópticos que pueden desarrollarse en el Taller Mecánico del Centro de Física ``M. Catalán'', será posible completar experimentos tipo *Gato de Schrödinger*, medida del efecto Zenón, teletransporte de información cuántica, etc., del mayor interés en: 1) la interpretación de la mecánica cuántica, y 2) la ``tecnología cuántica'' del futuro inmediato.

La realización del experimento EPR completo requiere la adquisición de dos moduladores ópticos (cuyo coste aproximado total es 2 Mptas.) con el fin de crear sendas cavidades ópticas a lo largo del camino de los dos haces fotónicos correlacionados. Bajo ciertas condiciones geométricas, dichas cavidades destruirán las correlaciones temporales mutuas,



sustituyéndolas por correlaciones en variables compatibles con el momento de los fotones. La realización de experimentos de esta naturaleza permitirían la determinación interferométrica simultánea de correlaciones temporales y energéticas que podrían o no violar las desigualdades de Bell. Un aspecto de particular interés en la futura microtecnología de este tipo de experimentos es la posibilidad de generar bits de información cuántica en variables que son incompatibles, haciendo así posible una información dual en las memorias cuánticas.

Este tipo de experimentos posibilita una gran variedad de posibles variantes del mayor interés teórico y práctico. Es fácil darse cuenta de ello considerando que a la multitud de experimentos basados únicamente en la no-localidad cuántica que se realizan en la actualidad, habría que añadir ahora todas aquellas variantes que resultan de incluir cavidades ópticas en los dos haces correlacionados. Podría pensarse en el diseño de experiencias en las que la transmisión de información cuántica pudiera controlarse de forma mucho más adecuada para su posible aplicación tecnológica.

3: EXPERIMENTO PARA EL ESTUDIO DE EFECTOS NO-LOCALES EN EL PLEGAMIENTO DE PROTEÍNAS

El experimento descrito para estudiar la posible formación de defectos topológicos durante la denaturalización inducida de forma coherente admite una continuación natural: el estudio en tiempo real del proceso de plegamiento mismo (ver Fig. 8). Si, durante el intervalo de tiempo en que todas las moléculas de la región irradiada a $1,54 \mu\text{m}$ se pliegan de forma coherente, excitamos uno de los aminoácidos de las cadenas proteicas (por ejemplo, el triptófano) de forma resonante y secuencial con pulsos muy cortos ($< 1\text{ns}$) de un laser sintonizado en el UV y medimos la fluorescencia inducida con un sistema de detección convencional, podremos seguir el proceso de plegamiento en tiempo real. Esto se debe al hecho de que la intensidad de la fluorescencia inducida depende directamente del valor medio de los ángulos de torsión que determinan la estructura secundaria de la proteína (lo que se explica por el apantallamiento producido en la fluorescencia por efectos estéricos producidos por otros aminoácidos de la cadena.) Este tipo de medida se llevará a cabo en distintos aminoácidos y diferentes ubicaciones de los mismos en la cadena, de forma tal que podamos construir un mapa completo en tiempo real que nos permita describir con detalle el itinerario conformacional durante el plegamiento. Del análisis de dicho mapa podremos sacar conclusiones sobre: (i) posibles efectos de no-localidad, (ii) existencia de configuraciones intermedias metaestables, (iii) posible formación de priones, (iii) el proceso de plegamiento en sí, flecha del tiempo y pérdida de coherencia inherentes al proceso, etc.

Inicialmente, podría emplearse un laser de colorantes para la inducción de fluorescencia en los aminoácidos. En un futuro mediato, sería ideal adquirir un laser de Ti:safiro, triplicado con un cristal BBO, con el fin de obtener pulsos suficientemente energéticos de anchura de unos pocos fs, lo que nos permitiría un análisis mucho más detallado del plegamiento. En cualquier caso, la secuenciación de aminoácidos en las proteínas podría llevarse a cabo en algún Centro del CSIC.

Aparte de los aspectos anteriormente mencionados, este tipo de experimentos podrían también orientarse hacia la determinación de posibles relaciones entre la estructura secundaria de las proteínas y sus funciones biológicas, aspecto éste que podría tener importantes implicaciones en el sector de la biotecnología farmacéutica, aunque la orientación que subyace en esta iniciativa es susceptible de ampliarse incluso a experiencias, sin duda posibles, que no hemos incluido por razones obvias de concreción y espacio.

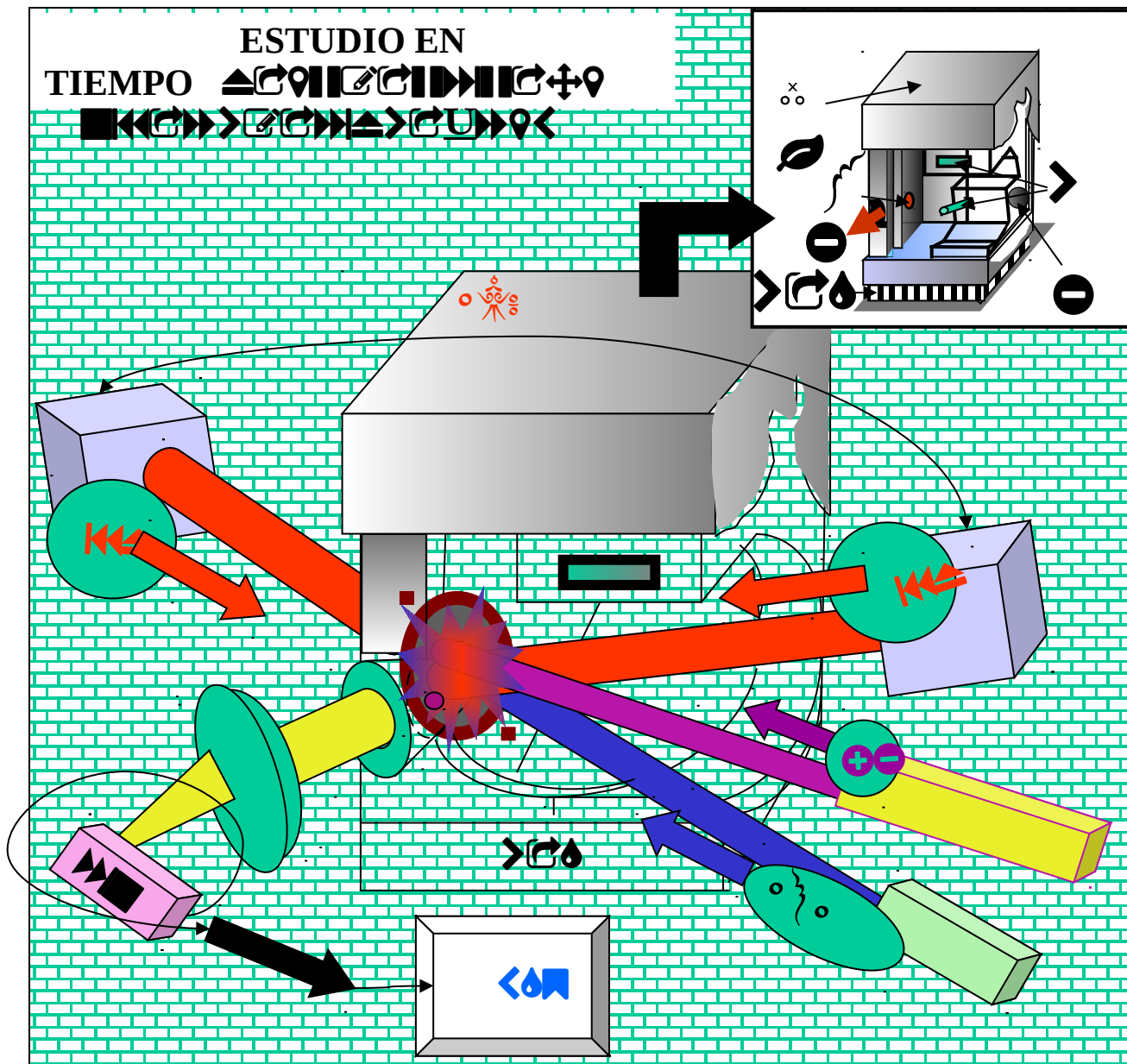


Fig. 8

REFERENCIAS

1. P.F. Gonzalez-Díaz and C.L. Sigüenza, *{\it Protein Folding and Cosmology}*, astro-ph/9706040.
2. P.F. González-Díaz, *{\it Experimento Completo de Einstein-Podolsky-Rosen}*, IMAFF-Internal Report-2000 .
3. P.F. González-Díaz and C.L. Sigüenza, *Protein Below Zero: Biological Equivalent of Black Holes?*, Grav. Cosmol. 5, 237 (1999).

