

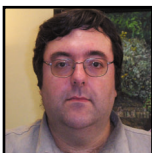
Vida y Luz: Una Perspectiva Químico-Cuántica

RESUMEN

Los seres vivos emplean la luz como el medio más eficiente de procesar y transmitir energía e información. Realizaremos un recorrido breve por determinados procesos biológicos en los que la interacción de la radiación electromagnética con ciertas biomoléculas pone en funcionamiento un gran número de eventos bioquímicos esenciales para la vida. Mostraremos cómo los métodos de la química cuántica pueden contribuir a la compresión de los mecanismos moleculares implicados. Ejemplos clave son la transferencia de energía fotoinducida que da lugar a la fotosíntesis, la fotoisomerización *cis-trans* protagonista del proceso de la visión, la fotoquímica de las bases del ADN y ARN y los procesos fototerap uticos más conocidos. Las perspectivas futuras nos anticipan una compresión más amplia de la relación de la Luz con el fenómeno de la Vida en toda su extensión.

1.- INTRODUCCIÓN

La ciencia que se dedica al estudio de los aspectos relacionados con la luz y la vida se denomina fotobiología, un concepto tan interdisciplinar que no puede concebirse como una ciencia cerrada; de hecho, sólo hay una Ciencia. Normalmente, la luz es empleada por los seres vivos con dos propósitos principales, como fuente de energía y como forma de transportar información. En el último caso, los organismos emplean la luz bien para obtener información, bien para transmitirla a otros seres de su misma o distinta especie a través del fenómeno de la bioluminiscencia. Tanto en el almacenamiento de energía libre por medio de la fotosíntesis como en la recopilación de información en el proceso de la visión y procesos fotobiol gicos análogos se emplea la diferencia de temperatura entre el Sol y la Tierra para eludir el equilibrio, manteniendo y generando orden y estructura. La luz natural que existe en la superficie de la Tierra se debe, prácticamente en su totalidad, a la luz solar. La luz proveniente de las estrellas solamente presenta relevancia fotobiológica en ciertos casos, tales como en la navegación de las migraciones nocturnas de los pájaros. La luz de la



Luis
Serrano-Andrés



Manuela
Merchán

Departamento de Química Física
Instituto de Ciencia Molecular
Universitat de València
Dr. Moliner 50, Burjassot
ES-46100 Valencia, España
Tel. 963544333/ 963543155
Fax. 963543156
Email: Luis.Serrano@uv.es,
Manuela.Merchan@uv.es

Luna, la cual se origina en el Sol, interviene en la regulación de los ritmos biológicos. Así, la Luna llena puede alterar la fotoperiodicidad de algunas plantas, y también colabora a sincronizar los ritmos de ciertos animales marinos. Sin embargo, la gran mayoría de los fenómenos fotobiol gicos se rigen por la luz diurna, y en ellos nos centraremos.

Históricamente, la espectroscopia ha sido de gran ayuda a la hora de dilucidar los pasos iniciales de un proceso fotobiol gico y fotoquímico. Además, con el empleo de diversas técnicas espectroscópicas se ha

podido identificar el tipo de sistema responsable (*fotorreceptor*) de la absorción de luz. El término fotorreceptor tiene un significado diferente según el área científica: en zoología se entiende como una célula que responde a la luz, tal como los bastones y conos del sistema ocular, mientras que en botánica se asume como pigmento proteico, tal como la rodopsina o fitocromo, el cual absorbe luz al inicio de una serie de eventos (fotociclo) y posibilita finalmente la percepción de luz o la regulación de un proceso fisiológico inducido por la luz. En este último sentido, el concepto de fotorreceptor está relacionado con el de fotoenzima, es decir, una enzima activada solamente por la luz. En la presente contribución utilizaremos el vocablo fotorreceptor como sinónimo de pigmento. En el fotorreceptor distinguiremos el *cromóforo* como el sistema molecular principal que absorbe radiación. Así, se puede considerar la base de Schiff del retinal, cromóforo del pigmento visual rodopsina, o bien la fitocromobilina, cromóforo tetrapirr lico de cadena abierta presente en el fitocromo. En una primera aproximación teórica, desde un punto de vista químico-cuántico, podemos analizar las propiedades espectroscópicas de los diversos cromóforos, para seguidamente pasar a considerar la influencia en las mismas del entorno proteico, la cual, en general, no es desde nable, si bien la naturaleza de los estados excitados implicados corresponde básicamente a la del cromóforo aislado.

La luz es la fuente primaria de energía vital. Mediante la fotosíntesis de plantas, algas y ciertas bacterias la energía radiante se convierte en energía química estable y aprovechable. Los pasos iniciales transcurren

mediante procesos de transferencia energética fotoinducida que serán brevemente mencionados en la Sección 3. Muchas de las reacciones fotobiol gicas iniciadas y reguladas por la luz que tienen lugar en los organismos vivos consisten en isomerizaciones *cis-trans* (y *trans-cis*). Parece ser que la Naturaleza tiene una predilección especial por este tipo de mecanismo. Dichas fotoisomerizaciones serán consideradas en la Sección 4. Pasaremos después a resumir en la Sección 5 los procesos fotoquímicos más relevantes de las bases que constituyen el material de construcción de los ácidos nucleicos ADN y ARN, los cuales son responsables en gran medida de que la vida terrestre sea tal y como la disfrutamos actualmente. Finalmente, aprendiendo de la naturaleza, se puede llegar al diseño de procesos fotoquímicos de notables aplicaciones médicas y tecnológicas. Algunas de las primeras serán consideradas en la Sección 6. Trataremos de dar una visión molecular a los procesos fotobiol gicos que proviene en muchos casos de modelos extraídos a través de estudios experimentales, pero que, cada día más, es complementada y ampliada por las nuevas herramientas teóricas de la química cuántica. Ofreceremos, asimismo, ejemplos de cosecha propia vividos en el transcurso de nuestras investigaciones. Con objeto de unificar y homogenizar el bagaje conceptual básico, pasamos en primer término a resumir en la Sección 2 algunas claves espectroscópicas, fotoquímicas y químico-cuánticas. Resta añadir que, aunque se llegue a determinar con precisión, tanto desde un punto de vista experimental como teórico, los procesos subyacentes implicados en los fotociclos de todos los fotorreceptores biológicos, conocidos o no:  ser a éste el final del camino hacia la compresión del funcionamiento y origen de la Vida? La Sección 7 incluye el análisis de algunas perspectivas futuras que avanzan un desarrollo científico prometedor.

2.- FUNDAMENTOS.

2.1.- Conceptos espectroscópicos y fotoquímicos.

 Qu  entendemos por luz? La radiación electromagnética comprende un amplio rango de energías, desde las ondas de radio o las microondas a los rayos X o γ , y cada uno de ellos interactúa con la materia de forma distinta. Tendemos a llamar luz a aquél rango de energías que comprende la región visible humana, es decir, atendiendo al comportamiento ondulatorio de la radiación electromagnética, longitudes de onda en el vacío entre 400 y 700 nm, aunque el espectro de radiaciones importantes en biología es mucho más amplio. Por su especial relevancia en botánica, la región 700-750 nm se denomina *rojo lejano* (*far-red light*) en dicho campo. El intervalo de luz visible (400-700 nm) se conoce también como *radiación fotosintéticamente activa* (*photosynthetically active radiation*). No obstante, la radiación de longitud de onda más corta o más larga que la visible es activa fotosintéticamente para muchos organismos, del mismo modo que algunos seres, tales como ciertos insectos, pájaros, peces, e incluso

mamíferos, perciben radiación fuera del intervalo visible o no la perciben en absoluto. Las radiaciones ultravioleta e infrarroja presentan longitudes de onda más cortas y más largas, respectivamente. En fotobiología y en fotoquímica la parte ultravioleta del espectro se clasifica en ultravioleta A (UV-A), entre 315-400 nm, UV-B (280-315 nm) y UV-C (< 280 nm).² Radiaciones de mayor energía, provenientes de las fuentes de radioactividad terrestres y de la radiación cósmica, han tenido y tienen asimismo un papel esencial en el desarrollo biológico, fundamentalmente como fuentes de mutación genética. Cuando caracterizamos la luz por su longitud de onda, nos referimos a la misma en el vacío, donde la velocidad de la luz (c) se conoce exactamente y es constante, independientemente de su longitud de onda y del movimiento de la fuente de radiación en relación al observador. Cuando la luz pasa a través de la materia (por ejemplo, agua o nuestros ojos) la velocidad y la longitud de onda (λ) decrece proporcionalmente, quedando la frecuencia inalterada ($\nu=c/\lambda$). Cuando pensamos en la luz como partículas (fotones) podemos asignar una cantidad de energía (E) a cada fotón. La relación $E=h\nu$, o de forma equivalente $E=hc/\lambda$, es el nexo de unión que nos relaciona la energía del fotón, expresada en cuantos ($h\nu$) de energía, con las propiedades ondulatorias de la luz.

Al interactuar la radiación con la materia, los cuantos de energía se distribuyen entre los distintos grados de libertad o movimiento que ésta posee: traslacionales, rotacionales, vibracionales, electrónicos, o nucleares, citados en orden de energía creciente. En biomoléculas y desde el punto de vista fotoquímico, nos interesan especialmente los estados energéticos vibracionales y electrónicos. Los primeros pueden poblarse térmicamente, por colisiones moleculares esencialmente, lo que implica que aumenta el contenido vibracional del sistema. Los segundos requieren en general la participación de la radiación. Antes de absorber radiación electromagnética y adquirir energía de ella, las moléculas se encuentran en su estado electrónico fundamental. Existe un umbral de energía vibracional denominado de punto cero que es el estado de mínima energía en que se puede encontrar la molécula, la cual la consideraremos inicialmente vibrando alrededor de la posición de equilibrio más estable en ese estado electrónico. En la **Figura 1** se representan los fenómenos básicos que tienen lugar en la molécula tras la absorción (Abs) de la radiación, un proceso que tiene lugar cuando los cuantos de luz de determinada frecuencia, $h\nu$, entran en resonancia (equivalen) a las diferencias entre estados energéticos de la molécula. Los estados electrónicos vienen representados por curvas (en realidad hipersuperficies en muchas dimensiones) de energía que constituyen el potencial al que se ven sometidas las moléculas a las diferentes distribuciones de la densidad de carga. Dichas superficies se denominan superficies de energía potencial (*Potential Energy Surfaces, PES*).

La absorción de energía radiante desde el estado fundamental (S_0) se invierte en cambiar la distribución de carga de la molécula mediante la excitación o reubi-

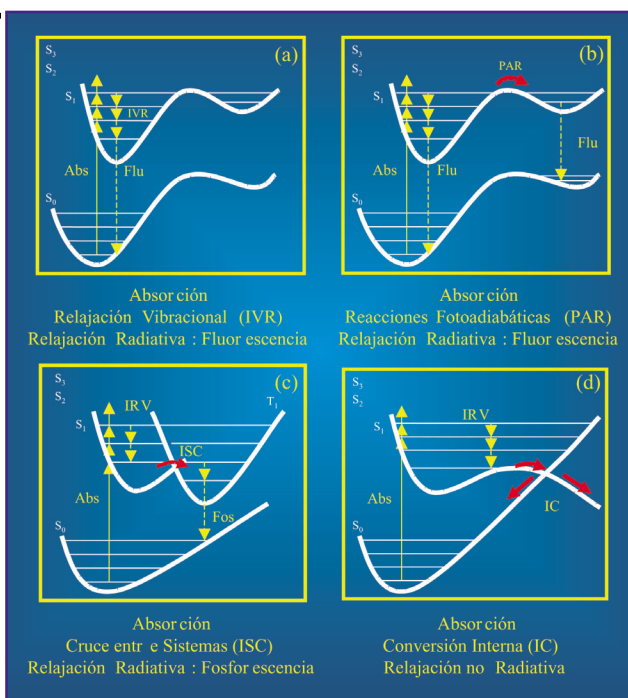


Figura 1. Esquema, basado en las superficies de energía potencial, de algunos de los fenómenos fotofísicos y fotoquímicos que tienen lugar tras la absorción de radiación por parte de una molécula.

cación de sus electrones. Dependiendo de la energía puesta en acción, la molécula alcanza unos niveles energéticos u otros, lo que denominamos estados electrónicos excitados (S_1 , S_2 , S_3). No todas las transiciones energéticas son igual de probables, y esto se manifiesta en la forma de poblar los estados: más población en los más probables. No hay que olvidar que estamos hablando de fenómenos colectivos que implican gran cantidad de moléculas. Si se registra el espectro de absorción o intensidad de radiación absorbida por un conjunto de moléculas se observa un grupo de bandas de diversa intensidad a diferentes energías representando a cada estado electrónico-vibracional poblado al absorber. La intensidad es un fenómeno colectivo. Su máximo valor se dará a aquella energía en la que transición es más probable. Salvo en experimentos específicos en los que la energía de la absorción puede controlarse, en un proceso natural existirá un rango de energías que poblará cada uno de los estados excitados. Dichos estados tienen un cierto tiempo de vida, es decir, la energía adquirida se distribuye entre los grados de libertad y la molécula se desexcita posteriormente. Del mismo modo que hablamos de tiempos (de emisión, transferencia, relajación, etc) podríamos hablar de sus inversas en cinéticas de primer orden, constantes de velocidad. Si observamos las superficies representadas en la **Figura 1** veremos que la relajación energética se produce a través de un gran número de fenómenos, que se diferencian unos de otros esencialmente en su tiempo de ejecución y, por tanto, su probabilidad. Nos concentraremos en los estados electrónicos más bajos, que generalizaremos como S_0 (singlete fundamental), S_1 (primer singlete excitado) y T_1 (triplete mas bajo), aunque estados con diferente multiplicidad

de espín pueden verse implicados. Los estados más altos pueden o no entrar en juego, pero los caminos de desexcitación son tantos y tan rápidos que el proceso fotoquímico básico tiene lugar en los estados energéticos más bajos.

La absorción energética es el proceso más rápido de todo el mecanismo, del orden de los femtosegundos (10^{-15} s), dado que, inicialmente tan solo involucra a los electrones y no hay reorganización nuclear. Tras la absorción de la energía a S_1 (más probable que a T_1 por su distinta multiplicidad de espín) la mayoría de las moléculas se hallarán en un estado vibracional excitado en el que, inicialmente, tiene lugar la *relajación vibracional intramolecular (Intramolecular Vibrational Relaxation, IVR)*, es decir, la energía se disipa a través de vibraciones, tanto internamente en la molécula como cedida a las moléculas de solvente, en otro proceso que se denomina *transferencia de energía vibracional (vibrational energy transfer, VET)*. Estos procesos son rápidos (10^{-14} - 10^{-11} s), aunque su velocidad depende también del tamaño molecular. En ese tiempo las moléculas en el estado excitado van ajustando las posiciones de sus núcleos hacia la geometría más favorable en S_1 (su mínimo estable de energía potencial), distinta a S_0 puesto que la distribución electrónica varía. Diremos que la molécula, en promedio, recorre un camino de mínima energía desde esa disposición inicial (llamada en ocasiones *absorción o región Franck-Condon*) hacia el mínimo del estado excitado S_1 . En realidad el recorrido molecular oscilará alrededor de dicho camino, y la molécula puede alcanzar otros puntos singulares de interés además del mínimo del estado, dependiendo de las barreras de potencial que se encuentre en su camino. Ese *recorrido constituye una reacción fotoadiabática (Photoadiabatic Reaction, PAR)*, donde el término *adiabático* se aplica a todo proceso que involucra una única PES, y es un trayecto que puede conducir a la molécula a diversas regiones de la hipersuperficie y dar lugar a diversos caminos de relajación y, por ende, diversos productos de la fotorreacción (ver **Figura 1b**). Todas aquellas moléculas que alcancen una región de mínimo se encuentran atrapadas en una disposición energética que ha de relajarse mediante un mecanismo específico, más lento y menos probable, que es la emisión radiativa hacia el estado energético inferior. La emisión puede producirse entre estados de igual o diferente multiplicidad de espín, y se denomina fluorescencia o fosforescencia, respectivamente, aunque en sistemas complejos con átomos de elevado número atómico la diferenciación por el espín se pierde y se habla de *luminiscencia*. La emisión puede tener lugar desde diferentes regiones de la superficie (ver **Figuras 1a** y **1b**), por lo que puede ser múltiple. Una de las reglas clásicas en fotoquímica, la *regla de Kasha*, indica que la emisión tiene lugar exclusivamente desde el estado electrónico excitado más bajo (S_1 o T_1 en este caso), dado que los demás procesos de relajación desde los estados electrónicos son mucho más rápidos. La detección de emisiones múltiples en sistemas como los aminobenzonitrilos o los

polienos lineales llevó a pensar que dicha regla no se cumplía ya que había más estados involucrados en la emisión. En realidad, es cierto que diversos estados est n involucrados, puesto que cada mínimo en S_1 , por ejemplo, tiene probablemente una naturaleza distinta, pero la emisión se produce, en cualquier caso, desde el estado excitado menos energético, en la región o regiones en las que la energía no tiene otra forma de relajarse. Los tiempos de emisión (denominados *tiempos de vida media radiativa*, τ) son altos en comparación con los de otros procesos de relajación, entre 10^{-9} - 10^{-6} s (ns- s) para la fluorescencia y 10^{-3} - 10^2 (ms-min) para la fosforescencia, y dependen de la probabilidad de transición entre los estados. Como resultado del proceso global obtendremos energía radiante de longitud de onda mayor (frecuencia menor) que la absorbida por la molécula. Este fenómeno se denomina *desplazamiento de Stokes (Stokes' shift)* y se comprende si se piensa que tras la absorción la molécula ha relajado su energía hasta alcanzar el mínimo del estado excitado.^{3,4}

El *rendimiento cuántico (quantum yield, ϕ)* mide la relación entre la radiación absorbida y la emitida. Los sistemas que presentan una intensa emisión, por ejemplo de fluorescencia, tienen un rendimiento cuántico cercano a la unidad. Toda reducción del rendimiento implica que parte de la energía ha encontrado otro camino para relajarse diferente a la emisión. Se dice entonces que la molécula sufre una desactivación (*quenching*). El mecanismo más frecuente es el *decaimiento no radiativo (radiationless decay)* que experimenta la molécula cuando encuentra un *canal de cruce (funnel)* entre dos superficies de energía potencial. En regiones en las que dos o más estados electrónicos se hallan muy cercanos en energía la probabilidad de que la molécula transfiera rápidamente su energía en exceso del estado superior al inferior es muy alta. Dicha transición se denomina *conversión interna (internal conversion, IC)* o *cruce entre sistemas (inter-system crossing, ISC)* dependiendo si la transferencia se realiza entre estados de igual o diferente multiplicidad de espín, respectivamente, y es un proceso tanto más rápido cuanto más cercanos se hallen los estados. Como se discutir  en la siguiente sección, y en términos de PES, se hablar  de *cruce evitado (avoided crossing, AC)* o *intersección cónica (conical intersection, CI)* a las región mencionada, diferenciando si no existe o existe, respectivamente, un cruce efectivo de estados. Las reacciones fotoquímicas que tienen lugar mediante estas transferencias se denominan *reacciones no adiabáticas*. La **Figura 1c** muestra cómo una intersección cónica entre los estados S_1 y T_1 puede dar lugar a la transferencia de energía entre ambos y desembocar en fosforescencia, tanto mayor cuanto más favorable sea el ISC. En la **Figura 1d** se muestra un proceso de conversión interna a través de una intersección cónica. Será la accesibilidad y la forma de la región de intersección la que determine qué har  la energía tras el cruce y cuánto tardará en transferirse. Los tiempos asociados con las IC y los ISC son rápidos, 10^{-14} - 10^{-11} s. En

el ejemplo de la **Figura 1d** la energía encuentra dos caminos de relajación favorable. En ambos la energía se desactiva vibracionalmente (los estados vibracional-electrónicos, *vibr nicos*, de ambos estados est n fuertemente acoplados en esa región), lo que implica una generación de calor, pero en uno de ellos la molécula acaba en el mínimo del estado fundamental del que partió, mientras que otro conduce a otra región del estado fundamental diferente. El resultado de la reacción fotoquímica será que un cierto porcentaje de moléculas regresarán a su estado inicial, y otro producirá nuevos fotoproductos. En definitiva, la relajación energética tras la absorción de la energía se distribuye entre una combinación de procesos radiativos y no radiativos que se resumen en la **Figura 2**. Entre los no mencionados se hallan la desactivación por colisión (*collisional quenching*) o la *transferencia de energía resonante (Resonant Energy Transfer, RET)* en la que otra molécula absorbe la energía de la primera a través de un mecanismo de interacción de dipolos.^{3,4}

Para estudiar todos estos procesos desde el punto de vista teórico se requiere, primero, conocer la topología de las superficies de energía potencial, es decir, la posición de sus puntos singulares, mínimos, estados de transición e intersecciones c nicas, y el camino más favorable entre dichos puntos y sus regiones cercanas. De este estudio se encarga la química cuántica molecular independiente del tiempo. Con esa información (est tica), es necesario resolver las ecuaciones temporales, cuánticas o clásicas, que nos describan el movimiento nuclear sometido al potencial determinado por las superficies. De este aspecto, que no consideramos en este artículo, se encarga la dinámica molecular de reacción, que acaba obteniendo, entre otros datos, los tiempos de relajación totales y los porcentajes de fotoproductos que son obtenidos. La complejidad de los sistemas biológicos obliga a usar modelos moleculares simplificados, aunque muy útiles para tratar de

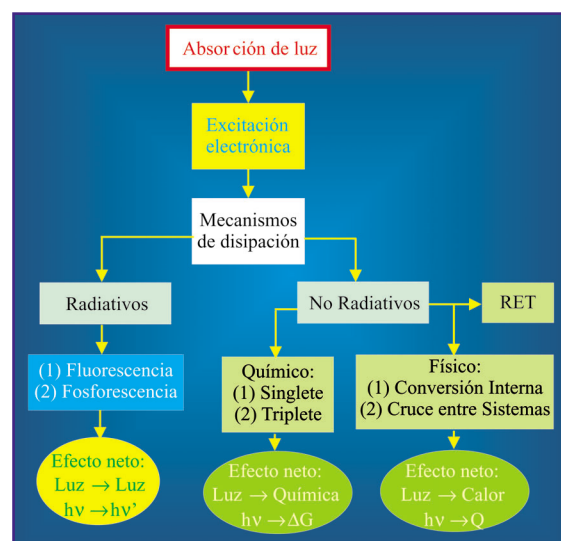


Figura 2. Esquema de los principales procesos fotofísicos y fotoquímicos que se desencadenan en las moléculas tras la absorción de luz. El proceso completo consiste, con frecuencia, en una combinación de más de uno de los efectos mencionados. Adaptado de la Ref.5.

dilucidar los mecanismos de acción fotobiológica y sus protagonistas.

2.2.- Metodología químico-cuántica

Acercarse a las soluciones exactas de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para sistemas moleculares, dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer y obviando los efectos relativistas, ha sido la motivación subyacente para el desarrollo de métodos químico-cuánticos *ab initio* al que hemos asistido desde los albores de la era cuántica, una vez establecido el comportamiento mecano-cuántico de la materia.⁶

El concepto de función monoeléctronica ha jugado un papel ciertamente relevante en ese largo recorrido. De hecho, en él se basan la mayoría de los métodos químico-cuánticos elaborados hasta la fecha. La aproximación Hartree-Fock (HF) nacida en los años 50 ha sido clave en el desarrollo de metodología químico-cuántica. Así como la ecuación de Schrödinger se formuló originalmente en forma de principio variacional, el método HF utiliza el principio variacional como herramienta para encontrar los orbitales moleculares (MOs) óptimos con objeto de construir con ellos un determinante normalizado, de forma que la energía del sistema descrito por dicha función polielectronica sea estacionaria (véase **Figura 3**). Es decir, en la aproximación HF no estamos resolviendo la ecuación de Schrödinger, sino que buscamos la mejor función dentro un tipo restringido de funciones (un único determinante), utilizando el adjetivo "mejor" dentro del contexto del principio variacional. En la práctica, los orbitales moleculares (MOs), funciones unipartícula, se expanden en términos de un conjunto de base conocida, por ejemplo de orbitales atómicos (AOs). Dado que el estado fundamental de un gran número de moléculas en la geometría de equilibrio y en sus cercanías queda descrito adecuadamente mediante una sola configuración electrónica capa cerrada, no es de extrañar el éxito que la aproximación HF ha tenido a lo largo de los años. Es de señalar, no obstante, que un único determinante no es capaz de tratar adecuadamente los efectos de *correlación electrónica*. El significado físico de la correlación electrónica se encuentra en el propio Hamiltoniano, en el término de repulsión interelectrónica $1/r_{ij}$, pues nos muestra que no puede haber dos electrones (i y j) ocupando una misma región del espacio. Es decir, el movimiento de los electrones no es independiente, sino que está correlacionado, lo cual es equivalente a expresar que la probabilidad de encontrar dos electrones en una misma zona del espacio es nula. Una función de onda exacta es capaz de describir la correlación electrónica. Sin embargo, es sencillo comprobar que al utilizar solamente un determinante, como sucede en la aproximación HF, la probabilidad de encontrar dos electrones en una misma región del espacio es nula para el caso de que ellos tengan la misma función de espín (lo cual es una consecuencia directa de cumplimentar el principio de antisimetría

mediante la utilización de un determinante), pero dicha probabilidad es no nula para electrones con diferente función de espín (electrones independientes). Por ello, a una función HF la denominamos no correlacionada.

Métodos Aproximados

- Variacionales
- Perturbacionales
- Técnicas de variaciones-perturbaciones
- Otros

Método Hartree-Fock:

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_i \chi_j \dots \chi_N\rangle \quad E_0 = \frac{\langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle}{\langle \Psi_0 | \Psi_0 \rangle}$$

FCI (Full Configuration Interaction):

$$\Phi_0 = C_0 |\Psi_0\rangle + C_S |\Psi_S\rangle + C_D |\Psi_D\rangle + C_T |\Psi_T\rangle + C_Q |\Psi_Q\rangle + \dots$$

$$\varepsilon_0 = \frac{\langle \Phi_0 | H | \Phi_0 \rangle}{\langle \Phi_0 | \Phi_0 \rangle}$$

Energía de correlación electrónica: $E_{\text{CORR}} = \varepsilon_0 - E_0$

Figura 3. Tipo de metodología químico-cuántica para obtener soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger. El método Hartree-Fock (HF) utiliza el principio variacional (condición de estacionario) para encontrar los MOs óptimos $\{\chi_i\}$ con los cuales construir un determinante (Ψ_0) (función de onda HF) de energía E_0 (energía HF). Esquema de la función de onda completa (full), exacta utilizando una base polielectronica finita, donde S, D, T, Q... representan reemplazos simples, dobles, triples, cuádruples, ... respecto al determinante (Ψ_0). Definición matemática de la energía de correlación.

La función de onda que describe el sistema de N electrones se puede formular utilizando un conjunto de base formado por determinantes, construidos como productos antisimetrizados y normalizados de orbitales moleculares. En principio, se puede obtener la solución exacta a la ecuación de Schrödinger si la base de AOs es completa y si se consideran todos los determinantes posibles que se pueden obtener a partir de todas las ocupaciones posibles de los correspondientes MOs. Por supuesto, ese tipo de cálculos no es viable en la actualidad. En aplicaciones reales la base monoeléctronica debe truncarse. No obstante, si se consideran todos los posibles determinantes, dentro de la flexibilidad brindada por una base monoeléctronica finita, se pueden obtener los valores propios y funciones propias en ese espacio. Las soluciones resultantes se denominan interacción de configuraciones completa (*full configuration interaction, FCI*), es decir, las soluciones "exactas" para el espacio expandido por una base dada (ver **Figura 3**). La energía de correlación se define matemáticamente como la diferencia entre la exacta y la obtenida a nivel HF. A pesar de los notables avances realizados en la tecnología FCI, sólo es posible acceder a resultados FCI para sistemas de pequeño tamaño molecular, por lo que nos vemos forzados, desafortunadamente, a entrar en el contexto de las aproximaciones mediante la realización de truncamientos: habrá que limitar tanto el número de funciones monoeléctronicas como polielectronicas a considerar. Estas dos limitaciones son las fuentes de imprecisión más impor-

tantes en los c culos químico-cuánticos. El tipo de truncamientos realizados junto con las técnicas utilizadas (teoría de variaciones, de perturbaciones, combinación de ambas y otras) configura la mayoría de los métodos químico-cuánticos más utilizados.^{4,7}

La correcta descripción de los estados excitados requiere, en general, varias configuraciones. Se presenta una situación similar para el estado electrónico fundamental en conformaciones alejadas de su geometría de equilibrio (estados de transición en reacciones químicas, por ejemplo). Es lógico, por tanto, estimar que un método químico-cuántico truncado en el espacio N-electrónico que pretenda aproximarse a la descripción cuantitativa de dichas situaciones, donde dos o más configuraciones son igualmente relevantes, deba contemplar la naturaleza multiconfiguracional de la estructura electrónica. Una forma de hacerlo es mediante la aproximación "multiconfigurational self-consistent field" (MCSCF), incluyendo explícitamente varias configuraciones en el proceso de optimización, llevándose a cabo la determinación variacional óptima tanto de los coeficientes de la expansión de determinantes como de los orbitales implicados en las mismas. En el caso de una sola configuración, el proceso MCSCF sería equivalente al modelo más común utilizado en química cuántica: la teoría Hartree-Fock. Un tipo de métodos MCSCF que se ha popularizado ampliamente por su simplicidad técnica y conceptual es el denominado "complete active space SCF" (CASSCF). En él, el espacio configuracional queda especificado por el número de orbitales activos y electrones activos con los que se forman todas las posibles configuraciones consistentes con una simetría espacial y de espín dadas. Normalmente, a nivel CASSCF se tiene en cuenta la correlación est tica, de largo alcance, describiendo el efecto de cuasidegeneraciones entre varias configuraciones. El resto, la correlación dinámica, que refleja la interacción electrón-electrón de corto alcance, se puede aproximar bien mediante métodos variacionales como "multi-reference CI" (MRCI) o empleando teoría de perturbaciones a través de, por ejemplo, el método CASPT2 ("complete active space perturbation theory to second order").⁸

En el campo de la fotobiología teórica se suele utilizar el método CASSCF para el cómputo de las geometrías óptimas de los puntos singulares y en un segundo paso, utilizando las estructuras así obtenidas, se tiene en cuenta la correlación dinámica a nivel CASPT2. Es lo que se conoce como protocolo CASPT2//CASSCF, el cual es correcto siempre que las hipersuperficies descritas a nivel CASSCF y CASPT2//CASSCF se comporten aproximadamente de forma paralela. De lo contrario, sería necesario el c culo de las geometrías al más alto nivel, lo cual en el momento presente (2004) no constituye en absoluto un procedimiento estándar.⁷

Como hemos visto en la sección anterior, dentro del panorama fotoquímico se puede distinguir, atendiendo al número y naturaleza de las hipersuperficies implicadas, tres tipos fundamentales de esquemas básicos

relacionados con: procesos fotofísicos, fotoquímica adiabática y no adiabática. Los algoritmos teóricos necesarios para localizar mínimos de energía, estados de transición y caminos de reacción adiabáticos en estados excitados son, en general, una extensión de los ya conocidos y empleados para el estado fundamental. Mención especial merecen los aspectos computacionales ligados a la descripción de los procesos de decaimiento no radiativo,⁹ conversiones internas y cruce entre sistemas, que se producen mediante cruces evitados, intersecciones c nicas o cruces entre estados de distinta multiplicidad. El cómputo de dichas estructuras requiere algoritmos especiales. Se entiende que tenemos una intersección cónica (CI, *conical intersection*) entre dos estados, incluso de la misma simetría, cuando representando la energía respecto a las F coordenadas nucleares obtenemos una intersección a lo largo de la hiperl nea de dimensión F-2, siendo F = 3N-6 los grados de libertad del sistema (ver **Figura 4**).¹⁰ De esta forma el espacio total de coordenadas (de dimensión F) se divide en: i) el subespacio de intersección, siendo su dimensión F-2, en el que los dos estados tienen la misma energía, y ii) subespacio ramificado (*branching subspace*) de dos dimensiones en el que la degeneración desaparece a lo largo de x_1 y x_2 , siendo:

$$x_1 = \frac{\partial(E_1 - E_2)}{\partial Q} \quad \text{el vector diferencia de gradientes, y}$$

$$x_2 = \left\langle \Psi_1 \left| \frac{\partial \Psi_2}{\partial Q} \right. \right\rangle \quad \text{el vector de acoplamiento no-adiabático. Donde Q representan las coordenadas nucleares del sistema}$$

La **Figura 4** muestra cómo la diferencia más pronunciada entre las pendientes de la hipersuperficie superior e inferior se da a lo largo de la dirección de x_1 . Por otro lado, a lo largo de la dirección de x_2 , el desplazamiento nuclear que mezcla las dos funciones adiabáticas en el punto de intersección cónica es el óptimo. Desde un punto est tico, normalmente, nos interesa la determi-

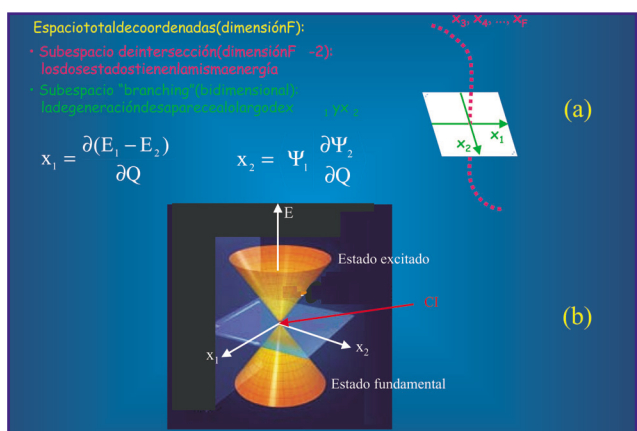


Figura 4. (a) Espacio total de coordenadas y sus correspondientes subespacios relevantes para el cómputo de intersecciones c nicas. (b) Representación de la energía de un sistema para dos estados (fundamental y excitado) respecto a x_1 (vector diferencia de gradientes) y x_2 (vector de acoplamiento no adiabático).

nación estructural y el emplazamiento energético de la CI de más baja energía, si bien hemos de tener en cuenta que es realmente la hiperl nea la que juega el papel primordial para comprender detalladamente el comportamiento dinámico del sistema.

Cuando representamos la energía de los dos estados respecto a los vectores x_1 y x_2 (ver **Figura 4b**), los cuales son combinaciones lineales de distancias y ángulos de enlace, las superficies de energía correspondientes presentan la forma de un doble cono (o di bolo) y el punto de intersección se denomina punto de intersección cónica. Obsérvese que el espacio de intersección es un hiperl nea consistente de un número infinito de puntos de intersección cónica. En un punto de CI se cumple que $E_1=E_2$, lo cual es condición necesaria pero no suficiente para su determinación. Obsérvese que en un punto de CI tal y como se verifica en la **Figura 4b**, ni la superficie superior ni inferior presentan gradiente cero, como lo sería para un verdadero punto estacionario y por ello, se requieren algoritmos especiales para la determinación de intersecciones c nicas. Realmente, es la proyección del gradiente en el subespacio de intersección F-2 ortogonal a x_1 y x_2 el que va hacia cero cuando se optimiza la estructura de una CI y en ello se basan la mayoría de los algoritmos existentes.^{11,12}

La labor de numerosos investigadores, entre los que cabe destacar Robb, Olivucci, Bernardi y colaboradores,¹³ ha revelado en la última década que las intersecciones c nicas juegan un papel crucial para la compresión del comportamiento fotoquímico de numerosos compuestos orgánicos, así como para racionalizar las numerosas conversiones internas ultrarrápidas observadas experimentalmente. Dado que no existe una forma matemática general de predecir a priori la existencia de una CI para un sistema molecular dado, la ardua labor de un gran número de nuestros colegas ha consistido en determinar CIs de forma sistemática en un gran número de reacciones fotoquímicas. La visión fotoquímica global es como sigue. Una vez que el sistema se excita en la geometría Franck-Condon (FC), es decir, a la estructura de equilibrio calculada para el estado fundamental, éste evoluciona siguiendo el campo de fuerzas y a menudo llega a una CI que, en función del tipo de topología que presenta, controla la obtención de los correspondientes productos fotoquímicos y el tiempo (velocidad) de la reacción. Por tanto, en la actualidad, el realizar investigación dentro del campo de la fotobiología teórica implica presuponer que se tienen las herramientas disponibles para el cómputo de las estructuras óptimas correspondientes a los cruces entre dos o más hipersuperficies (CIs) y al mismo nivel de calidad al que estamos acostumbrados en otras áreas de la química cuántica. Probablemente, no se tardará mucho en lograr determinar CIs incluyendo la correlación dinámica, pero en la actualidad no hay métodos eficientes disponibles para lograr tal fin en el tratamiento de biomoléculas, exceptuando los casos en el que el protocolo CASPT2//CASSCF es aplicable.⁷

3.- TRANSFERENCIA DE ENERGÍA FOTOINDUCIDA: FOTOSÍNTESIS

La transferencia de energía fotoinducida es un mecanismo general que posibilita reacciones químicas favorecidas en el estado excitado de las moléculas. Entre las diversas aplicaciones biológicas que emplean este procedimiento, encontramos a la fotosíntesis. La forma de vida que conocemos emplea la luz como fuente de energía básica, una energía que provoca un flujo ascendente de electrones desde el agua hacia las biomoléculas oxidadas mediante el proceso de la fotosíntesis, una energía almacenada que será recuperada en la respiración y recorrer  el retorno descendente desde los bioelementos reducidos al oxígeno, cerrando el biociclo.

La fotosíntesis convierte cantidades masivas de luz solar en energía eléctrica y posteriormente en energía química. Los reactivos son dióxido de carbono, agua, minerales y luz, y los productos son carbohidratos, necesarios para la nutrición, y oxígeno, el cual finalmente respiramos. Esta fotosíntesis oxigénica (con producción de O_2) tiene lugar en las plantas evolucionadas (e.g., arroz, maíz, árboles de los bosques, etc), en las algas verdes, rojas, marrones y amarillas, e incluso en la cianobacterias azul-verdosas. Existen también bacterias fotosintéticas (e.g., bacterias moradas y verdes; heliobacterias) las cuales producen carbohidratos pero no dan lugar a oxígeno molecular, y por ello se denominan fotosintetizadores anoxigénicos (sin producción de O_2). El conjunto de reacciones fotosintéticas que tienen lugar se pueden clasificar en dos grupos: (1) las que transcurren en la fase con luz, produciendo un gradiente de potencial de reducción y ATP, la moneda energética de la vida; y, (2) las reacciones oscuras, donde los productos sintetizados en la fase anterior se utilizan para convertir CO_2 en carbohidratos. En esta sección nos centraremos en las reacciones fotoquímicas que suceden en la primera fase del proceso de fotosíntesis oxigénica. No obstante, es de señalar que el conocimiento actual de los diversas etapas de la fotosíntesis oxigénica se han dilucidado en parte gracias a las investigaciones llevadas a cabo sobre la fotosíntesis anoxigénica, la cual presenta una menor complejidad relativa.^{16,17,18} Como no, mencionar que la información que se posee actualmente sobre la fotosíntesis se debe al esfuerzo de numerosos grupos de investigación emplazados alrededor del globo. Ello se refleja en los excelentes y abundantes trabajos de revisión asequibles en la literatura, páginas web, y en los dinámicos y frecuentes congresos dedicados exclusivamente al tema. Está claro que el estudio detallado de los procesos acaecidos en la fotosíntesis mueve a nivel mundial un volumen de investigación notable.

Siempre que las moléculas pierden (proceso de oxidación) o ganan (reducción) electrones hay energía en juego. El denominado diagrama Z (ver **Figura 5**) hace hincapié en los procesos de transferencia electrónica que tienen lugar en la fotosíntesis oxigénica, desde un

punto de vista energético.¹⁷ Leyendo dicho diagrama de izquierda a derecha, la escala de energías muestra la habilidad de una molécula para transferir un electrón (para reducir) a la siguiente especie. Es decir, cuanto más arriba en el diagrama se encuentra un sistema, más reductor, y con más facilidad transferirá electrones a los que se encuentran por debajo. Por otro lado, si hay una ascensión en el diagrama Z se requiere necesariamente un aporte de energía exterior. El diagrama Z muestra el camino global de la transferencia de electrones provenientes del agua hasta que finalmente llegan al NADP⁺, aunque los hechos especificados de izquierda a derecha no corresponden a la secuencia temporal de cómo transcurren los procesos. De esta forma, las plantas son capaces de transformar energía lumínica en eléctrica (flujo de electrones), resultando finalmente energía química (en forma de NADPH y ATP).

Existen dos centros principales de reacción, comúnmente denominados en la literatura PSII y PSI, los

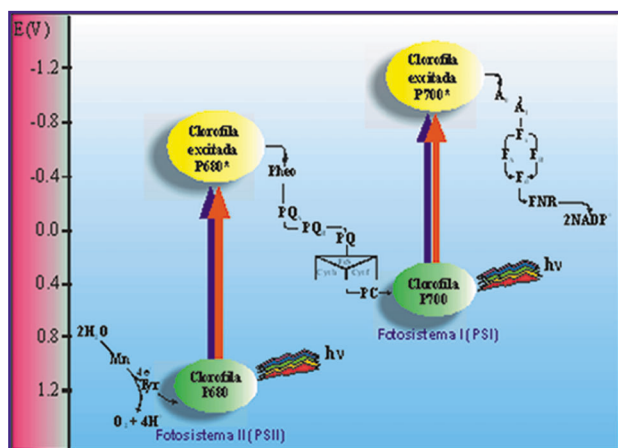
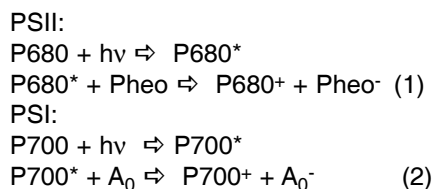


Figura 5. Esquema Z de la fotosíntesis: reacciones en presencia de luz. Mn representa un complejo formado por cuatro átomos de manganeso, el cual reaccionando con dos moléculas de agua es capaz de dar una molécula de oxígeno, cuatro protones y cuatro electrones; Tyr constituye una molécula de tiroxina, la cual inyecta electrones al centro de reacción PSII; P680 representa un dímero de clorofila a; P680* se alcanza por absorción de un fotón; Pheo, es la molécula de feofitina; PQA es una molécula de plastoquinona, la cual se encuentra fuertemente enlazada y no ofrece movilidad, acepta y transfiere un electrón a la vez; PQB es una molécula de plastoquinona débilmente enlazada, la cual acepta dos electrones y después adquiere dos protones antes de que convierta en la especie libre y móvil PQ; el complejo Cyt b₆ f, conteniendo FeS o proteína de Rieske, Cyt f o citocromo f y Cyt b (Cyt b_{6L} y Cyt b_{6H}), dos moléculas de citocromo b₆ (de baja y alta energía relativa); PC es plastocianina, una proteína de cobre de alta movilidad; P700 y P700* corresponden al estado fundamental y excitado del centro de reacción de clorofila PSI; A₀ es una molécula especial de clorofila; A₁ es una molécula de filoquinona (vitamina K); F_x, F_A y F_B son tres centros proteicos de hierro-azufre sin movilidad; F_d es ferredoxina, una proteína algo móvil de hierro-azufre; FNR es la enzima ferredoxin-NADP oxidoreductasa, la cual contiene el grupo activo FAD (flavin adenina dinucleótido); NADP⁺ es la forma oxidada del fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido y NADPH es su forma reducida. Adaptado de la Ref. 17.

cuales presentan estructuras de gran complejidad (ver **Figura 6**). Los dadores primarios de estos centros corresponden a un dímero de la clorofila a y se acuñaron, en relación a la longitud de onda a la que absorben, como P680 (para PSII) y P700 (PSI). Una vez que éstos absorben luz, prácticamente de forma simultánea, pasan a las especies excitadas P680* y P700*. El *paso fotoquímico primario de la fotosíntesis* oxigénica tiene lugar en la escala de picosegundos y conlleva una separación de cargas P680⁺/Pheo⁻ y P700⁺/A₀⁻, según las siguientes ecuaciones:



Los sistemas Pheo y A₀ representan los aceptores primarios implicados en los centros de reacción PSII y PSI, respectivamente. Pheo simboliza la molécula de feofitina, que es similar a la de la clorofila pero sin el átomo de magnesio central (Mg²⁺), el cual queda reemplazado por dos átomos de hidrógeno. Por otro lado, A₀ constituye un monómero especial de clorofila. Las ecuaciones (1)-(2) reflejan los únicos pasos del proceso de fotosíntesis donde la energía de la luz se convierte en energía química, precisamente en energía de oxidoreducción. La dilucidación detallada de los mecanismos responsables de las reacciones dador/aceptor implicadas en estas ecuaciones constituye en la actualidad tema de gran debate, pues son cruciales para la comprensión global del proceso de fotosíntesis.

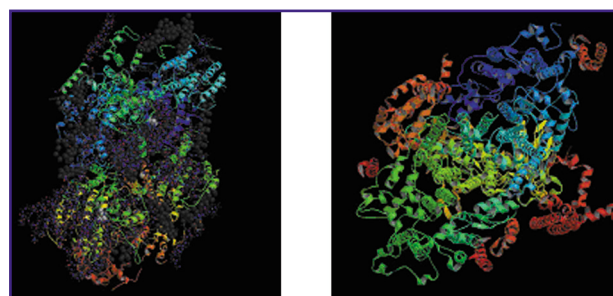


Figura 6. Estructuras tridimensionales de los centros de reacción fotosintéticos PSII (izquierda)¹⁹ y PSI (derecha)²⁰ de cianobacterias. Ambos son complejos de enzima de membrana de gran tamaño. Las imágenes se han generado a partir de los ficheros 1IZL y 1JB0 del Protein Data Bank (PDB)²¹, correspondientes al PSII y PSI, respectivamente.

La reducción de P680⁺ a P680 y de P700⁺ a P700 sucede casi simultáneamente mediante una serie de procesos encadenados portadores de electrones (y de protones). En concreto, es finalmente la proteína móvil de cobre plastocianina la que cede un electrón a la especie P700⁺, mientras que P680⁺ recupera el estado neutro a partir de moléculas de agua (parte inferior del diagrama Z) por intervención de un aminoácido de tiroxina y un complejo de manganeso tetranuclear. Estas

reacciones se llevan a cabo en unos pocos milisegundos. Se requieren pues un total de ocho fotones de luz (cuatro en PSII y cuatro en PSI) para poder transferir cuatro electrones de dos moléculas de agua a dos moléculas de NADP⁺, lo cual produce dos moléculas de NADPH y una molécula de O₂. Este es el oxígeno que tanto las plantas como lo animales necesitan para vivir.

Sin duda alguna, la química cuántica puede ayudar enormemente a clarificar con más detalle estos procesos y los esfuerzos ya realizados en este sentido son realmente de elogiar,^{22,23,24} si bien queda aún mucho por desentrañar. El conocimiento minucioso de los mecanismos subyacentes en la fotosíntesis aumentaría la eficacia de las espectaculares y luminosas perspectivas futuras, que de hecho se empiezan a materializar en la actualidad, en campos tales como ingeniería molecular, nanotecnología, desarrollo de nuevos materiales y aprovechamiento de luz solar.²⁵

4.- FOTOISOMERIZACIONES CIS-TRANS Y TRANS-CIS

La existencia de dobles enlaces conjugados en un compuesto hace que éste presente cierta rigidez, pues los grupos moleculares no pueden girar libremente ni alrededor de los simples ni de los dobles enlaces, como lo harían (en ausencia de impedimentos estéricos) cuando solamente hay implicados enlaces simples. Para un doble enlace, existen dos ángulos de torsión opuestos que dan lugar a conformaciones estables, las cuales representan mínimos en la hypersuperficie del estado fundamental. A menudo los átomos de carbono del doble enlace tienen enlazados un átomo de hidrógeno y un grupo más voluminoso, tal como se esquematiza en la **Figura 7**.

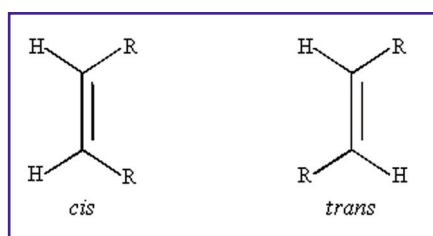


Figura 7. Un ejemplo sencillo de isomerismo cis-trans.

La molécula se dice que se encuentra en la conformación *cis* (o *trans*) dependiendo de que los grupos voluminosos se encuentran en el mismo lado (o en lados opuestos) respecto al doble enlace considerado. Sin embargo, para sistemas moleculares de mayor tamaño, en ocasiones la asignación cis-trans resulta difícil de aplicar y se utiliza otra nomenclatura: conformación Z (del alemán "*zusammen*", juntos) y E (del alemán "*entgegen*", opuesto). En este criterio la prioridad se da al átomo directamente enlazados al doble enlace que posea mayor número atómico. Así las conformaciones *cis* y *trans* de la **Figura 7**, con R igual a un grupo fenilo corresponden a Z y E, respectivamente; hablaríamos de Z-estilbeno y E-estilbeno, ejemplo prototípico en foto-

química que sufre isomerización mediante la acción de la luz.²⁶

De forma aproximada podemos racionalizar por qué los procesos de isomerizaciones *cis-trans* son apropiados como detectores de la luz. *Grosso modo*, el proceso de isomerización representa la ruptura de un doble enlace y nueva formación del mismo, quedando el simple enlace inalterado. La diferencia de energía de enlace entre un doble y simple enlace carbono-carbono es típicamente de 263 kJ mol⁻¹. Para una molécula resulta esa cantidad dividida por el número de Avogrado, con lo que, igualándola a la energía de un fotón (hc/λ) se obtiene una longitud de onda de 455 nm, es decir, en una región del espectro electromagnético para la cual la atmósfera es transparente. En la rodopsina de nuestros bastones la barrera real determinada para la isomerización es 238 kJ mol⁻¹,²⁷ pero es diferente para otros receptores. Por ejemplo, para el ácido urocánico presente en la piel humana, la fotoisomerización de la forma natural *trans* a la forma *cis*, la cual es responsable de la supresión selectiva de la respuesta inmunológica de la epidermis, tiene lugar en la región UV-B.²⁸ Sin embargo, los cambios fotoquímicos del fitocromo suceden en el infrarrojo.²⁹ Normalmente, la Naturaleza es capaz de regular la absorción de luz, según las necesidades fisiológicas concretas, por medio de las características del cromóforo elegido para un fin dado, modulando los detalles de su acción espectroscópica mediante el entorno al que dicho cromóforo está sometido (cavidad proteica u otros factores).

El análisis de la naturaleza de los estados excitados del eteno nos ofrece las bases para construir un lenguaje fácilmente extensible a cromóforos conjugados más complejos. Los estados excitados de valencia involucrando a los electrones π del eteno se pueden describir utilizando bien orbitales deslocalizados o bien localizados. En un modelo simple constituido por dos orbitales deslocalizados (π y π^*) y dos electrones, siguiendo la notación de Mulliken, los estados electrónicos se denominan N, T, V y Z. Tal como se puede observar en la **Figura 8**, el estado (fundamental) N corresponde a una configuración con el orbital π doblemente ocupado. Los estados T y V se relacionan con los estados excitados triplete y singlete más bajos; en ambos se ocupan tanto el orbital π , como el π^* . En ausencia de campos magnéticos el estado T queda igualmente descrito por las siguientes configuraciones degeneradas:

$$T = |\pi\pi^*\rangle = |\pi\bar{\pi}^*\rangle - |\pi^*\bar{\pi}\rangle = |\bar{\pi}\bar{\pi}^*\rangle$$

El estado Z presenta la configuración con dos electrones en el orbital π^* .

Por otro lado, debido al solapamiento nulo entre los orbitales atómicos p en la estructura con los grupos metilos perpendiculares (dimetileno), la descripción de los estados de valencia se simplifica utilizando para éste orbitales localizados, es decir, los orbitales atómicos a y b de la **Figura 8**. Así, tenemos dos estados de carácter birradicalario, ¹B y ³B, y dos estados zwitter-

iónicos, Z(+) y Z(-). En los birradicales tanto los orbitales a como b están ocupados. Las combinaciones lineales más y menos de las configuraciones de valencia par-hueco ($|a\bar{a}\rangle$) y hueco-par ($|b\bar{b}\rangle$) definen los estados Z(+) y Z(-), respectivamente (cf. **Figura 8**). Mediante un ejercicio algebraico sencillo, se puede establecer las relaciones biunívocas entre los estados ${}^3B \leftrightarrow T$ y $Z(-) \leftrightarrow V$. Las configuraciones N y Z al ángulo de torsión de 90° son degeneradas. Las combinaciones lineales N-Z y N+Z resultan en los estados 1B y Z(+), respectivamente. Es de señalar, no obstante, que en la práctica la correlación entre los estados del dimetileno y eteno se complica debido a la presencia de estados Rydberg,³⁰ aunque la esencia del razonamiento aquí realizado para los estados del eteno y dimetileno queda inalterada. Dado que a 90° los estados Z(+) y Z(-) son degenerados, y teniendo en cuenta el teorema de Jahn-Teller, debe de haber una distorsión geométrica que rompa dicha degeneración. De hecho, la localización de dos electrones en uno de los átomos de carbono queda favorecida mediante la piramidalización de uno de los grupos metileno. La distorsión geométrica provoca la separación de los estados zwitteriónicos³¹ (neutros) dando lugar a los estados iónicos I_1 y I_2 , los cuales presentan una separación real de carga. Como se observa en la **Figura 9**, donde el efecto energético de la piramidalización de una de las unidades CH_2 se representa cualitativamente, el estado I_1 , con los dos electrones localizados en el átomo que sufre la piramidalización, se estabiliza ligeramente respecto al par Z(+)/Z(-). Sin embargo, esta distorsión estructural desestabiliza el estado fundamental (1B), lo cual no es sorprendente dado su carácter birradical, pues prefiere dos carbonos equivalentes. Es precisamente este acercamiento energético entre S_0 y S_1 , principalmente por desestabilización de S_0 , el que permite, mediante un reajuste adicional del ángulo de piramidalización, que se produzca el cruce entre las dos superficies. De esta forma, el decaimiento no radiativo del estado excitado singlete al estado fundamental se produce eficientemente mediante una intersección cónica. De forma global podemos visualizar el proceso de fotoisomerización como sigue. Una vez que el sistema absorbe energía en la región FC, se relaja siguiendo el campo de fuerzas al que está sometido en el estado espectroscópico activo V, alargando el enlace carbono-carbono, es decir, destruyendo su carácter de doble enlace. Llegado a este punto, donde tenemos básicamente un enlace simple carbono-carbono, comienza el proceso torsión-piramidalización del sistema, el cual conduce finalmente a un punto de intersección cónica, donde la probabilidad de desactivación no radiativa es muy alta. Este es de hecho el mecanismo confirmado tanto para el eteno como el estireno utilizando diversos procedimientos teóricos tanto estáticos como dinámicos.^{30,32} Dependiendo de la naturaleza relativa de los estados más bajos singlete/triplete, la cual posibilite un ISC eficiente, el estado triplete puede llegar a ser el actor principal del proceso de fotoisomerización, tal y como sucede en el aldehído retinal, para el cual la transformación fotoinducida del isómero 11-*cis* al *all-trans*

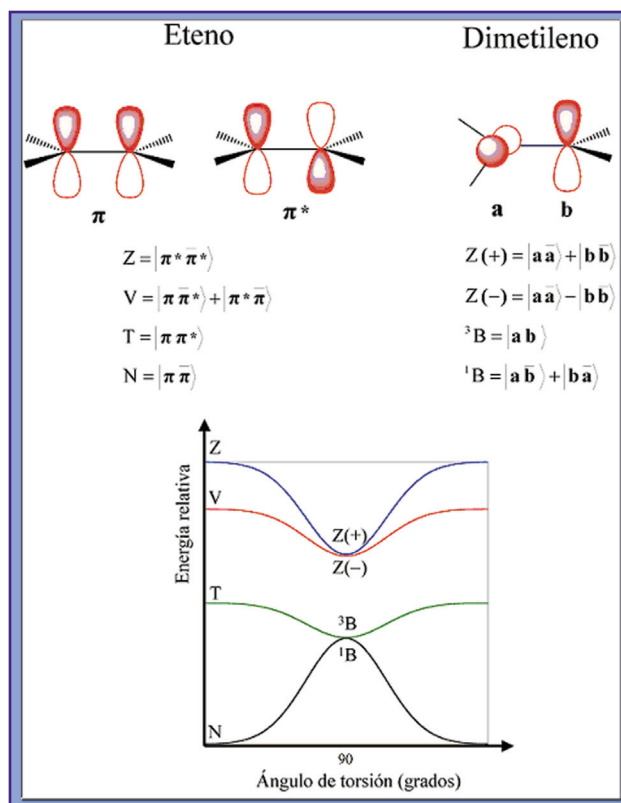


Figura 8. Modelo de dos orbitales y dos electrones para los estados excitados de valencia del eteno. Los estados excitados se etiquetan siguiendo la notación de Mulliken. Comportamiento cualitativo de los estados excitados frente al ángulo de torsión, 90° corresponde a dimetileno.

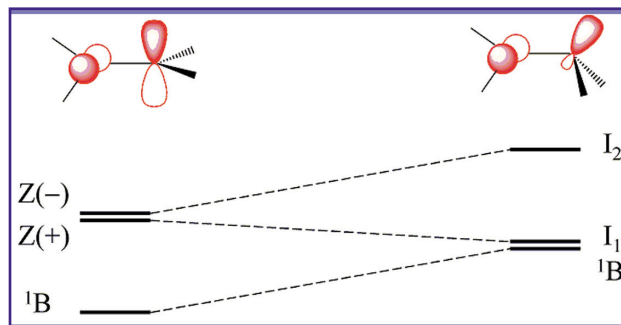


Figura 9. Efecto cualitativo de la piramidalización de un grupo metileno en la posición relativa de los estados excitados del dimetileno (ver texto).

transcurre de forma rápida y eficiente a lo largo de la hipersuperficie triplete más estable.³³

En polienos conjugados con número par de átomos de carbono, los estados excitados se discuten mediante un esquema parecido al eteno. Fundamentalmente, hay dos estados relevantes fotoquímicamente: el estado 1B_u y 2A_g , dentro del grupo puntual de simetría C_{2h} . El estado 1B_u se describe principalmente por la configuración desde el orbital más alto ocupado (HOMO) al orbital más bajo desocupado (LUMO) y es el ópticamente activo. El estado excitado 2A_g , de la misma simetría que el estado fundamental, presenta un carácter doble excitado, fundamentalmente de la configuración doblemente excitada (HOMO)² (LUMO)².

Obviamente, los estados 1^1B_u y 2^1A_g se pueden correlacionar directamente con el estado V y Z del eteno. La posición relativa de dichos estados de valencia ha sido un tema de gran discusión y controversia durante muchos años, el cual ha quedado zanjado tanto desde un punto de vista experimental como teórico.^{8,34} En los polienos pares, a partir del *all-trans*-1,3,5,7-octatetraeno, el estado 2^1A_g resulta ser el estado singlete más bajo tanto verticalmente como adiabáticamente, lo cual es relevante desde un punto de vista fotoquímico por su mayor tiempo de vida en relación con el estado 1^1B_u . También durante años, una de las motivaciones subyacentes para el estudio de polienos conjugados de cadena larga fue su posible implicación en el mecanismo de la visión de vertebrados, al cual pasamos seguidamente a considerar como ejemplo paradigmático por excelencia de fotoisomerizaciones *cis-trans*.

La base de Schiff protonada (PSB) del retinal es el cromóforo de las rodopsinas. Este tipo de proteínas

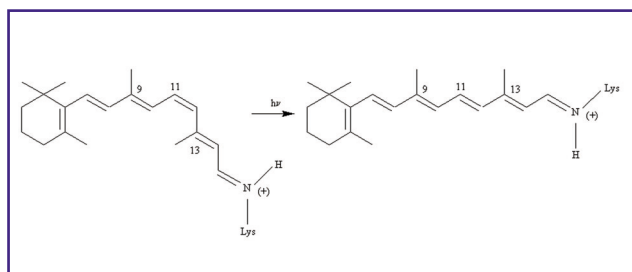


Figura 10. Fotoisomerización de la base de Schiff protonada del retinal desde su forma 11-*cis* (PSB11) a *trans* (PSBT). Lys representa un residuo de lisina (Lys296).

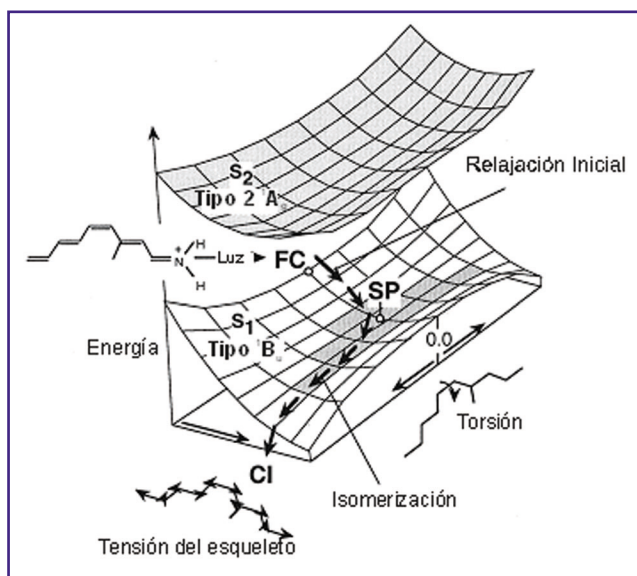


Figura 11. Estructura de las superficies de energía potencial S_2 y S_1 a lo largo del camino de reacción de S_1 para el modelo esquematizado. Las flechas indican el camino de reacción de S_1 . El punto SP corresponde a una estructura plana donde comienza la torsión conducente a la intersección cónica (CI), es decir, al decaimiento $S_1 \rightarrow S_0$. El área sombreada en la superficie inferior corresponde a una zona de energía poco profunda (planicie). Adaptado de Ref. 35.

incluye, entre otros, el pigmento visual de la retina de los animales (rodopsina propiamente dicha). La actividad biológica de la rodopsina se desencadena mediante la acción de la luz y conlleva una isomerización *cis-trans* del cromóforo, la cual induce cambios estructurales en la proteína. A este paso fotoquímico inicial se le conoce como acontecimiento primario (*primary event*) del fotociclo de la proteína. En el pigmento de la retina, la molécula de 11-*cis* retinal se encuentra embebida dentro de la cavidad proteica unida a la proteína mediante un enlace covalente a un residuo de lisina (Lys) a través de un enlace de base de Schiff protonada. La absorción de un fotón de luz posibilita la isomerización del isómero 11-*cis* (PSB11) al correspondiente fotoproducto *trans* (PSBT), según la reacción esquematizada en la **Figura 10**.

Los estudios fotoquímicos teóricos se han llevado a cabo utilizando modelos del mismo (ver **Figura 11**). La investigación se realizó utilizando el protocolo CASPT2//CASSCF introducido (*vide supra*). Éste se puede aplicar en el caso de PSBs con toda libertad, pues hemos comprobado reiteradamente que las hiper superficies obtenidas a nivel CASSCF presentan, en buena aproximación, en este tipo de sistemas un perfil paralelo al obtenido introduciendo correcciones a la energía de correlación dinámica. Los resultados CASPT2//CASSCF nos han permitido realizar la siguiente interpretación.³⁵ Una vez que la transición FC ha tenido lugar, la coordenada de reacción que controla el movimiento hacia la CI implica una deformación secuencial de dos modos diferentes, lo cual está de acuerdo con el esquema propuesto por primera vez por Ottolenghi y col.³⁶ para la bacteriorodopsina, pigmento utilizado por ciertas bacterias para el bombeo de protones e implica una isomerización PSB *all-trans* al isómero 13-*cis*. El modo inicial corresponde al alargamiento del doble enlace, lo cual facilita la torsión del sistema hacia la estructura *trans*. De hecho, el movimiento inicial es seguido por la torsión que inevitablemente lleva a la CI, es decir, al decaimiento ultrarrápido hacia el estado fundamental. Utilizando el cromóforo completo, la visión cualitativa del proceso fotoquímico queda inalterada.

Obsérvese que el orden relativo de los estados en la PSB es el opuesto al de los polienos neutros de largo esqueleto carbonado. En realidad, los dos estados de tipo V y Z están muy mezclados debido a la falta total de elementos de simetría espacial en la PSB. No obstante, se puede identificar claramente que el estado espectroscópico activo corresponde al S_1 , fundamentalmente de tipo 1^1B_u de los polienos. Es de señalar que a lo largo del camino de reacción de S_1 se produce una migración de carga progresiva, llegando en el punto de intersección cónica a encontrarse la carga positiva del sistema en el extremo opuesto de la molécula, mientras que en el estado fundamental el defecto de carga reside principalmente sobre el átomo de nitrógeno.

Desde el punto de vista experimental se ha determina-

do claramente que tanto la escala de tiempos de fotoisomerizaci3n, obtenidas mediante medidas de fluorescencia, como el tiempo de vida del estado excitado de la PSB dependen del entorno (ver Ref. 35). Por ejemplo, en la rodopsina de ganado bovino el tiempo de vida del crom3foro PSB11 es de unos 150 fs y su fotoisomerizaci3n a la forma PSBT tiene lugar en 200 fs. Este comportamiento es muy diferente del observado para el mismo crom3foro en soluci3n donde el tiempo de vida presenta una componente dominante de 3 ps. De esta forma, parece evidente que la prote3na es capaz de catalizar (aumentar la velocidad del proceso) el decaimiento del estado excitado y la reacci3n PSB11 \rightarrow PSBT con respecto a lo que sucede en soluci3n. Hasta la fecha, no hay datos experimentales asequibles sobre este proceso en fase gas con los que se los resultados te3ricos sean comparables estrictamente. No obstante, s3 se puede avanzar ciertas caracter3sticas sobre la isomerizaci3n *in vivo* a partir de los resultados te3ricos. Los caminos de reacci3n nos proveen de informaci3n estructural, es decir, est3tica, en vez de din3mica, y la idea detr3s de este tipo de c3lculos reside en que la velocidad de isomerizaci3n se deriva principalmente como consecuencia de la topolog3a del camino de reacci3n, dicho de otra forma, del campo de fuerzas que acciona la relajaci3n de PSB11. Dos son los factores cr3ticos relacionados con el aumento de la velocidad de isomerizaci3n. El primero es que la coordenada de reacci3n debe ser dominada por el modo de torsi3n *cis-trans*. El segundo es que el perfil energ3tico a lo largo de la coordenada de reacci3n no debe presentar barrera y debe poseer una gran pendiente. Dado que en vacuo el proceso de isomerizaci3n es bimodal (*cf.* **Figure 11**) y que hay una planicie (sombreada) de relativa estabilidad que previene la aceleraci3n eficiente del estado excitado hacia el decaimiento no radiativo, el proceso de isomerizaci3n es menos efectivo. Estudios realizados teniendo en cuenta la cavidad proteica apuntan en este sentido, mostrando adem3s que el efecto energ3tico que el contra3n ejerce sobre la PSB se compensa en cierta forma por la presencia de la propia cavidad.³⁷ De esta forma, los c3lculos te3ricos sobre las propiedades fotof3sicas de la PSB realizados *in vacuo* se pueden correlacionar con los de la propia rodopsina, en vez de con los resultados de PSB en soluci3n, en donde dichos efectos no se contrarrestan y aumenta en consecuencia la diferencia de energ3a del estado excitado respecto al fundamental en el espectro de absorci3n (desplazamiento al azul).

Ciertamente, la conjunci3n de resultados te3ricos y experimentales conduce a una mejora en la compresi3n de los procesos de fotoisomerizaci3n. Muchos otros ejemplos involucrando biomol3culas se pueden encontrar en la literatura, y entre ellos deseamos destacar los estudios realizados sobre los crom3foro de la *Photoactive Yellow Protein* (PYP)³⁸ y de la *Green Fluorescence Protein* (GFP),³⁹ los cuales si bien apuntan hacia objetivos diferentes tambi3n reflejan claramente el gran potencial que las investigaciones qu3mico-cu3nticas ofrecen a la hora de aportar y comple-

mentar informaci3n fotoqu3mica basada en datos experimentales.

5.- FOTOQU3MICA DE LAS BASES DEL ADN Y ARN

La reactividad en los estados electr3nicos excitados de las biomol3culas, consecuencia de la distribuci3n de la energ3a en exceso que les ha sido aportada, puede dar lugar a procesos beneficiosos y productivos, como las fotoisomerizaciones ya mencionadas, o a otros que, al menos hoy en d3a, consideramos perjudiciales. El ejemplo m3s notable lo constituyen los nocivos efectos genot3xicos que la radiaci3n provoca en los crom3foros pertenecientes a las mol3culas de ADN y ARN, especialmente las bases p3ricas y pirim3dicas de los 3cidos nucleicos, en las que los da3os radiobiol3gicos, provocados por radiaciones ionizantes como los rayos X, γ o c3smicos, o fotobiol3gicos, inducidos por radiaciones no ionizantes como la luz ultravioleta, conllevan fen3menos de mutag3nesis y carcinog3nesis.⁴⁰ Es indudable que las mutaciones fotoinducidas han tenido un papel relevante en el desarrollo evolutivo, aunque ahora las consideremos una fuente de problemas. Debido a la complejidad del sistema bioqu3mico, el n3mero de reacciones que puede producirse es muy elevado, dependiendo de la energ3a puesta en juego y del fragmento gen3tico o proteico afectado. Muchos de los procesos tienen lugar a partir de los efectos de una radiaci3n ionizante, que genera cationes o aniones radicales muy reactivos, susceptibles de propiciar reacciones de hidrogenaci3n-deshidrogenaci3n, de hidroxilaci3n-deshidroxilaci3n, o de fragmentaci3n-dimerizaci3n en los mon3meros de las bases nucleicas o en los pares de bases, opuestos o apilados, procesos en los que participan asimismo sustancias end3genas, como las

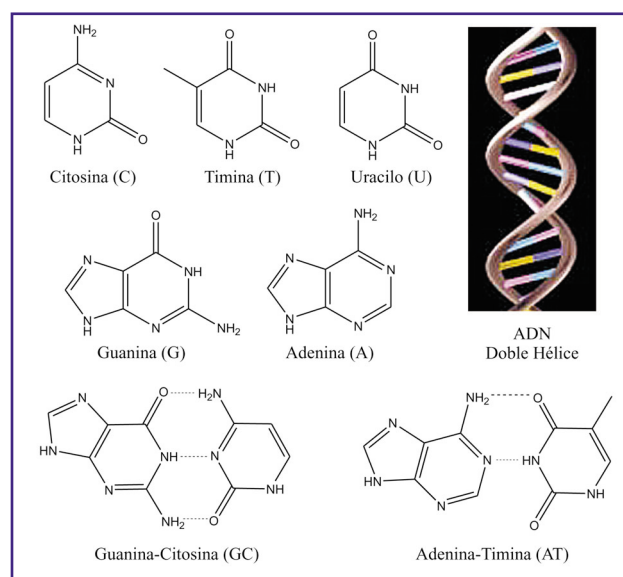


Figura 12. Tanto los mon3meros de las bases p3ricas (A,G) y pirim3dicas (C,T,U) del ADN y ARN como los pares opuestos (pares can3nicos de Watson y Crick, GC y AT) o apilados, as3 como los compuestos anejos (az3cares, prote3nas y agua de solvataci3n) son susceptibles de ser afectados por la radiaci3n e inducir mutaciones. El organismo posee algunos mecanismos protectores.

moléculas de agua circundante, los azúcares, las proteínas o los subproductos del metabolismo aerobio (oxígeno singlete, peróxido de hidrógeno, superóxidos), y exógenas. Si la radiación incidente es de carácter no ionizante, como la radiación ultravioleta, las reacciones tienen lugar asimismo en los sistemas neutros a través de sus estados electrónicos excitados, tanto singlete como triplete. Las reacciones más estudiadas dan lugar a fotoproductos díméricos de las nucleobases ($T \leftrightarrow T$, $C \leftrightarrow C$, etc), los cuales se piensa que propician fenómenos de mutación por sustitución de bases, tanto transiciones (transformaciones de bases púricas-púricas o pirimídicas-pirimídicas, p. ej. del tipo $AT \rightarrow GC$) como transversiones (transformaciones cruzadas, p. ej. $AT \rightarrow CG$).^{41,42}

Nuestra estructura genética no está indefensa frente al ataque de la radiación. Por un lado existen mecanismos de autorreparación enzimática, incluso fotoinducidos, en los cuales sistemas mutados como los dímeros de nucleobases revierten hacia los monómeros. Por otro lado, la propia estructura intrínseca de las nucleobases parece haber sido seleccionada con cuidado para que constituyan sistemas con la mínima respuesta posible a la radiación. Se ha observado que las cinco bases nucleicas poseen un mecanismo ultrarrápido de desactivación que disipa la energía absorbida antes de que se produzcan fotorreacciones indeseables. El proceso, determinado a través de un tiempo de relajación de fluorescencia del orden de los picosegundos ($1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ s}$), ha sido medido tanto en los monómeros aislados como en los consiguientes nucleósidos y nucleótidos. La naturaleza de los estados excitados puestos en juego ha sido recientemente dilucidada en la citosina⁴³ a través de cálculos teóricos con el método *ab initio* CASPT2. La descripción de este proceso puede ejemplificar los numerosos estudios químico-cuánticos que se realizan hoy en día en el campo del daño y reparación biológicos inducidos por la radiación. El

estado excitado protagonista de la acumulación de la energía absorbida es el singlete S_1 de naturaleza $\pi\pi^*$. Al proceso de absorción le sigue uno de relajación de la energía a través de la hipersuperficie de energía potencial (ver **Figura 13**) en busca del camino más rápido y favorable. Si la molécula, como es el caso de la citosina, encuentra un canal de conversión interna hacia el estado fundamental, lo que se denomina una intersección cónica, el proceso de disipación energética (vibracional o hacia las moléculas de solvente circundantes), resulta extremadamente rápido. Para la citosina en fase gas el tiempo de desexcitación ha sido medido como 3.2 ps. Ese es el tiempo que el sistema tarda en alcanzar de nuevo el estado fundamental relajado a través de la intersección cónica $(gs/\pi\pi^*)_{CI}$, que cruza el estado fundamental (gs) con el excitado $\pi\pi^*$. La fracción de energía que no alcanza la intersección cónica ha de relajarse desde el mínimo del estado excitado mediante una desactivación radiativa, es decir, emitiendo luz, fluoresciendo en este caso, un proceso mucho más lento, que ha sido medido como tiempo de vida media de fluorescencia en 40000 ps (comparado con 3.2 ps por el camino no radiativo) y calculado en 33000 ps. sentan a los pares solitarios en el oxígeno y el nitrógeno, respectivamente, como los protagonistas de la reacción fotoquímica no adiabática básica. Una vez descrita la topología de las hipersuperficies mediante la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, el cálculo completo del proceso dinámico requiere el uso de ecuaciones dependientes del tiempo. La determinación precisa de todas estas magnitudes en sistemas de cierto tamaño e importancia empieza a ser un objetivo cada vez más cercano para la química cuántica, la cual se aproxima día a día a la obtención de parámetros cuantitativos y predictivos en sistemas de interés bioquímico.

6.- APLICACIONES MÉDICAS DE LA FOTOQUÍMICA

Los efectos beneficiosos de la luz sobre la salud humana son reconocidos desde antaño. El historiador griego Heródoto (s. VI a.C.) recoge la evidencia de que la ausencia de luz solar perjudica el crecimiento de los huesos, mientras Hipócrates (s. V a.C.), uno de los padres de la medicina, recomienda el uso de la *helioterapia* para tratar diversas enfermedades. En época moderna fue el danés Niels Rydberg Finsen (1860-1904) quien descubrió la forma de aplicar luz filtrada en el tratamiento de enfermedades con efectos cutáneos como el *lupus vulgaris*, una forma de tuberculosis, o la viruela. Finsen publica en 1901 el libro "*Fototerapia*", y recibe en 1903 el Premio Nobel de Medicina y Fisiología. Otras evidencias del efecto de la radiación solar fueron recopiladas a partir de 1920 al analizar la presencia frecuente de osteomalacia y raquitismo en las zonas industriales inglesas, y cómo la irradiación de los enfermos o sus alimentos con luz ultravioleta paliaba dichas enfermedades. Sólo con posterioridad se descubriría la relación de la vitamina D con la incorporación de calcio y fósforo a los huesos y el efecto de la

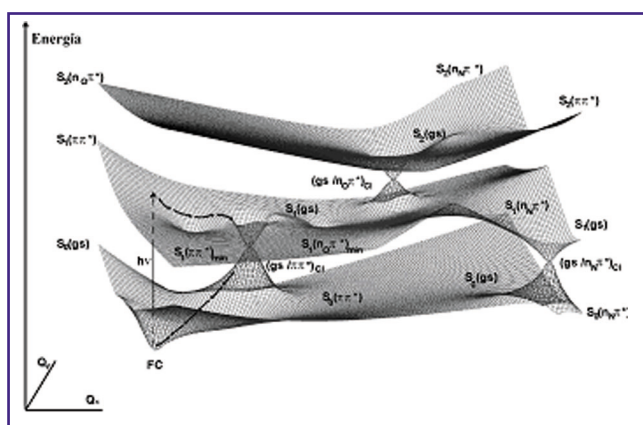


Figura 13. Esquema del mecanismo de relajación no radiativa en la citosina a partir de cálculos químico-cuánticos CASPT2. Desde el estado espectroscópicamente activo $S_1(\pi\pi^*)$ a la geometría de absorción (hv) Franck-Condon (FC) la molécula desactiva su energía por conversión interna con el estado fundamental (S_0) a través de la intersección cónica $(gs/\pi\pi^*)_{CI}$. Reproducido de la Ref. 43 con permiso de la American Chemical Society.

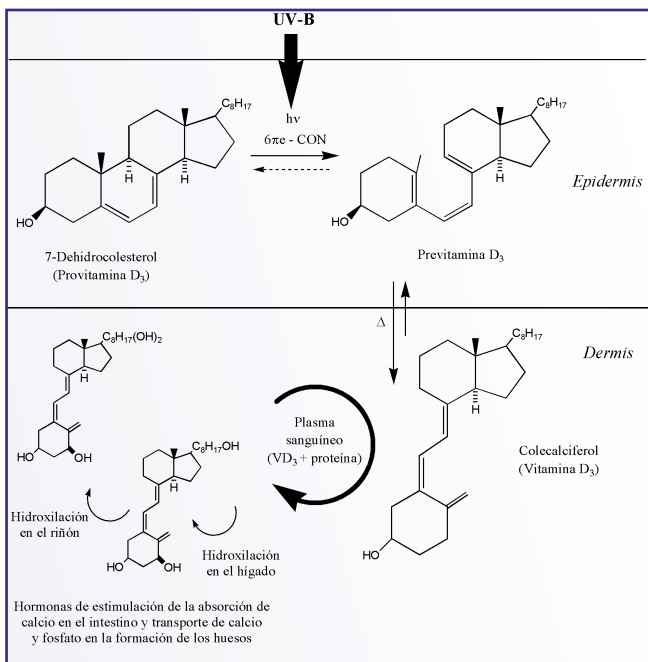


Figura 14. Ciclo fototerapéutico contra el raquitismo inducido por la radiación incidente UV-B e iniciado en la epidermis y la dermis. El ergosterol (provitamina D₂) sufre un fotoproceso similar.⁴⁴

luz sobre las provitaminas D₂ y D₃ (ver **Figura 14**). Otro ejemplo conocido es el del tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal (ictericia). La bilirrubina es un subproducto insoluble de la destrucción de los glóbulos rojos que ha de ser solubilizada en el hígado mediante un proceso catalizado por enzimas. En recién nacidos, especialmente en los prematuros, en los que el desarrollo enzimático está inmaduro, hay una acumulación de bilirrubina y la piel del bebé aparece amarilla, "con ictericia". En 1956 la enfermera J. Ward, del Hospital General de Rochford, en Inglaterra, descubrió que las zonas de la piel de niños con ictericia expuestas a la luz solar perdían su color amarillo, mientras las no expuestas lo conservaban. Hoy en día el tratamiento de la hiperbilirrubinemia con luces blancas o enriquecidas en azul es una terapia frecuente.⁴⁴

Al actuar sobre los tejidos, la radiación luminosa es en realidad absorbida por una molécula, cromóforo, que actúa de iniciador del fotoproceso. Se aplica el término general de *fototerapia* al uso de la luz ultravioleta, visible o infrarroja en el tratamiento de la enfermedad. La mayoría de los cromóforos absorben en el ultravioleta o el visible. La fuente de luz puede ser incoherente (como una lámpara de tungsteno) o coherente (un láser), y el tratamiento clínico puede realizarse con luz aplicada externamente (en enfermedades cutáneas) o irradiando el tejido internamente con fibra óptica. El proceso combina el efecto de la radiación con una molécula que actúa de fotosensibilizador, es decir, que permanece inerte sin absorción de luz de determinada frecuencia y tras la absorción es capaz de producir efectos biológicos. En este caso se habla de *fotoquimioterapia*, la cual requiere, por tanto, la acción de un agente fotoquimioterapéutico reactivo con la luz, el cual puede ser

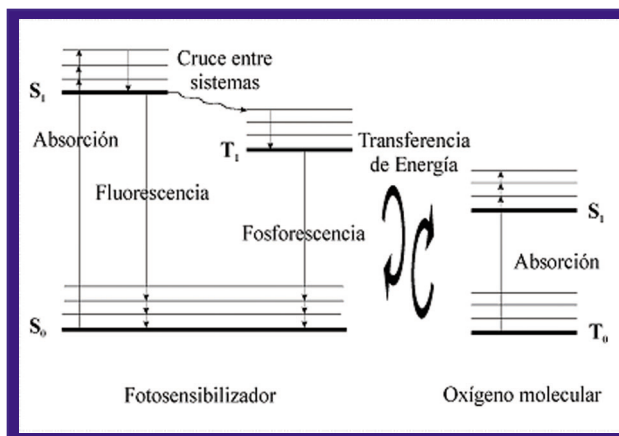


Figura 15. Diagrama fotoquímico de Jablonski en el que se esquematiza el proceso terapéutico fotodinámico (Tipo II) de transferencia de energía desde el estado triplete del fotosensibilizador al oxígeno molecular para formar dióxígeno en su estado singlete, O₂ (S₁).

endógeno o exógeno. El tipo más reciente de tratamiento se denomina *fototerapia dinámica* (PDT), e incorpora, además del fotosensibilizador y la radiación, la presencia de oxígeno molecular. La labor del fotosensibilizador, tras la absorción de luz, es la de activar el O₂ desde su estado fundamental triplete a su forma reactiva singlete, bien por transferencia electrónica a partir de un radical, por abstracción de hidrógeno o ciclación (reacciones Tipo I), como por transferencia de energía reactiva desde el triplete del fotosensibilizador (Tipo II, ver **Figura 15**). El oxígeno molecular en su estado excitado S₁ (1Δ_g⁺) tiene una larga vida de desexcitación en fases condensadas, es un electrófilo tremendamente reactivo y se comporta como agente tóxico contra tejidos o microorganismos, induciendo la muerte de las células escogidas (tumores) por apoptosis o necrosis.

El proceso fototerapéutico completo es muy complejo y se centra en las características básicas del cromóforo. Una vez la luz ha sido absorbida por el estado excitado de la molécula, la energía ha de canalizarse de forma productiva, bien dando lugar a una fotorreacción - por ejemplo una fotoisomerización - o siendo transferida a otra molécula. Entre las particularidades que debe tener un buen fotosensibilizador están las de absorber en las proximidades de la región visible, poseer caminos de reacción y conversión interna favorables hacia estados triplete en los que tienen lugar de forma eficiente muchas de las fotorreacciones o hacia la transferencia energética al oxígeno singlete, poseer afinidad por las lipoproteínas de las células tumorales, ser inocuos en ausencia de luz y ser rápidamente eliminados por el organismo tras el tratamiento. La investigación en el campo ha de hallar moléculas que modulen eficientemente estos aspectos. De especial importancia es la obtención de cromóforos que absorban energía de mayor longitud de onda, lo que permite una mayor penetrabilidad de la radiación y la posibilidad de tratar tumores más internos.

Desde el punto de vista químico-cuántico es posible emplear la teoría y los cálculos computacionales para

estudiar las propiedades estáticas y dinámicas de los procesos fotoquímicos mencionados. En primer lugar pueden analizarse las propiedades de los estados excitados y los procesos que en ellos tienen lugar en cromóforos que han sido propuestos como buenos fotofármacos. Para ello es necesario conocer las energías de excitación y emisión en los estados implicados, sus mecanismos de conversión interna y cruce entre sistemas y las probabilidades de transición, en la búsqueda de las propiedades más favorables. Entre los fotofármacos más conocidos se hallan las furocumarinas, también denominadas psoralenos. La medicina tradicional de la India emplea extractos de la planta *Psoralea corylifolia* seguidos de exposición a la luz solar para el tratamiento del vitíligo, una despigmentación cutánea benigna. El 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y sus derivados han generado un tipo específico de terapia denominada PUVA (Psoraleno-Ultravioleta A) empleada sobre todo en tratamientos contra la psoriasis, una enfermedad cutánea hereditaria relacionada con la respuesta inmune, y el linfoma cutáneo, y cuyos mecanismos de acción se postulan entre la generación de oxígeno (Tipo II) o por fotociclación en mono- y diaductos de los monómeros del ADN (Tipo I). Otras familias de sustancias con potencialidad fototerapéutica derivan de las porfirinas, clorinas y ftalocianinas, como la droga Photofrin®, empleada desde 1995 en la fototerapia del cáncer de esófago. En la actualidad se desarrollan y prueban fotofármacos de segunda generación como las hidroxifenilclorinas (m-THPC) más específicas y de composición menos compleja y se extiende el número de enfermedades tratadas con la fototerapia.

7.- PERSPECTIVAS FUTURAS

Hemos visto cómo, desde un punto de vista molecular, la luz tiene una relación directa con la vida a través del procesamiento y transmisión de energía e información, y cómo los métodos de la química cuántica han alcanzado en los últimos tiempos la madurez suficiente para apoyar, complementar e impulsar las investigaciones en fotobiología. Además de los mencionados, existe todavía un conjunto de fenómenos relacionados con la

interacción luz-materia en los cuáles la conexión entre el proceso biológico y la estructura molecular sólo ahora comienza a ser vislumbrada, como en el caso de los procesos neurofisiológicos y los bioluminiscentes.

En 1976, Popp y col.^{45,46} evidenciaron la existencia de una emisión ultradébil dentro del rango espectral 200-800 nm, intrínseca a todos los seres vivos, acuñada como *emisión biofotónica* y diferenciada de la conocida bioluminiscencia retardada tras irradiación. ¿Cuál es el origen de dicha emisión? Sin que su base molecular sea aún conocida, se especula con que corresponda a un mecanismo de comunicación entre entidades supramoleculares que coordinan o modifican las emisiones en función de sus necesidades fisiológicas o de las alteraciones detectadas, por ejemplo, una enfermedad. Este tipo de respuesta coordinada podría dar lugar a una acción sinérgica entre las distintas partes constituyentes del ser vivo, relacionándose por ello con las respuestas neurológicas, desde las reflejas hasta las cognitivas. Puede especularse que a través de estas relaciones y, entre otras, de la correspondiente correlación neuronal podría llegarse a una racionalización de lo que denominamos conciencia, desde la formación de conceptos abstractos y de entendimiento a la constitución de la memoria o la percepción de nosotros mismos y de otros seres.⁴⁷ Sin duda, largo es el camino a recorrer para dilucidar aspectos tan básicos y que comportan la comprensión del hecho mismo de la Vida y el indiscutible papel jugado por la Luz.

8.- AGRADECIMIENTOS

Los autores quisieran agradecer la contribución de sus colaboradores a lo largo de la pasada década, en particular la de los componentes de los departamentos de Química Teórica y Química Física de las universidades de Lund (Suecia) y Valencia (España), respectivamente. La investigación realizada se halla financiada por el proyecto BQU2001-2926 del MCyT y por la Generalitat Valenciana.

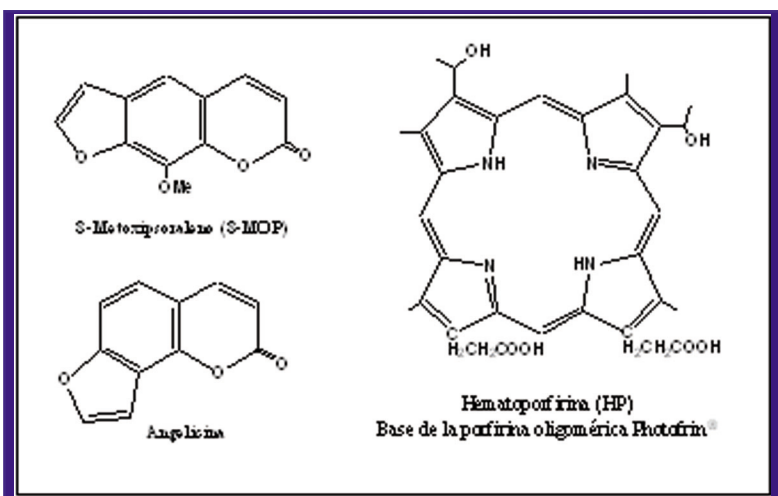


Figura 16. Algunos de los fotofármacos de primera generación más conocidos y empleados.

REFERENCIAS

- 1.- L. S. Bjorn, Ed.; *"Photobiology: The Science of Light and Life"*, Kluwer Academic, Dordrecht, 2002.
- 2.- Según el criterio sugerido en 1930 por la comisión internacional de iluminación CIE (*Commission Internationale de l'Éclairage*), <http://www.cie.co.at/cie>.
- 3.- J. L. McHale, *"Molecular Spectroscopy"*, Prentice Hall, Upper Saddle River, 1999.
- 4.- L. Serrano-Andrés y M. Merchán, *"Spectroscopy: Applications"*, en *"Encyclopedia of Computational Chemistry"*, Eds. P. v. R. Schlegel et al., Wiley, Chichester, 2004.
- 5.- N. J. Turro, *"Modern Molecular Photochemistry"*, University Science Books, Sausalito, 1991.
- 6.- Eds. J. Andrés y J. Bertrán, *"Química Teórica y Computacional"*, Universitat Jaume I, Castellón, (2000).
- 7.- M. Merchán y L. Serrano-Andrés, *"Ab Initio Methods for Excited States"*, en *"Computational Photochemistry"*. Ed. M. Olivucci, Elsevier, Amsterdam, 2004.
- 8.- B. O. Roos, M. P. Fülcher, P.-Å. Malmqvist, L. Serrano-Andrés, K. Pierloot y M. Merchán, en *"Advances in Chemical Physics: New Methods in Computational Quantum Mechanics"*, Eds. I. Prigogine y S. A. Rice, John Wiley and Sons, New York, 1996, pp- 219-331.
- 9.- M. Klessinger y J. Michl, *"Excited States and Photochemistry of Organic Molecules"*, VCH Publishers, New York, 1995.
- 10.- De igual forma que para un espacio tridimensional (F=3), la dimensión F-1 y F-2 son representativas de superficie y línea, en espacios de dimensiones más altas se habla de hipersuperficie y hiperlínea, respectivamente.
- 11.- M. R. Manaa y D. R. Yarkony, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *99*, 5251-5256.
- 12.- M. J. Bearpark, M. A. Robb y H. B. Schlegel, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, *223*, 269-274.
- 13.- M. A. Robb, M. Olivucci y F. Bernardi, *"Photochemistry"*, en *"Encyclopedia of Computational Chemistry"*, Eds. P. v. R. Schleyer et al., Wiley, Chichester, 1998, pp. 2056-2064.
- 14.- L. Serrano-Andrés y M. P. Fülcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 10912-10920.
- 15.- L. Serrano-Andrés y M. P. Fülcher, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, 9323-9330.
- 16.- J. F. Norris y G. v. Brakel, en *"Light Emission by Plants and Bacteria"*, Eds. Govindjee, J. Ames, D. C. Fork, Academic Press, Orlando, 1986, pp.35-56.
- 17.- Whitmarsh, J.; Govindjee, "Photosynthesis", en *"Encyclopedia of Applied Physics"*, VCH, 1995, Vol. 13, pp. 513-532.
- 18.- Govindjee, <http://www.life.uiuc.edu/govindjee>.
- 19.- N. Kamiya y J.-R. Shen, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*, 98-100.
- 20.- P. Jordan, P. Fromme, H. T. Witt, O. Kuklas, W. Saenger y N. Krauss, *Nature*, **2001**, *411*, 909-917.
- 21.- <http://www.rcsb.org/pdb>.
- 22.- P. E. M. Siegbahn y M. Blomberg, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 421-437.
- 23.- J. Hasegawa, Y. Ozeki, K. Ohkawa, M. Hada y H. Nakatsuji, *J. Phys. Chem. B*, **1998**, *102*, 1320-1326.
- 24.- M. Rubio, B. O. Roos, L. Serrano-Andrés y M. Merchán, *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 7202-7209.
- 25.- Ver por ejemplo: <http://www.photobiology.com> y <http://www.photoenergy.org>.
- 26.- V. Molina, M. Merchán y B. O. Roos, *Spectrochim. Acta A*, **1999**, *55*, 433-446.
- 27.- T. Okada, O. P. Ernst, K. Palczewski y K. P. Hofmann, *Trends Biochem. Sci.*, **2001**, *26*, 318-324.
- 28.- C. S. Page, M. Merchán, L. Serrano-Andrés y M. Olivucci, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 9864-9871; *ibid*, 2000, *104*, 8796-8805.
- 29.- M. A. Van der Horst y K. J. Hellingwerf, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 13-20.
- 30.- V. Molina, M. Merchán, B. O. Roos y P.-Å. Malmqvist, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000**, *2*, 2211-2217.
- 31.- Estados zwitteriónicos son aquellos representados por estructuras iónicas en el modelo de enlace de valencia, por ejemplo el estado excitado V del eteno.
- 32.- M. Ben-Nun y T. J. Martínez, *Chem. Phys.*, **2000**, *259*, 237-248.
- 33.- M. Merchán y R. González-Luque, *J. Chem. Phys.*, **1997**, *106*, 1112-1122.
- 34.- L. Serrano-Andrés, R. Lindh, B. O. Roos y M. Merchán, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 9360-9368.
- 35.- R. González-Luque, M. Garavelli, F. Bernardi, M. Merchán, M. A. Robb y M. Olivucci, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, 9379-9384.
- 36.- Q. Zhong, S. Ruhman, M. Ottolenghi, M. Sheves, N. Friedman, G. H. Atkinson y J. K. Delaney, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12828-12829.
- 37.- N. Ferré y M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6868-6869.
- 38.- V. Molina y M. Merchán, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2001**, *98*, 4299-4304.
- 39.- M. E. Martín, F. Negri y M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5452-5464.
- 40.- Ver por ejemplo la acción COST P9, *Radiation Damage in Biological Systems*: <http://www.isa.au.dk/cost/home.html>.
- 41.- Ed. J. Leszczynski, *"Computational Molecular Biology"*, Elsevier, Amsterdam, 1999.
- 42.- Ed. L. A. Eriksson, *"Theoretical Biochemistry. Processes and Properties in Biological Systems"*, Elsevier, Amsterdam, 2001.
- 43.- M. Merchán y L. Serrano-Andrés, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8108-8109.
- 44.- R. Bonnet, *"Chemical Aspects of Photodynamic Therapy"*, Gordon & Bleach, Amsterdam, 2000.
- 45.- K. H. Li y F. A. Popp, *"Dynamics of DNA Excited States"*, in *"Molecular and Biological Physics of Living Systems"*, Ed. K. Mishra, Kluwer, Dordrecht, 1990, pp. 31-52.
- 46.- S. Cohen y F. A. Popp, *J. Photochem. Photobiol. B*, **1997**, *40*, 187-189.
- 47.- F. Crick y C. Koch, *Nature Neuroscience*, **2003**, *6*, 119-126.