

Severo Ochoa, enzimólogo y fundador de la biología molecular

Francisco Javier Rúa Aller¹ y M^a Rosario García Armesto²

¹ Área de Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Biología Molecular. Universidad de León. javier.rua@unileon.es

² Área de Nutrición y Bromatología Departamento de Higiene y Tecnología de Los Alimentos. mrgara@unileon.es

Escribir sobre Severo Ochoa, su enorme y significativa trayectoria científica y los grandes resultados alcanzados en química fisiológica, enzimología y biología molecular, es una labor sencilla y compleja a la vez. De una parte, porque él mismo trazó su autobiografía en 1980 y porque en su centenario se publicaron dos libros de alcance que recogían datos biográficos más personales (Gómez Santos, 2005) o más científicos (Santesmases, 2005). Además, también varios bioquímicos españoles, discípulos directos e indirectos, han reflejado la personalidad e investigación del Premio Nobel, incluyendo sus impresiones personales. La complejidad, por supuesto, radica en el compendio de toda esta información, el espigado de la misma y su presentación en el espacio establecido para este artículo.

Un asturiano de Luarca

Severo Ochoa de Albornoz nació el 24 de septiembre de 1905 en Luarca, un pueblo costero asturiano, que él describió como “una pequeña villa del norte de España en la costa atlántica, en una región lluviosa y verde donde las montañas se deslizan hacia el océano” (Ochoa, 1980). Fue hijo de Severo Ochoa Pérez, un filántropo licenciado en Derecho que mantenía, junto con sus hermanos, varios negocios en Puerto Rico y donde fundó el Auxilio Mutuo Español, un gran centro médico. Su madre era Carmen de Albornoz, procedente de una familia ilustrada levantina. En este ambiente familiar culto, religioso y con suficientes medios económicos creció Severo, el menor de los ocho hijos que tuvo el matrimonio.

Tras la muerte del padre, en 1912, la familia se trasladó a Málaga, una ciudad de clima más templado que permitiría aliviar la bronquitis crónica de doña Carmen. Allí, Ochoa terminaría su infancia y pasaría su primera adolescencia, completando los estudios que había iniciado en el Colegio de los Hermanos Maristas en Gijón, primero en el colegio de los Jesuitas y luego en el Instituto de Enseñanza Media de la capital malacitana. Obtuvo el grado de bachiller en 1921 y forjó su carácter “metódico y disciplinado y su personalidad sencilla, afable y refinada”, como recordaría el profesor Manuel Losada en un entrañable y enjundioso escrito sobre nuestro personaje (Losada, 1994). Según manifiesta en su

autobiografía el propio Severo, en su vocación biológico-médica tuvo mucho que ver el profesor Eduardo García Rodeja, del Instituto malagueño.

Estudios de Medicina en Madrid

Entre 1923 y 1928 Ochoa estudió Medicina en la Universidad de Madrid, residiendo en alguna pensión, en casas unifamiliares y finalmente en la afamada Residencia de Estudiantes hasta 1931, donde coincidió con Federico García Lorca y Salvador Dalí. En ese año se casó con la también asturiana Carmen García Cobián, amiga de sus hermanas y la persona que se convertiría en la razón de su vida y en su apoyo continuo ante los desalientos de la labor investigadora (**Figura 1**).

A pesar de su ilusión por los estudios en la Facultad de San Carlos de Madrid, recibió una frustración nada más llegar, al comprobar que Santiago Ramón y Cajal, el sabio español de quien tenía grandes esperanzas de recibir sus clases, se había jubilado justo el mismo año del ingreso de Ochoa en la universidad. Por aquel tiempo, nuestro personaje ya había leído a Cajal, especialmente la versión revisada de su discurso de ingreso en la Academia de Ciencias de 1897, *Reglas y consejos sobre investigación científica: los tónicos de la voluntad*. Como compañero de Facultad, tuvo Ochoa, hasta el tercer curso a Pedro Arrupe, que llegó a ser general de los Jesuitas, y en segundo curso recibió las clases de Fisiología de Juan Negrín, un joven profesor formado en las universidades alemanas de Kiel y Leipzig y doctorado en esta última en 1912 en un trabajo dirigido por Theodor von Brücke, con quien había estudiado las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso simpático.

En octubre de 1925, al comenzar el tercer año de licenciatura, Ochoa junto con sus compañeros García Valdecasas (inseparable desde sus estudios de bachiller en Málaga) y Pérez Cirera fueron citados por Negrín para trabajar en su laboratorio de la Junta para la Ampliación de Estudios (JAE), en la Residencia de Estudiantes de Madrid. El tema de su investigación se refería a la creatina y sus funciones en la contracción muscular, para la que Ochoa elaboró un método de extracción y análisis que consiguió publicar, junto a Valdecasas, en la prestigiosa revista *Journal of Biological Chemistry*, de la que llegaría a ser años más tarde miembro del equipo editorial y presidente de la *American Society of Biological Chemists* (ASBC).

Se licenció en Medicina en 1928, con un expediente brillante y solo dos suspensos. Ese mismo año colaboró con el profesor José Hernández Guerra en la redacción del texto *Elementos de Bioquímica*, un breve manual de prácticas de fisiología, que alcanzó varias ediciones. En 1930 trabajó en el Laboratorio de la Residencia, junto con su buen amigo Francisco Grande Covián, sobre la función de las glándulas suprarrenales en la contracción muscular.

Ocupó los cargos académicos e investigadores de profesor auxiliar de Fisiología (1931), Ayudante de Universidad (1932) y jefe de la Sección de Fisiología en el Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas, en la Ciudad Universitaria

de Madrid (1935), cargo que le ofreció el prestigioso doctor Carlos Jiménez Díaz, fundador de dicho Instituto. Durante esos años realizó su tesis doctoral sobre la glucólisis en el músculo cardíaco, titulada *Los fenómenos químicos y energéticos de la contracción muscular en la insuficiencia adrenal experimental*, la cual defendió en 1934.



Figura 1. Severo Ochoa encontró en Carmen García Cobián un apoyo continuo en su vida y en su labor investigadora. (Fotografía cedida por la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular [SEBBM]. Copyright SEBBM).

Tras fracasar en la oposición a la Cátedra de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela, a la que se había presentado contra su voluntad (aconsejado por Negrín) y con el inminente comienzo de la Guerra Civil, Ochoa, junto a su esposa Carmen, abandona definitivamente España, con la firme convicción de convertirse en un gran científico.

Formación en Europa

La carrera investigadora de Ochoa en el extranjero se inició tempranamente, durante sus años de estudiante en medicina, con una estancia de tres meses en el laboratorio del profesor Noël Paton, de la Universidad de Glasgow, que sufragó él mismo o su familia. Paton, *Regius Chair Professor of Physiology* en dicha universidad escocesa, era un especialista en fisiología química del músculo y mantenía que la creatina se formaba a través de la guanidina; sin embargo, Ochoa durante su estancia no encontró ningún incremento de creatina tras inyectar guanidina en músculo de rana. Aun así, Paton presentó estos resultados ante la *Royal Society of London* y fueron publicados en las Series B de los *Proceedings* de dicha Sociedad.

El científico que más influyó, sin duda, en la carrera investigadora de Ochoa fue el alemán Otto Meyerhof, en cuyos laboratorios permaneció durante dos períodos diferentes. El primero se inició en otoño de 1929, tras haber asistido al XIII Congreso Internacional de Fisiología (Boston, 19 al 24 de agosto), donde

adquirió conocimientos novedosos sobre la contracción muscular y las moléculas implicadas en la misma. En el laboratorio que Meyerhof ocupaba en el *Kaiser Wilhelm Institut* de Berlín, Ochoa permaneció hasta 1930 y se le asignaron experimentos para comprobar la existencia de una fuente de energía diferente al glucógeno que permitiera la contracción en el músculo de rana. Otto Meyerhof era experto en la química y energética de la contracción muscular, trabajos por los que había recibido, junto al británico Archibald Vivian Hill el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1922.

Después de residir en el Instituto Nacional de Investigaciones Médicas de Londres, entre 1932 y 1933, la segunda etapa con Meyerhof, de una duración de dos años, tuvo lugar tras la salida de España en 1936. Por entonces, los intereses del fisiólogo alemán se habían desplazado del músculo entero a extractos de músculos o de levadura, así como a enzimas purificadas que catalizaban reacciones del metabolismo glicosídico (glucólisis y fermentación). El aprendizaje de los métodos bioquímicos del laboratorio de Meyerhof le llevaría a Ochoa a convertir el estudio de las enzimas en el tema preferente de sus investigaciones. Primero en Berlín y luego en Heidelberg, Ochoa estudió la acción de la coenzima piridín-nucleótido, conocida entonces como coenzima y después, de forma abreviada, como DPN y NAD.

Meyerhof, por su origen judío, tuvo que abandonar Alemania una vez que el Partido Nazi se había impuesto en el gobierno del país, si bien consiguió una beca para Ochoa en 1937 para que pudiera trabajar en el *Marine Biological Laboratory* de Plymouth, en la costa sur de Inglaterra, donde estudió la producción de ATP y la disminución de NAD en músculos de langostas (invertebrados). En esta etapa resultó muy beneficiosa la ayuda de su esposa Carmen quien, si bien no tenía ninguna experiencia, trabajó en el laboratorio junto a su marido.

Un año después, Ochoa se trasladó con una beca Nuffiel al laboratorio que dirigía Rudolf A. Peters en la Universidad de Oxford, donde residió hasta 1941 y realizó una fructífera labor, investigando sobre las funciones del pirofosfato de tiamina (vitamina B₁) en el metabolismo del piruvato, para lo cual empleó preparaciones de cerebro e hígado de paloma. Quizás su contribución más importante en este período fue la demostración de que la oxidación del piruvato está relacionada con la formación de enlaces ricos en energía, algo que también señalaron, casi simultáneamente, los investigadores Kackar en Dinamarca y Bolitzer en la Unión Soviética. De esta manera, Ochoa entraba en contacto con el proceso de la fosforilación oxidativa, un tema que sería preferente en sus investigaciones hasta que dio el paso hacia el estudio de los ácidos nucleicos.

Investigación independiente en la Universidad de Nueva York

Cuando Inglaterra entró en el conflicto de la Segunda Guerra Mundial, Ochoa decidió marchar a América y, desde la Ciudad de México, negociar su entrada en los Estados Unidos, gracias a una ayuda de la Fundación Rockefeller y al apoyo de Carl Cori de la *Washington University* en St. Louis (Missouri).

En el laboratorio de Carl y Gerty Cori, si bien no logró resultados brillantes, aprendió y perfeccionó diversas técnicas de aislamiento, purificación y caracterización de enzimas, que le servirían para sus estudios posteriores, al tiempo que ponía de manifiesto la presencia de pirofosfato inorgánico en extractos de hígado de rata.

A partir de 1942, Ochoa emprendió una carrera de investigación independiente en la Universidad de Nueva York, primero en el Departamento de Medicina y posteriormente en los de Farmacología y Bioquímica, ocupando la jefatura de ambos en 1946 y 1954, respectivamente. Desde su llegada, participó en la creación del *Enzyme Club* de Nueva York, un grupo de 20-30 científicos que se reunían de manera informal una vez al mes, durante el año académico y, tras un protocolo de cóctel y cena, escuchaban la charla de un conferenciante invitado, el cual trataba sobre temas recientes de enzimología y otras áreas de la biología. En 1948 figuró en el cuarto lugar, junto al estadounidense David Green, en la lista de la Fundación Rockefeller que agrupaba a los diez mejores bioquímicos que trabajaban en Estados Unidos, algo que resultaría esencial para que Ochoa fuera nombrado miembro de consejos científicos y asesores de la mayoría de las agencias públicas y privadas estadounidenses, entre ellas los *National Institutes of Health*.

La investigación que desarrolló hasta finales de los años 1950 estuvo dirigida hacia diferentes enzimas del metabolismo energético de hidratos de carbono y de ácidos grasos, entre ellas las que intervenían en el ciclo de Krebs (o de los ácidos tricarbóxicos) y en el mecanismo de la fosforilación oxidativa.

Para estos estudios, Ochoa tuvo en cuenta los trabajos de Krebs y Lipmann (antiguos compañeros suyos en los laboratorios alemanes de Meyerhof y que, por su condición de judíos, habían emigrado a Inglaterra y Estados Unidos). Ambos, en 1937, habían propuesto varias de las reacciones clave de la bioenergética del fosfato y de la ruta de degradación del ácido láctico a dióxido de carbono e hidrógeno asociado al piridín-nucleótido, por lo que ambos fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1953.

Partiendo de esta base y contando con un amplio y destacado grupo de colaboradores, entre ellos Arthur Kornberg (su primer discípulo), purificaron y caracterizaron entre 1945 y 1955 varias de las enzimas del ciclo de Krebs: citrato sintasa (denominada durante mucho tiempo la “enzima condensante de Ochoa”), isocitrato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa, succinato tioquinasa, enzima málica, la enzima de la descarboxilación oxidativa del piruvato y las enzimas del metabolismo del propionato. También estudiaron el papel del complejo vitamínico B en estos ciclos y la reducción fotoquímica con agua de la coenzima NADP en el proceso fotosintético.

La fosforilación oxidativa, término que había acuñado en 1940 en una de sus publicaciones en la prestigiosa revista *Nature*, fue su “problema favorito”, como alguien lo denominó y se refería al proceso de síntesis de ATP (la moneda energética universal), acoplado a la respiración aeróbica. En su trabajo en Nueva

York y empleando homogenados de corazón porcino logró mostrar que por cada átomo de oxígeno consumido en la oxidación de piruvato, se sintetizaban tres enlaces ricos en energía. Este importante hallazgo fue confirmado más tarde por Lehninger y otros investigadores, por cuanto el tema era objeto de interés e intensa competición por muchos de los más prestigiosos laboratorios bioquímicos del momento (entre ellos los de David Green, Paul Boyer y Albert Lehninger). Por ello, Arthur Kornberg lo llegó a denominar la búsqueda del “santo grial” de la bioquímica.

Por la consideración de los trabajos en esta época, en los campos de farmacología y bioquímica Ochoa recibió la Medalla Brewberg, en 1951.

El descubrimiento de la polinucleótido fosforilasa

A pesar de todas las investigaciones enzimológicas anteriores, la imagen pública que se asocia al trabajo científico de Ochoa es la de la síntesis *in vitro* del ácido ribonucleico (ARN) y el posterior desciframiento del código genético.

El primero de los hechos está relacionado con el descubrimiento de la enzima polinucleótido fosforilasa, en el que tuvo un papel muy destacado la investigadora francesa de origen ruso, Marianne Grunberg-Manago, becaria en el laboratorio de Ochoa desde 1953. Como sucede algunas veces dentro del trabajo experimental, la casualidad tuvo mucho que ver en este hallazgo. En realidad, Ochoa, continuamente preocupado con encontrar una explicación para el mecanismo de generación de ATP durante la fosforilación oxidativa, buscaba un intermediario rico en energía, que al igual que ocurre con la fosforilación en el sustrato durante la glucólisis, cediera el fosfato rico en energía al ADP y así se formara ATP. Para poder comprobar su hipótesis, Ochoa puso a trabajar a Grunberg-Manago con un organismo sencillo, como era la bacteria *Azotobacter vinelandii*, caracterizada por mostrar una respiración aeróbica muy activa. El sistema de ensayo consistía en incubar ATP con un extracto de la bacteria y fosfato marcado. Según la hipótesis de partida, el ATP fosforilaría al supuesto intermediario, que a su vez cambiaría su fosfato energético con el fosfato marcado y este producto fosforilaría al ADP para dar ATP marcado.

Lo que ocurrió fue que Grunberg-Manago obtuvo un producto de alto peso molecular que se movía muy lentamente en cromatografía en papel y que se formaba no sólo con ADP, sino con otros nucleósidos difosfato. Por tanto, en el extracto bacteriano debería existir una enzima que convertía los nucleósidos difosfato en una molécula de gran tamaño que no tenía nada que ver con la fosforilación oxidativa. Tras el análisis realizado con otros grupos de Nueva York, se comprobó que la macromolécula tenía una estructura de ácido ribonucleico y que, usando mezclas de nucleósidos difosfato, se podía obtener ARN con las cuatro bases características de este ácido. La enzima se llamó polinucleótido fosforilasa (PNPasa), ya que fabricaba ARN *in vitro* a partir de nucleósidos difosfato, con liberación de ortofosfato, sin necesidad de emplear una hebra de ácido nucleico como molde.

En la primavera de 1955, en el transcurso del Congreso de la Federación de Sociedades de Biología Experimental de los Estados Unidos, celebrado en San Francisco (California), Grunberg-Manago y Ochoa hicieron público por primera vez su trabajo sobre la obtención de polinucleótidos *in vitro*. Unos meses más tarde, también presentaron sus resultados en el Congreso Internacional de Bioquímica, en Bruselas. Ambos científicos publicaron, ese mismo año de 1955, sendos artículos sobre el tema en dos revistas de gran prestigio: *Journal of the American Chemical Society* y *Science*. El título del artículo para esta última fue *Enzymatic synthesis of nucleic acid like polynucleotides*.

Cuatro años más tarde, Ochoa recibía el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por esta síntesis, si bien la Fundación Nobel no consideró suficiente la contribución de Grunberg-Manago para hacerla compartir el galardón, cuya concesión menciona explícitamente que se atribuye *for the discovery of the mechanisms in the biological synthesis of ribonucleic acid*. Quizás la Academia sueca premió más el conjunto de los trabajos de Ochoa que solo el relacionado con el papel de la enzima PNPasa en la síntesis de ARN. Compartió el galardón con su primer discípulo Arthur Kornberg, que había descubierto en 1956 en la bacteria *Escherichia coli* la enzima ADN polimerasa que, con el requerimiento de un molde de ácido desoxirribonucleico (ADN), sintetizaba este ácido a partir de nucleósidos trifosfato, con liberación de pirofosfato. El Premio Nobel de Severo Ochoa no debe considerarse como el otorgado a un español, ya que tres años antes, tanto él como su mujer habían obtenido la ciudadanía americana y con Estados Unidos no existía por entonces un tratado de doble nacionalidad. Eso sí, fue un galardón concedido a un científico norteamericano de origen español.

En 1956, pese a que Ochoa le ofreció un trabajo en su laboratorio, Grunberg-Manago, que estaba esperando su primer hijo, decidió regresar a París, para reunirse con su esposo Armand Manago. Fue nombrada jefa de un grupo de investigación de bioquímica en el *Institut de Biologie Physico-Chimique* (IBPC), donde continuó estudiando la enzima PNPasa. Empezó una carrera profesional extensa y brillante, con estudios concernientes al código genético y al mecanismo de biosíntesis de proteínas. Por sus valiosas contribuciones recibió numerosos premios y llegó a ser una experta muy respetada en su tiempo. Falleció en enero de 2013.

Investigación tras el Premio Nobel: el desciframiento del código genético y la síntesis de proteínas

Inicialmente, se pensó que la PNPasa también podría ser la enzima principal de la síntesis de ARN *in vivo*, pero el hecho de que no requiriera un molde era preocupante, al igual que la aparente ausencia de la enzima en las células eucariotas. Finalmente, en 1961, se comprobó que la síntesis de ARN *in vivo* correspondía a otra enzima, la ARN polimerasa, mientras que la PNPasa participaba en la degradación de los ARN mensajeros bacterianos. Sin embargo, la enzima resultó de gran utilidad para la formación de polinucleótidos sintéticos que se

tradujeron en péptidos de distinto tamaño, lo que también contribuyó a establecer el código genético, que relaciona el mensaje escrito en forma de tripletes de nucleótidos de los ácidos nucleicos con el lenguaje aminoacídico de las proteínas.

El desciframiento de este código, junto con el descubrimiento de la estructura de doble hélice y los mecanismos de replicación del ADN, fueron los hitos sobre los que se cimentó el desarrollo de la biología molecular, en la cual Severo Ochoa tuvo mucho que ver y por ello se le considera un pionero de esta disciplina científica.

Brevemente, podemos indicar que la carrera por la elucidación del código genético se inició cuando los investigadores Marshall Nirenberg y Heinrich Matthaei, del *National Institute of Health* en Bethesda (Maryland) presentaron, en un congreso internacional de bioquímica celebrado en Moscú en 1961, los primeros datos de polirribonucleótidos que se podían obtener en el laboratorio con un mismo tipo de nucleósido difosfato, empleando la PNPasa. Así, por ejemplo, los UDP se polimerizaban en poliU, el cual se traducía en un polipéptido que solo contenía el aminoácido fenilalanina (Phe). De esta forma, la palabra del código genético para Phe era una secuencia específica de tres residuos de UMP. De la misma forma CMP codificaba sólo para prolina y AMP para lisina. El establecimiento de las palabras del código para los otros 17 aminoácidos fue más complicado y, así, se realizaron diferentes tipos de experimentos: primero con polímeros de secuencia aleatoria con los que se pudo establecer la composición de nucleótidos, posteriormente con la síntesis de polirribonucleótidos de secuencia regular repetida, por el grupo de Gobind Khorana, y en 1964, Philip Leder y Marshall Nirenberg emplearon trinucleótidos sintéticos que podían unirse a ribosomas y especificaban la unión de los ARN de transferencia (ARNt) específicos. Por medio de estos abordajes y con el uso de diferentes técnicas se llegó a descifrar el código.

Al mismo tiempo y empleando combinaciones de nucleótidos que daban lugar a diferentes tipos de polímeros sintéticos, el grupo de Ochoa contribuyó también a proporcionar más pistas sobre el código genético. Los resultados de ambos grupos se sucedieron rápidamente y fueron publicados en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*, de las más prestigiosas de Estados Unidos y de cuya academia, Ochoa ya era miembro. En 1965 se llegó a esclarecer la información de tan importante código, establecida en forma de 64 tripletes (codones) de bases, algunos “sin sentido” (que no codifican aminoácido alguno) y otros “con sentido” (que codifican un aminoácido particular).

En 1968, Nirenberg, Khorana y Holley recibieron el Premio Nobel, *por su interpretación del código genético y su función en la síntesis de las proteínas*. Según diversos autores, este Nobel pudo haber sido compartido también por Ochoa, ya que se no se podrían haber alcanzado estos resultados, sin la utilización de la enzima descubierta por Grunberg-Manago y Severo Ochoa. Este último afirmaba al respecto: *Puede considerarse que la polinucleótido fosforilasa ha sido la Piedra Rosetta del código genético* (Ochoa, 1980). En cualquier caso, por sus

contribuciones, puede ser considerado como uno de los más destacados fundadores de la biología molecular.

Posteriormente, el grupo de Ochoa pasó de utilizar polímeros sintéticos a ARN naturales, realizando sus ensayos de síntesis de proteínas con ARN de bacteriófagos, como el MS2 (**Figura 2**). En dichos trabajos (realizados en su grupo por Eladio Viñuela como primer autor y por Margarita Salas) se descubrió que todas las proteínas tienen como aminoácido iniciador la formilmetionina. Años después, el grupo empezó a estudiar el complejo de iniciación de la síntesis de proteínas mediante el análisis de los factores implicados en dicha iniciación; un trabajo en el que también destacó la bioquímica Margarita Salas y posteriormente otros investigadores españoles como José Manuel Sierra, César Nombela y César de Haro, quien estudió la síntesis de proteínas en un sistema óptimo para ello, como eran los reticulocitos.

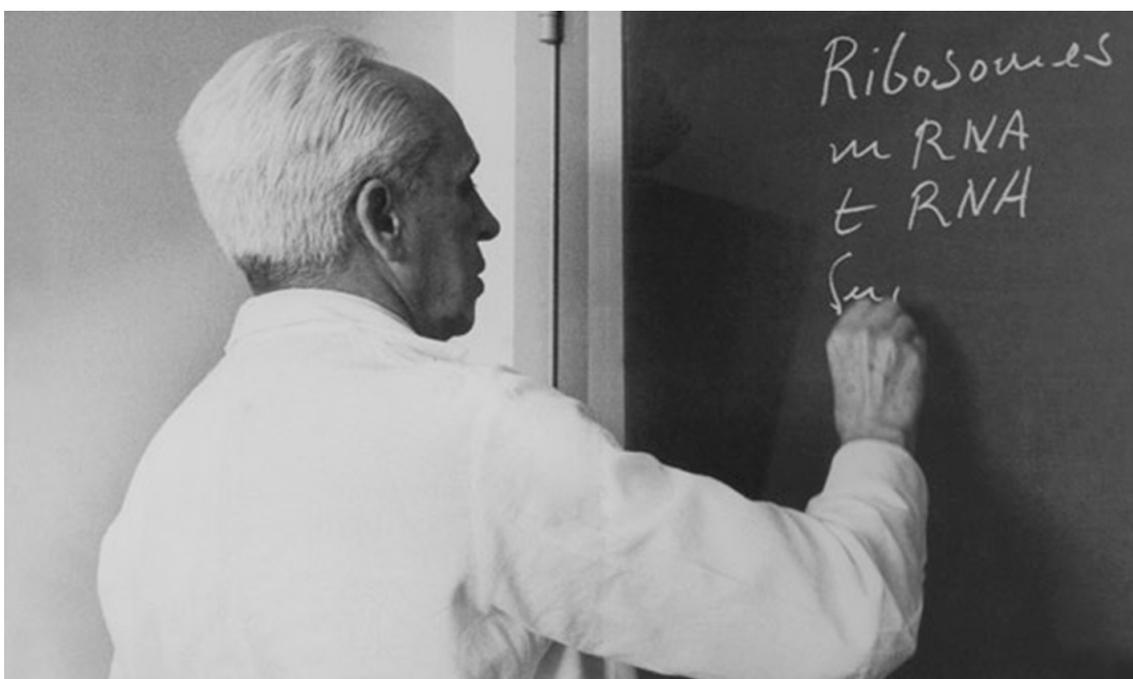


Figura 2. Tras la recepción del Premio Nobel, Severo Ochoa y su grupo realizaron estudios sobre la síntesis de proteínas. (Fotografía depositada en la Fundación Carmen y Severo Ochoa).

El apoyo a la bioquímica española

La recepción del Premio Nobel de Ochoa en 1959 había tenido un gran eco en España, al ser difundida de forma extensa por la prensa nacional del momento. Se obviaba la circunstancia de que Ochoa era un ciudadano estadounidense y no español y se proyectaba su imagen como un insigne científico patrio, enumerando los éxitos de su carrera investigadora. Además, a principios de la década de 1960, existía en nuestro país un grupo de científicos suficientemente preparados (surgidos mayoritariamente del Centro de Investigaciones Biológicas, CIB,

inaugurado en 1958), dispuestos a establecerse en el país y crear nuevos grupos de investigación en diversas áreas de la experimentación biológica y biomédica (bioquímicos, biólogos moleculares y celulares y microbiólogos). Varios acudieron a Severo Ochoa, considerando que el prestigio y el reconocimiento científico adquirido por el Nobel podría abrir las puertas a la consecución de apoyo público para la investigación biomédica en España.

La respuesta de Ochoa fue positiva desde el primer momento y, si bien su laboratorio se encontraba en la cima de su producción científica, desarrollando diversos temas de biología molecular, no dudó en dedicar parte de su tiempo y esfuerzo para ayudar a que España alcanzara, algún día, el nivel científico de los países europeos más avanzados. Así, ejerció una influencia directa sobre los científicos españoles que acogió y formó en su laboratorio de Estados Unidos, los cuales, al volver a España, crearon importantes escuelas de investigadores y éstos, a su vez, fueron maestros de nuevos científicos.

Las visitas científicas de Ochoa a España (que cada vez serían más frecuentes e intensas) se iniciaron en 1961, con la celebración en Santander de la I Reunión de Bioquímica, donde hubo presentaciones orales de los científicos pioneros. Como recuerdo gráfico queda la famosa imagen “fotografía de la escalera” de los asistentes (**Figura 3**). En 1963 acudió también a Santiago de Compostela para el I Congreso Nacional, donde se fundó la Sociedad Española de Bioquímica (SEB), gracias sobre todo al impulso de Alberto Sols, bioquímico formado en el laboratorio de los Cori. Ochoa pronunció la conferencia titulada *El metabolismo propiónico*. La influencia de Ochoa también se manifestó en la invitación, por parte de la FEBS, para que España organizara su VI Congreso, el cual tuvo lugar en Madrid del 7 al 10 de abril de 1969, y al que asistieron diez premios Nobel. Esta celebración, presidida por él, tuvo un fuerte impacto en la ciencia española y a la misma asistieron unos dos mil participantes.

Otra labor impulsora de la bioquímica española por parte de Ochoa fue la consecución del Centro de Biología Molecular (CBM) Severo Ochoa (CBMSO) inaugurado en 1975 y que estuvo totalmente operativo en septiembre de 1977, constituyendo un centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y de la Universidad Autónoma de Madrid. En él se preparó un laboratorio para el Premio Nobel, donde pasaba largas temporadas, hasta que, a finales de 1985, al cumplir 80 años, se incorporó plenamente al mismo, siendo nombrado director honorario hasta su muerte en 1993. Su presencia fue siempre muy activa, formando a sus integrantes en los seminarios y aconsejando al órgano directivo sobre su funcionamiento.

Mantuvo su presencia pública en numerosas declaraciones y artículos en la prensa, en los que subrayaba la necesidad de dotar de mayores recursos a las ciencias experimentales y, especialmente a los centros dedicados a la biología. Perteneció, además, a comités nacionales en los que se decidían repartos de subvenciones, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (del Ministerio de

Sanidad) y la Fundación Ramón Areces, que el creador del Corte Inglés dotó con su propio nombre para ayudar a la investigación. Impulsó y presidió los jurados de varios premios de investigación: Príncipe de Asturias, Rey Jaime I y Severo Ochoa de la Fundación Ferrer, entre otros, con el propósito de distinguir y resaltar el grado de excelencia investigadora alcanzado por algunos de los miembros de nuestra comunidad científica.



Reunión preparatoria de la Sociedad Española de Bioquímica. Santander, 1961.

Figura 3. Primera reunión de bioquímicos españoles celebrada en Santander, en julio de 1961, bajo el auspicio de Severo Ochoa. (Fotografía cedida por la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular [SEBBM]. Copyright SEBBM).

Homenajes, reconocimientos y años finales

Además de la inauguración del CBMSO, en 1975, por los entonces Príncipes de España, don Juan Carlos y doña Sofía, Ochoa recibió otros homenajes por su 70 cumpleaños. Así, los propios príncipes le hicieron entrega de tres volúmenes que recogían toda su obra científica, fruto de una idea de Alberto Sols, que contó con la colaboración de Federico Mayor y Carlos Asensio: *Trabajos Reunidos de Severo Ochoa (1928-1975)*. Más adelante, la Fundación Colegio Libre de Eméritos editaría un cuarto volumen *Trabajos Reunidos de Severo Ochoa (1975-1986)*, y *Severo Ochoa en imágenes*, que recibió de manos del ministro de Educación y Ciencia en una exposición-homenaje organizada en 1989 en el Museo Español de Arte Contemporáneo.

En septiembre de 1975 se celebró también, durante cuatro días, un simposio sobre *Enzymatic mechanisms in biosynthesis and cell function*, en Barce-

lona y Madrid, con el que sus discípulos, colaboradores y amigos le tributaban un homenaje de admiración y afecto. Asistieron diez premios Nobel: Bloch, Cori, Chain, Khorana, Kornberg, Krebs, Leloir, Lipmann, Lynen y Theorell y, además, Salvador Dalí le regaló un cuadro conmemorativo que fue portada del libro *Reflections on biochemistry*, que los participantes del simposio dedicaron a Ochoa.

En 1980, Ochoa accedió a que su legado científico pasase a constituir un Museo en Valencia bajo la dirección de su distinguido discípulo Santiago Grisolia y su mujer Frances Thompson. Algunos de sus artículos periodísticos, así como su autobiografía y trabajos traducidos fueron editados por primera vez en 1989 por su biógrafo y amigo Marino Gómez-Santos con el título *Escritor*. Con motivo del trigésimo aniversario de la concesión del Nobel a Ochoa, un grupo de amigos celebró en 1990 un simposio en su honor, publicándose las contribuciones en el libro *Nuestros Orígenes: El Universo, La Vida, El Hombre*. Dos años más tarde, Santiago Grisolia editó el libro *En el umbral del tercer milenio*, donde Ochoa incluyó una de sus últimas frases: *La mente humana siempre busca el origen del Universo*, el inicio y el final de todos los seres vivos.

En 5 de mayo de 1986 se produjo la muerte de su mujer, Carmen, la cual le sumió en una gran depresión. Se truncaba así una relación admirable de más de 50 años, en la que Carmen le había dado sentido a su vida. A partir de entonces, decidió no volver a publicar ningún trabajo científico más, con lo que puso totalmente fin a su brillante carrera investigadora de 58 años, dedicándose sólo a dar conferencias, a atender a los medios de comunicación y a tratar con los estudiantes del CBM de Madrid (**Figura 4**).

En junio de 1993, Ochoa presentó en Madrid su biografía titulada *La emoción de descubrir*, escrita por el periodista Marino Gómez-Santos y en noviembre de ese mismo año murió en la capital de España, a la edad de 88 años, a consecuencia de una neumonía. Sus restos, junto con los de su esposa, descansan en el cementerio de Lueca (Asturias).

A su muerte, y cumpliéndose su testamento, se creó la Fundación Carmen y Severo Ochoa, encargada de premiar cada año a científicos españoles dedicados a las ciencias biológicas y biomédicas. También el CBM recuerda a Ochoa anualmente en sus lecciones conmemorativas que, en muchas ocasiones, han sido impartidas por científicos discípulos suyos.

Entre los reconocimientos no indicados en otras partes de este texto, figuran los siguientes: Presidente de la Unión Internacional de Bioquímicos (IUB) (1961-1968); Medalla Gallatin de la Universidad de Nueva York (1970); Presidente del Patronato del Instituto de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid (1971); Miembro de la Academia Nacional de Estados Unidos (1957), de la de Ciencias de la URSS (1966), y de la Pontificia de Ciencias (1974). Además, a lo largo de su vida, Ochoa recibió una treintena de doctorados *honoris causa* de diversas universidades, entre las que podemos citar las siguientes: Salamanca (1961), Manila (1963), Granada y Oviedo (1967), Buenos Aires (1968), Valencia y

Autónoma de Madrid (1985). La última, *in memoriam*, fue en 1993 por la de Las Palmas de Gran Canaria.



Figura 4. Severo Ochoa mantuvo una presencia pública en congresos, declaraciones y artículos de prensa hasta una edad avanzada. (Fotografía cedida por la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular [SEBBM]. Copyright SEBBM).

Como también demostró en sus escritos científicos y no científicos, en inglés y en español, Ochoa, además de un gran hombre de ciencia, fue un excelente escritor, sobrio, elegante y preciso, por lo que la Sociedad Española de Médicos Escritores lo acogió como miembro de honor. También ha gozado en España de fama y reconocimientos públicos y su nombre figura en centros de sanidad y enseñanza, así como en calles de distintas ciudades españolas.

Referencias

- Alfonseca, M. 1998. *Grandes científicos de la humanidad*. Ed. Espasa-Calpe, Madrid, pp. 157–158.
- Ávila, J. 2005. Severo Ochoa, biólogo molecular. *SEBBM*, 146: 5–6.
- de Haro, C. 2005. Severo Ochoa, su compromiso con el desarrollo de la bioquímica y biología molecular en España. *SEBBM*, 146: 12–15.
- Fernández, T. y Tamaro, E. 2004. Biografía de Severo Ochoa. En *Biografías y Vidas*. La enciclopedia biográfica en línea [Internet], Barcelona. Disponible en: <https://www.biografiasyvidas.com/biografia/o/ochoa.htm>
- Gancedo, C. 2005. La contribución de un enzimólogo a la biología molecular. *SEBBM*, 146: 7–10

- Gancedo, C. 2011. Semblanza de Alberto Sols, maestro de bioquímicos españoles. *SEBBM*, 170: 28–33.
- García García, E. 2004. “Severo Ochoa: otros exilios”. *Ábaco: revista de cultura y ciencias sociales*, N.º 42, Disponible en Web: <https://www.raco.cat/index.php/Anales-Medicina/article/view/103471>. Consultado el 4 de diciembre de 2023.
- García Mena, J. 2006. Polinucleótido fosforilasa: una joya de las ribonucleasas. *Cinvestav*, Oct-Dic: 49–57
- García Olmedo, F. 2006. Ochoa, por fin en serio. *Revista de Libros*. Domingo, 1 de enero, pp. 1–4.
- Gómez-Santos, M. 2005. *Severo Ochoa y España*. Editorial Trotta, Madrid.
- Kornberg, A., Horecker, B.L., Cornudella, L. y Oró, J. (eds.). 1976. *Reflections on biochemistry: in Honour of Severo Ochoa*. Pergamon Press, New York.
- Losada Villasante, M. 1994. *Ochoa. Hombre de ciencia y de bien*. Universidad de Sevilla. Secretariado de Publicaciones. Sevilla.
- Martínez Pulido, C. 2017. Marianne Grunberg Manago. Disponible en: <https://mujeresconciencia.com/2017/10/03/marianne-grunberg-manago-destacada-bioquimica-luz/>
- Méjica García, J.M. y Rodríguez Blanco, M.D. (eds.). 2019. *Severo Ochoa y la belleza de la Ciencia a través de la mirada de Juan Méjica*. Fundación Méjica y Universidad de Oviedo, Oviedo.
- Ochoa, S. 1959. *Enzymatic synthesis of ribonucleic acid*. Nobel Lecture, December 11, 1959. Disponible en: www.nobelprize.org/uploads/2018/06/ochoa-lecture.pdf
- Ochoa, S. 1980. The pursuit of a hobby. *Annual Review of Biochemistry*, 49: 1–30
- Ochoa, S. 1985. Carl Ferdinand Cori 1896-1984. *TIBS*, April, 147–150
- Rubio, V. 2008. The Spanish Society of Biochemistry and Molecular Biology, the development of Biochemistry in Spain, and IUBMB. *Life*, 60: 270–274.
- Salas, M. 2020. Severo Ochoa. La bioquímica como “hobby”. Disponible en: web2020.sebbm.es/web/images/archivos/archivos_tinymce/28.9.11_severo_ochoa_pdf.pdf
- Sánchez Ron, J.M. 2020. *El país de los sueños perdidos. Historia de la ciencia en España*. Ed. Taurus, Barcelona.
- Santemas, M.J. 2005. *Severo Ochoa. De músculos a proteínas*. Ed. Síntesis, Madrid (398 pp.)
- Santemas, M.J. 2004. Severo Ochoa (1905-1993). En: *Cuarenta años de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (1963-2003)* (eds. Santemas,

- M.J., Romero, A. y Avila, J.), pp. 323–326. Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales, S.A., Madrid.
- Sols, A. y Estévez, C. (eds.). 1975. *Trabajos reunidos de Severo Ochoa, 1928-1975. (Tomos I, II y III)*. Servicio de Publicaciones del Ministerio de Educación y Ciencia, Madrid.
- Sols, A. y Grisolia, S. (eds.). 1987. *Trabajos reunidos de Severo Ochoa (1975-1986) (Tomo IV)*. Fundación Colegio Libre de Eméritos Universitarios, Madrid, 1987.
- Yong Tan, S. y Pettigrew, K. 2018. Severo Ochoa (1905–1993): The man behind RNA. *Singapore Medical Journal*, 59(1): 3–4.