

UN RECORD A SEVERO OCHOA: IMPORTÀNCIA DE LA SEVA OBRA I LLEGAT CIENTÍFIC

JOSÉ LUIS PATERNAIN SUBERVIOLA;
MARIA CABRÉ BARGALLÓ; ANTONI ROMEU FIGUEROLA

DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOTECNOLOGIA,
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI.

joseluis.paternain@urv.net; romeu@quimica.urv.es

Paraules clau: *Severo Ochoa, metabolisme intermediari oxidatiu, polinucleòtid fosforilasa, codi genètic, síntesi proteica, premi Nobel*

Remembering Severo Ochoa: The Importance Of His Scientific Work

Summary: Severo Ochoa is the best known Spanish biochemist and the one whose influence in the development of the science of the country in the last years is beyond doubt. Two characteristics in his biography must be pointed out: his long professional life and his fecund scientific production in amount, quality and diversity. The main contributions of Ochoa to the development of the biochemistry and molecular biology were: the studies that took to identify enzymes responsible for the reactions, mechanisms and regulation of part of the intermediary metabolism (pyruvate oxidation, carbon fixation, the enzymes of the citric acid cycle); the discovery of polynucleotide phosphorylase and the synthesis in vitro of RNA; the studies to resolve the genetic code; and the studies on the mechanisms and the regulation of the protein synthesis in prokaryotics and eukaryotics. The merit of his works was recognized with the Nobel Prize of Physiology or Medicine in 1959 jointly with Arthur Kornberg, by their discoveries in the mechanisms of the biological synthesis of the nucleic acids.

Key words: Severo Ochoa, oxidative intermediary metabolism, polynucleotide phosphorylase, genetic code, protein synthesis, Nobel Prize

L'any 2006 es va celebrar l'any de la ciència recordant, per diferents motius, els dos únics Nobel en Fisiologia o Medicina nats a Espanya: Santiago Ramón y Cajal, del qual es compleix el centenari de la concessió del premi, i Severo Ochoa en el 101è aniversari del seu naixement. D'aquest últim, Severo Ochoa, podem dir que és el bioquímic espanyol més universal i que, sens dubte, és el científic que més influència ha tingut en el desenvolupament de la ciència i de la biomedicina a Espanya en els últims anys.

Una vida dedicada a una passió, la investigació

Nascut a Luarca, el 24 de setembre de 1905, Severo Ochoa va estudiar medicina en el Madrid dels anys vint com la millor formació acadèmica disponible en aquell moment que li permetés dedicar-se a la seva gran vocació, la investigació en biologia. La seva llarga vida com a investigador en actiu, durant gairebé 60 anys, el va dur a treballar en dotze laboratoris diferents (taula 1). La meitat de la seva vida, 45 anys, va transcórrer als EUA (1940-1985), dels quals 43 van ser a la ciutat dels gratacels, on va treballar a la Universitat de Nova York com a investigador i professor fins a la seva jubilació, el 1974. Després, i durant 10 anys

Taula 1. Laboratoris de treball d'en Severo Ochoa al llarg de la seva vida científica

Any	Lloc	Laboratori
1925-1934	Madrid	Laboratorio de Fisiología de la Junta para la Ampliación de Estudios
1927	Glasgow	Physiology Laboratory. Noël Paton
1928	Berlín-Dahlem	Institute Kaiser-Wilhelm
1930	Heidelberg	Kaiser-Wilhelm Institute for Medical Research
1932-1933	Londres	National Institute for Medical Research
1935-1936	Madrid	Instituto Investigaciones Médicas, Carlos Jiménez Díaz
1936	Heidelberg	Kaiser-Wilhelm Institute for Medical Research
1937	Plymouth	Marine Biological Laboratory
1938-1939	Oxford	Biochemistry Laboratory. Oxford University
1940-1942	Saint Louis	Biochemistry Laboratory. Washington University
1942-1974	Nova York	Department of Biochemistry. New York University School of Medicine
1975-1985	Nutley	Roche Institute of Molecular Biology
1977-1986	Madrid	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

més (1975-1985), Severo Ochoa va treballar com a investigador en l'Institut Roche de Biologia Molecular a Nutley (Nova Jersey) (Gómez-Santos, 1989).

La vida de Severo Ochoa com a investigador va ser extraordinàriament fecunda. Durant 58 anys va publicar 297 treballs, el primer el 1928 i l'últim el 1986 als 81 anys, tots ells originals i d'obligada referència en el tema de treball (Ochoa, 1975, 1987). La seva visió i la seva determinació a l'hora de plantejar-se els reptes científics van ser les dues característiques que marcaren Ochoa com a científic: la visió per a intuir problemes importants i triar els temes de treball i la determinació per a dur-los endavant amb encert i valor en la presa de decisions en els moments clau. A més de tot això, un optimisme contagiós, un esperit d'incansable activitat al costat d'una dedicació absoluta i l'honestedat intel·lectual configuraven una personalitat molt atractiva que li va permetre exercir un fort lideratge científic tant en el laboratori, com en les comissions i grups de treball dels quals va formar part. Tothom desitjava treballar amb Ochoa (Grajal, 1994).

Severo Ochoa va ser un triomfador en vida, sent reconegut el mèrit dels seus treballs amb el premi Nobel de Fisiologia o Medicina el 1959, compartit amb Arthur Kornberg, pels descobriments d'ambdós en els mecanismes de la síntesi biològica dels àcids nucleics. Severo Ochoa va ser guardonat amb el grau *honoris causa* en més de quaranta universitats i guardonat per les principals societats científiques i governamentals de tot el món (Sols & Grisolia, 1988). Tot i els reconeixements, Severo Ochoa no va descansar i, encara que va rebre el Nobel als 54 anys, després de 30 anys de treball, el premi el va animar a seguir treballant durant 27 anys més (Losada, 1994). Tot un caràcter i una vocació.

Es diu que darrere d'un gran home hi acostuma a haver una gran dona, i així va ser. Severo Ochoa va estar casat amb Carmen García Cobián durant 57 anys i, tal com va confessar ell mateix, «Carmen fue la mujer que supo hacer suyos mis anhelos y ambiciones, siendo la consejera y guía en los momentos importantes de mi vida» (Gómez-Santos, 2003). La seva dona va morir el 1986 i Severo Ochoa va sofrir el desconsol de la seva soledat, amb plenes facultats però amb la moral molt baixa durant els 7 anys que van transcórrer fins a la seva mort a Madrid l'1 de novembre de 1993.

Principals contribucions de Severo Ochoa al coneixement biològic

El segle XX va contemplar la major transformació que es coneix en el pensament i la investigació en la història de la biologia: el canvi de l'anomenada *fisiologia química* a la coneguda avui com *biologia molecular*, passant pel que va ser l'edat d'or de la bioquímica, el desenvolupament de l'enzimologia. Severo Ochoa va ser espectador de primera fila i protagonista estel·lar de tots aquests canvis (Santesmases, 2005a).

Severo Ochoa va abordar nombrosos i diferents temes d'investigació. Malgrat l'extensió i dispersió de la seva obra, hi ha un nexa d'unió entre uns temes i altres. Va començar amb l'estudi del metabolisme de compostos fosforilats, després es va interessar per la fosforilació oxidativa, la síntesi d'ATP, la síntesi d'ARN, per continuar després amb el desxiframent del codi genètic i per últim la síntesi de proteïnes (Gandía, 1997).

Entre les aportacions d'Ochoa al desenvolupament de la bioquímica i de la biologia molecular, cal recordar aquestes quatre com a principals (Asensio & Grande, 1977: 543-584):

1. Estudis que el van dur a identificar els enzims responsables, les reaccions, els mecanismes i la regulació de bona part de les reaccions del metabolisme intermediari (oxidació del piruvat, fixació del CO_2 i enzims del cicle de Krebs).
2. El descobriment de la polinucleòtid fosforilasa i la síntesi, per primera vegada *in vitro*, d'ARN.
3. Estudis sobre el desxiframent del codi genètic.
4. Estudis sobre els mecanismes i regulació de la biosíntesi proteica en procariotes i eucariotes.

Estudis sobre el metabolisme intermediari i la fosforilació oxidativa

En els anys de la dècada dels quaranta els enzims explicaven bona part dels processos químics que ocorrien dins de la cèl·lula. Ochoa es va dedicar a la purificació d'enzims i coenzims del metabolisme intermediari implicats en l'oxidació del piruvat i el cicle oxidatiu tricarboxílic amb l'ànim d'entendre les reaccions enzimàtiques acoblades a les fosforilacions i la síntesi d'ATP (figura 1) (Asensio & Grande, 1977: 543-584).

Així, Ochoa va estudiar l'oxidació del piruvat per a produir acetil-CoA, metabòlit central del metabolisme oxidatiu en un complex procés de descarboxilació oxidativa que implicava l'acció combinada de diferents enzims i cofactors com el TPP, CoA, NAD^+ , l'àcid lipoic i el Mg^{+2} . Al costat de l'esforç investigador d'altres grups, Ochoa va comprovar que el producte clau, l'acetat actiu, era l'acetil-CoA en ser aquest el que reaccionava amb l'oxalacetat per produir citrat i introduir així els carbons en el cicle de Krebs.

Igualment, Ochoa i el seu grup van portar a terme estudis detallats sobre el mecanisme de condensació, caracteritzant el citrat com el producte de la reacció i descartant la hipòtesi existent d'un intermediari de 7C. Ochoa va demostrar experimentalment l'existència de l'enzim condensador, la citrat sintasa, que evidenciava el pas clau del cicle de l'àcid cítric postulat per Krebs. Ochoa va aïllar i purificar l'enzim d'extractes de cor de vaca que permetia la formació, *in vitro*, de citrat i CoA amb només acetil-CoA i oxalacetat com a reactius. També va aconseguir la cristal·lització de l'enzim, un detall poc comú en aquell temps entre els que es dedicaven a l'estudi dels enzims.

Una altra regió del cicle de l'àcid cítric especialment estudiada per Ochoa va ser la formació d'oxalosuccinat i α -cetoglutarat. Demostrada l'existència de l'enzim oxidant, la isocitrat deshidrogenasa, Ochoa no aconseguia obtenir el producte esperat, l'oxalosuccinat. Estudis intensius van permetre a Ochoa demostrar que el mateix enzim tenia dues funcions: la deshidrogenasa que transformava l'isocitrat en oxalosuccinat, i la descarboxilació d'aquest últim donant α -cetoglutarat mitjançant un pas dependent del cofactor Mn^{+2} . Aquesta observació va permetre a Ochoa estudiar ambdues reaccions per separat i trobar la raó per la qual l'intermediari oxalosuccinat desapareixia per acció del mateix enzim. Ochoa va demostrar

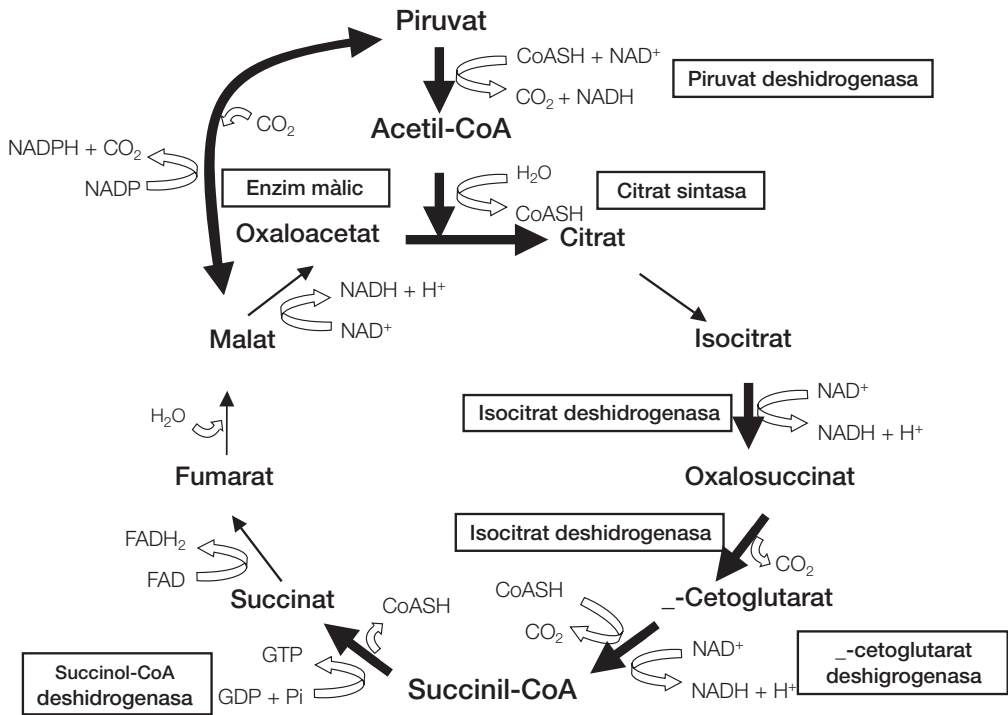


Figura 1. Contribucions d'en Severo Ochoa al cicle de Krebs. Els enzims estudiats per Ochoa es troben marcats.

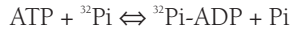
la reversibilitat de les reaccions, amb la qual cosa va descriure per primera vegada un mecanisme enzimàtic de carboxilació en sistemes no fotosintètics (Santesmases, 2005a).

Un altre dels passos del cicle estudiats per Ochoa va ser l'oxidació del α -cetoglutarat. L'experiència en l'estudi de l'oxidació d'altres cetoàcids, com el piruvat, li va permetre estudiar el mecanisme amb detall, descrivint fins a tres activitats enzimàtiques diferents implicades en la formació de succinil-CoA.

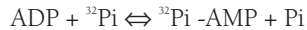
El cicle dels àcids tricarboxílics no només produeix energia mitjançant la combustió d'acetats, sinó que es connecta amb altres processos metabòlics, com la síntesi i degradació de proteïnes, sucres i àcids grassos. Això significa que els metabòlits del cicle desapareixen i que, per a mantenir el funcionalisme del cicle, aquest ha de compensar tals pèrdues. Se sabia que els organismes no fotosintètics eren capaços de fixar CO_2 produint compostos relacionats amb el cicle, però no es coneixia el detall mecanístic del procés. El 1948 Ochoa i els seus col·laboradors descobreixen, en extractes de fetge, un enzim de fixació de CO_2 sobre el piruvat que dona lloc al malat (Toro, 1995). L'enzim aïllat, anomenat enzim màlic, va demostrar que catalitzava la reacció de manera reversible produint piruvat a partir de malat, cosa que va explicar la capacitat del sistema per a encebar el cicle o subministrar piruvats en l'anabolisme.

La polinucleòtid fosforilasa, l'enzim que li va donar el Premi Nobel

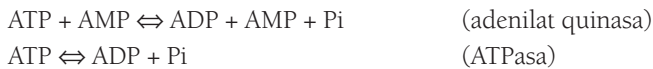
El 1953 Marie Grumberg-Manago realitzava estudis sota la direcció de Severo Ochoa sobre els efectes dels extractes solubles d'*Azotobacter vinelandii* en l'intercanvi entre ^{32}P i i l'ATP en el context de la recerca de sistemes de síntesi d'ATP connectats a l'oxidació de nutrients.



El bacteri *A. vinelandii* és un organisme aerobi estricte, per la qual cosa es va creure que podria ser un bon model per a estudiar la fosforilació oxidativa (Ochoa, 1969). El sistema funcionava i registrava activitat d'intercanvi, fins que un canvi en el lot de l'ATP, cristal·litzat i molt més pur, va posar en evidència que no existia tal transferència del ^{32}P i. Sembla que l'ATP utilitzat en els primers experiments estava contaminat amb ADP i que aquest era realment el substrat objecte de l'intercanvi amb el ^{32}P i (Santesmases, 2005a).



Més endavant es va comprovar que la radioactivitat també s'incorporava a altres nucleòtids-difosfat i que no era una propietat exclusiva de l'ADP. No obstant això, no es coneixia cap reacció relacionada amb la fosforilació i el moviment d'electrons que expliqués l'intercanvi que es produïa. En la reacció sempre es donava un cert alliberament de Pi i això podria donar-se a causa de la presència d'adenilat quinasa o d'ATPasa.



Per a evitar aquesta interferència es va reemplaçar en l'estudi l'ADP per IDP, conegut inhibitor de l'adenilat quinasa, i evitar així l'alliberació de Pi. No obstant això, el que van trobar Grumberg-Manago i Ochoa en presència de quantitats saturants d'IDP va ser l'alliberament de grans quantitats de Pi com un autèntic producte de la reacció. Els extractes catalitzaven la hidròlisi de nucleòtids difosfat a monofosfat.



De totes maneres, aquesta reacció tenia poc interès, però sí que en tenia la reacció en sentit contrari, la fosforilació dels NMP. D'altra banda, en l'intent d'identificar els productes de la reacció, Grumberg-Manago no va trobar els mononucleòtids, sinó un producte d'alt pes molecular i que tenia un comportament cromatogràfic típic dels àcids nucleics. Severo Ochoa i la seva col·laboradora es van adonar que havien descobert en els extractes d'*A. vinelandii* un enzim que catalitzava la síntesi d'un polímer de RNA. Es tractava d'una reacció reversible de polimerització de nucleòtids difosforilats que condueix a l'obtenció de Pi i d'un poliribonucleòtid.



L'enzim es va anomenar polinucleòtid fosforilasa, indicant així la reacció en sentit invers. La reversibilitat de la reacció suggeria que aquesta podia constituir un mecanisme biològic de síntesi i degradació de polinucleòtids (Grunberg-Manago, 1989). L'enzim polimeritzant, la polinucleòtid fosforilasa, no era gaire exigent, no necessitava ni motlle ni cebador, simplement enllaçava un nucleòtid amb un altre i, si només disposava d'un tipus de nucleòtid precursor, feia un polímer homogeni; si se li ofería simultàniament 2, 3 o 4 tipus d'NDP, feia polímers que contenien nucleòtids en la proporció que es trobaven inicialment (Santesmas, 2005a).

Era evident que aquest enzim no podia estar implicat en la síntesi dels RNA biològics, ja que les seves seqüències singulars no podien dependre de les quantitats relatives dels NDP. L'enzim descobert per Ochoa no estava implicat en la síntesi biològica de l'RNA. El 1959, Weiss va descobrir les RNAPolimerasas que només sintetitzen RNA en presència de motlles de DNA i que transcriuen amb detall complementari la seva seqüència. Aquest descobriment va aclarir els dubtes sobre la polinucleòtid fosforilasa, l'enzim descobert per Ochoa no estava implicat en la síntesi biològica de l'RNA. Un poc més tard, el mateix Ochoa va aïllar l'RNAPolimerasa d'*A. vinelandii* demostrant que es tractava d'un enzim totalment diferent que la polinucleòtid fosforilasa (Ochoa, 1999).

El 1959 l'Institut Karolinska va atorgar a Severo Ochoa i a Arthur Kornberg el premi Nobel en Fisiologia o Medicina pels seus descobriments dels mecanismes biològics en la síntesi dels àcids nucleics, a Ochoa per l'RNA i a Kornberg pel DNA (Kornberg, 2001). Encara que la polinucleòtid fosforilasa no era l'enzim que realitzava la labor de síntesi *in vivo*, va ser la primera vegada que es va aconseguir *in vitro* la síntesi d'un àcid nucleic. La importància del descobriment va permetre, al mateix Ochoa i a altres investigadors, abordar el desxiframent del codi genètic (Ochoa, 1964, 1969).

Canvi d'escenari en el naixement de la biologia molecular

La dècada dels quaranta va estar dedicada a l'estudi dels enzims de la glicolisi i part dels cicles del metabolisme intermediari. La major part dels científics d'aquells moments compartien una visió químicofísica de la vida i utilitzaven els enzims com l'explicació clau dels fenòmens químics de la cèl·lula i dels processos elementals de la vida. El mateix Ochoa formava part de l'Enzyme Club, que reunia a l'Institut Rockefeller de Nova York els investigadors que compartien les seves experiències i idees sobre el paper central dels enzims en el coneixement biològic (Toro, 1995).

Les dècades dels quaranta i els cinquanta van constituir l'edat d'or de la bioquímica, l'era dels enzims. Tot girava al voltant de les reaccions químiques de la cèl·lula, l'aïllament dels enzims que les catalitzen i l'estudi del seus mecanismes. No obstant això, el coneixement del funcionament cel·lular suposava un nivell d'integració del coneixement superior que exigiria un paradigma diferent, noves tècniques, nous esquemes que van definir una evolució de la biologia en el que avui coneixem com biologia molecular (Gancedo, 2005; Ochoa, 1980).

Molts investigadors no van traspasar la frontera i no van ser capaços d'incorporar-se al nou escenari. Severo Ochoa, al costat d'altres, conscients dels canvis que s'estaven produint, van conduir les seves investigacions en el camp dels àcids nucleics i de la biosíntesi de les proteïnes.

La resolució d'un trencaclosques: la determinació experimental del codi genètic

A mitjan dels anys cinquanta estaven resolts dos dels enigmes de la vida: la forma molecular dels gens i la manera com es repliquen. No obstant això, quedaven problemes bàsics per resoldre, com el de la clau genètica, o com la informació molecular dels gens pot construir proteïnes de seqüència definida. A finals dels anys cinquanta es van donar dos avenços tècnics que van possibilitar abordar la identificació experimental dels codons dels vint aminoàcids, així com els senyals i les característiques del codi genètic: la síntesi proteica *in vitro* i la síntesi de RNA de composició coneguda (Gandía, 1997).

En aquest context, es van produir dos descobriments que van ser cabdals en l'estudi experimental de la clau genètica. D'una banda, les observacions de Bremner sobre la poca especificitat dels ribosomes bacterians en la traducció de mRNA estranys a la cèl·lula. Aquests resultats van motivar Ochoa, segons ell mateix manifestava: «Esta inespecificidad hace posible el uso de polirribonucleótidos sintéticos como mensajeros, con secuencias de nucleótidos conocidas. La secuencia más simple es la de los homopolinucleótidos, los cuales, si fuesen activos deberían determinar la formación de cadenas de homopolipéptidos» (Ochoa, 1969). L'altre descobriment va venir donat per la comunicació de Nirenberg en el Congrés Internacional de Bioquímica a Moscou, l'any 1961, dels experiments realitzats al costat de Matthaei. Aquests van informar que en els seus sistemes de síntesi proteica *in vitro* amb extractes d'*E. coli*, en els quals havien introduït poliU com a missatger, havien obtingut la síntesi de poli-Phe (Santesmases, 2005a).

El 1961 Ochoa va començar a desxifrar el codi genètic. La seva experiència amb la polinucleòtid fosforilasa li va permetre la preparació de polirribonucleòtids sintètics de composició coneguda, encara que no de seqüència. La competència amb Nirenberg i Khorana va ser molt dura i en tot just 5 anys tots tres van aconseguir desxifrar la clau del codi genètic. Durant aquest temps Ochoa va arribar a publicar a un ritme de deu treballs anuals (Asensio & Grande, 1977: 543-584). Tot i el protagonisme i el lideratge en el tema de Severo Ochoa, aquest no va compartir el premi Nobel concedit el 1968 a Nirenberg i Khorana per les seves contribucions en la resolució de la clau genètica (Gómez-Santos, 1993).

Després del codi genètic, l'estudi de la biosíntesi de proteïnes

Una vegada resolt el trencaclosques del codi genètic, Ochoa accepta nous reptes en la investigació puntera en aquell moment, la traducció del missatge genètic. Des de l'any 1966, i fins als seus últims treballs el 1985, Ochoa i els seus col·laboradors van treballar en el desxiframent dels complexos mecanismes i factors implicats en el procés

d'inici de la síntesi proteica, essent un dels més actius i amb aportacions més originals al coneixement del tema.

Ochoa va demostrar de manera experimental la direcció de lectura de l'mRNA i del creixement del polipèptid. Mitjançant la utilització de RNA obtinguts amb la polinucleòtid fosforilasa com a missatgers, dels quals es coneixien els triplets de l'inici i final, es van sintetitzar proteïnes *in vitro*. La seqüenciació d'aminoàcids de les proteïnes sintetitzades va permetre confirmar la direcció 5'→3' en la traducció dels mRNA (Ochoa, 1987). A més, el grup d'Ochoa va aportar l'evidència experimental de l'existència d'un altre dels codons STOP, l'UAA. Els polímers sintètics del tipus AUGUUUAAAA...AAA usats com a missatgers van dirigir la síntesi d'un dipèptid de Met-Phe corresponent a la lectura d'AUG i UUU que antecedeixen al triplet UAA i que actua com STOP (Ochoa, 1987).

El sistema acel·lular *in vitro* de síntesi proteica utilitzat en aquests estudis disposava de ribosomes de bacteris prèviament rentats o purificats. Aquests ribosomes eren incapaços de traduir missatgers naturals. L'addició dels rentats o extractes permetia als ribosomes traduir tant els polímers sintètics com els missatgers naturals. Dels rentats es van purificar tres proteïnes diferents caracteritzades com factors d'iniciació, IF1, IF2 i IF3, necessàries en la formació dels complexos d'inici de la síntesi proteica i que van demostrar diferents capacitats (Asensio & Grande, 1977: 543-584). IF3 actuava com un factor de dissociació de les subunitats ribosomals unint-se a 30S i mantenint-la lliure per a la formació del complex d'iniciació 30S. IF2 permetia la fixació de F-Met-tRNA a 30S amb l'ajuda d'IF1.

Ochoa va dur l'estudi de la síntesi de proteïnes, en primer lloc, en models simples com *E. coli* i, després, ho va fer en eucariotes, utilitzant com a model el crustaci *Artemia salina*, que viu en aigües salades i s'adapta als canvis salins del medi. Quan la concentració salina augmenta el crustaci provoca l'enquistament dels seus embrions aturant el seu cycle vital. Els embrions enquistats, quan es disposen en un medi aquós lleugerament salí, inicien els seus cycles vitals amb un únic procés metabòlic en marxa, la síntesi de proteïnes. Encara que els processos en *Artemia* són semblants als coneguts en *E. coli*, de seguida es va percebre la major complexitat i la presència d'un major nombre de factors necessaris per a la iniciació de la síntesi proteica. El laboratori d'Ochoa va descobrir diferents factors i va descriure per primera vegada el mecanisme d'iniciació de la síntesi proteica en eucariotes (Toro, 1995).

En la recerca de nous models, més nets i adequats, Ochoa va començar a estudiar la síntesi proteica en reticulocits de conill, descrivint els seus components i, especialment, els seus mecanismes de regulació. Una vegada caracteritzats els factors proteics encarregats de l'inici de la síntesi proteica en els reticulocits, Severo Ochoa i els seus col·laboradors van demostrar l'existència d'una família en enzims, les eIF2 α quinases, que intervenen en el control de la síntesi proteica fosforilant, específicament l'eIF2, i bloquejant la seva activitat. En aquests estudis es va descriure el seu paper regulador en situacions fisiològiques concretes.

Presència de Severo Ochoa a Catalunya

La relació que va tenir el professor Ochoa amb Catalunya va ser escassa i limitada a la seva presència en reunions de caràcter científic. Cal recordar que Ochoa era madrileny d'adopció des de la seva època d'estudiant de medicina el 1924 fins a la seva marxa a l'exili el 1936. Una vegada torna a Espanya el 1985 s'instal·la a Madrid on dirigeix el CBM que duu el seu nom (Gómez-Santos, 2005).

Cal recordar la presència d'Ochoa a Barcelona el 1934, amb motiu d'un curs de fisiologia muscular organitzat per l'Institut Provincial de Barcelona i al qual va acudir Otto Meyerhof, a qui va conèixer el 1929 en una estada a Heidelberg. L'amfitrió del curs va ser el fisiòleg August Pi i Sunyer, catedràtic de Fisiologia General i pare de Jaume Pi i Sunyer, protagonista amb Ochoa del famós incident en les oposicions de Santiago de Compostel·la amb la suposada traïció de Negrín al candidat Ochoa (Santesmases, 2005*b*). El 1935, quan Ochoa era ja doctor, va ser convidat per Negrín a presentar-se a les oposicions a càtedra de fisiologia de la Universitat de Santiago. El president del tribunal era Juan Negrín i els altres dos opositors eren Jaume Pi i Sunyer i Oriol Anguera. Sembla que certes pressions d'altres acadèmics sobre Negrín van determinar el canvi de favor per Pi i Sunyer (Gómez-Santos, 1996).

Al setembre de 1936, una vegada iniciada la Guerra Civil, Severo Ochoa i la seva dona decideixen marxar d'Espanya amb el propòsit de continuar la seva tasca investigadora a l'estranger. Ochoa va aconseguir de Negrín, llavors ministre d'Hisenda, dos passaports que els van permetre sortir de Madrid en tren direcció a València i, posteriorment, a Barcelona, on es van embarcar cap a Marsella per seguir viatge després cap a París (Gómez-Santos, 2005).

En les dècades dels setanta i vuitanta, i amb motiu de diferents reunions científiques organitzades pel seu amic Joan Oró, Severo Ochoa torna en diverses ocasions a Barcelona. En tres ocasions, amb motiu dels homenatges a Francesc Durán i Reynals que es van celebrar a Barcelona al 1971, 1973 i 1984, i que van reunir eminents científics dedicats a la replicació viral i al càncer. Severo Ochoa va participar i va formar part del comitè organitzador al costat de Joan Oró i Joseph L. Melnick. Igualment, el 1973 va tenir lloc a Barcelona la IV Conferència Internacional sobre l'Origen de la Vida en la qual també va participar (Gandía, 1997).

Al setembre de 1975 Severo Ochoa va complir el seu setantè aniversari rebent un homenatge amb la celebració d'un simposi internacional que va dur per títol *Enzymatic Mechanisms in the Biosynthesis and Cell Function* (Kornberg, 2001). El simposi es va celebrar sota l'organització de les universitats Autònoma de Barcelona i Autònoma de Madrid, i amb la participació de nombrosos companys, deixebles i col·laboradors. La reunió va congrega fins a deu premis Nobel. La inauguració del simposi va tenir lloc en el Saló de Cent de la Diputació de Barcelona, on Severo Ochoa va rebre la medalla d'or de Barcelona de mans de l'alcalde Joaquim Viola i Sauret. En aquells agitats dies de setembre de 1975, i en relació amb la celebració del simposi, es va produir un incident amb la protesta pública dels estu-

dians de doctorat de l'IBF de la UAB per l'escassetat de fons destinats al foment de la investigació. Cal recordar que durant els dies del simposi un grup dels participants es va traslladar a Figueres amb motiu d'una visita al museu Dalí guiada pel mateix artista.

En els darrers anys de la seva vida, Severo Ochoa va participar en nombroses ocasions en el lliurament dels premis que portaven el seu nom i que concedia la Fundació Ferrer amb seu a Barcelona. Finalment, cal recordar la visita a Barcelona de Severo Ochoa el 1987 amb motiu del 75è aniversari de la Societat Catalana de Biologia i de la inauguració del curs 1987-1988 amb el seu parlament «L'emoció de descobrir» (Ochoa, 1990).

Bibliografía

- ASENSIO, C.; GRANDE, F. (1977), «Severo Ochoa y el desarrollo de la bioquímica». A: CORNUDELLA, L.; HEREDIA, C. F.; ORÓ J.; SOLS A. (ed.), *Avances de la bioquímica*, Barcelona, Salvat, 543-584.
- GANCEDO, C. (2005), «La contribución de un enzimólogo a la biología molecular», *Boletín de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*, **146**, 7-11.
- GANDÍA BALAGUER, A. (1997), *El pensamiento científico de Severo Ochoa: desde la fosforilación oxidativa hasta el código genético y correspondencia científica*, Madrid, Fundación Ramón Areces.
- GÓMEZ-SANTOS, M. (1989), *Severo Ochoa*, Oviedo, Caja de Ahorros de Asturias.
- (1993), *Severo Ochoa: la emoción de descubrir*, Madrid, Pirámide.
- (1996), *Carta a Severo Ocho*, Madrid, Trotta.
- (2003), *Severo Ochoa: la enamorada soledad*, Barcelona, Plaza & Janés.
- (2005), *Severo Ochoa y España*, Madrid, Trotta.
- GRAJAL, M. A. (1994), *Severo Ochoa, el hombre y el Nobel que yo conocí*, Barcelona, Planeta.
- GRUNBERG-MANAGO, M., (1989), «Recollections on studies of polynucleotide phosphorylase», *Biochim. Biophys. Acta*, **1000**, 59-64.
- KORNBERG, A. (2001), «Remembering our teachers», *J. Biol. Chem.* **276**, 3-11.
- LOSADA VILLASANTE, M. (1994), *Ochoa hombre de ciencia y de bien*, Sevilla, Universidad de Sevilla.
- OCHOA, S. (1964), *La clave genética, base química de la herencia*, Barcelona, Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona.
- (1969), *Base molecular de la expresión del mensaje genético*, Madrid, Moneda y Crédito.
- (1975), *Trabajos reunidos de Severo Ochoa (1928-1975), tomos I, II y III*, Servicio de Publicaciones del Ministerio de Educación y Ciencia. [Ed. A. Sols; C. Estévez]
- (1980), «The pursuit of a hobby», *Annual Review of Biochemistry*, **49**, 1-30.
- (1987), *Trabajos reunidos de Severo Ochoa (1975-1986), tomo IV*, Madrid, Fundación Libre de Eméritos Universitarios. [Ed. A. Sols; S. Grisolia]
- (1990), «L'emoció per descobrir», *Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, **41**, 117-129.
- (1999), *Escritos*, Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. [Ed. M. Gómez-Santos]
- SANTESMASES, M. J. (2005a), *Severo Ochoa: de músculos a proteínas*, Madrid, Síntesis.
- (2005b), «Severo Ochoa de Albornoz. Una propuesta de cronología». A: SALAS, M.; ROMERO DE PABLOS, A. (ed.), *Ochoa y la ciencia en España*, Madrid, Amigos de la Residencia de Estudiantes, Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales.
- SOLS, A.; GRISOLÍA, S. (1988), *Severo Ochoa en imágenes*, Madrid, Fundación Colegio Libre de Eméritos Universitarios.
- TORO, V. (1995), *Severo Ochoa: de la bioquímica a la biología molecular*, Madrid, McGraw-Hill; Interamericana de España.