Instituto de Química-Física

Rocasolano

Memoria Científica 2013-2014

Memoria Científica 2013-2014

Instituto de Química Física

Rocasolano

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Editores:
Clara Gómez, José M. Pérez Cañadillas y Lourdes Infantes

Composición y maquetación:
José Luis Rojo Marco, Producción Gráfica Multimedia PGM

Los editores desean expresar su agradecimiento a todo el personal del Instituto que ha contribuido con sus aportaciones a la realización de esta Memoria.

Tabla de Contenidos

Dirección. Presentación 3

Departamento de Cristalografía y Biología Estructural 7

Departamento de Estructura, Energía y Reactividad Química 30

Departamento de Química Física Biológica 61

Departamento de Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada 115

Gestión y Apoyo a la Investigación 153

ANEXO 1. Instrumentación Singular 174

ANEXO 2. El IQFR en Datos y Cifras 181

Juan de la Figuera Bayón
Director

Douglas Vinson Laurents
Vicedirector científico

Juan Zenón Dávalos Prado
Vicedirector técnico

Presentación

Juan de la Figuera Bayón

El Instituto de Química Física "Rocasolano" (IQFR) continua la tradición científica del Instituto Nacional de Física y Química, parte de la Junta de Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas (JAE), cuyo edificio ocupa en la actualidad. El instituto original fue inaugurado en 1932 gracias a una generosa subvención de la Fundación Rockefeller ligada a que el edificio fuese dedicado de forma exclusiva a la investigación, y otorgada tras detectar un núcleo de investigadores competentes que realizaban su investigación en condiciones precarias. Fue el primer centro de investigación "moderno" de España tanto en diseño del edificio, como en cuanto a sus normas de funcionamiento, equiparables a los mejores centros en la actualidad. Destaquemos por ejemplo el criterio para la formación de una nueva sección del mismo: "La creación de una nueva sección no se hará sino después de encontrar persona capacitada para dirigirla, apreciada dicha capacidad por la autoridad de que gocen sus trabajos entre los especialistas". Fue testigo de los trabajos de investigadores como Blas Cabrera, Miguel Catalá, Enrique Moles o Julio Palacios, y de su nivel de conexión internacional dan fe visitantes ilustres como Arnold Sommerfeld, William Bragg o Marie Curie. Esta trayectoria se ve cortada por la Guerra Civil.

Posteriormente, ya en 1946, el Consejo Superior e Investigaciones Científicas (CSIC), que hereda las tareas y responsabilidades de la JAE, crea el Instituto de Química Física "Rocasolano", siendo su primer director Antonio Ríus. Desde ese momento, el IQFR se constituye en una referencia nacional en la investigación en Química Física Pura y Aplicada. De su vocación generalista daba muestra que fuera el germen durante años de Institutos de Investigación más especializados dentro del propio CSIC y de un buen número de Departamentos universitarios a lo largo y ancho de la geografía española.

Desde la época del Instituto Nacional de Física y Química, las líneas de investigación han evolucionado y cambiado. Unas se han extinguido o se continúan en otros centros a los que el IQFR ha dado origen. Otras líneas se han constituido en referentes internacionales. En la actualidad, el instituto centra sus investigaciones en varios campos de la química física, destacando su fuerte carácter multidisciplinar en la frontera entre la química, la física, la biología y la ciencia de materiales. Destaca por su conjunto de técnicas punteras que potencian las capacidades del centro y le permiten abarcar campos de investigación muy diversos. En esta época de institutos excesivamente especializados, es uno de los pocos institutos que mantiene un carácter generalista que le permite adoptar nuevos campos de investigación que comparten la aproximación físico-química, entre los que podemos destacar la química atmosférica o la química biológica. En el primer caso, la reciente incorporación de un grupo especializado en química atmosférica se beneficia de la experiencia previa en fotolisis, reactividad química y reactividad superficial de otros grupos. En el segundo la aplicación de técnicas químico-físicas a problemas de interés biológico ha alcanzado un desarrollo notable, aprovechando instrumentación singular propia como el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de Alto Campo, sede del espectrómetro de resonancia magnética nuclear de mayor campo del CSIC (uno de los tres disponibles en España de su tipo), las técnicas de fluorescencia, la espectrometría de masas de alta resolución o el Laboratorio de Difracción de Rayos X para proteínas. La experiencia de los investigadores en el uso de instrumentación singular

ha hecho que el IQFR sea un usuario asiduo del sincrotrón ALBA de Barcelona.

En resumen, el IQFR cubre temáticas vinculadas a la Química Física Fundamental, como el estudio de la energética y la reactividad químicas (reacciones ion-molécula, termoquímica, química computacional, reacciones en superficies), que complementan las investigaciones interdisciplinares en Ciencia y Tecnología de Materiales y Nanotecnología, los estudios de las bases moleculares de la función biológica en sistemas con niveles crecientes de organización, y el impacto de procesos químicos en el cambio climático y la contaminación.

El instituto consta de unidades de apoyo especializadas en electrónica, mecánica y soplado de vidrio, complemento y pieza clave de una gran parte del trabajo experimental que se realiza en el IQFR. Otro tanto cabe decir del Almacén y de la Biblioteca, heredera directa de la biblioteca original del Instituto Nacional de Física y Química. Es la mejor biblioteca de química y física en España y una de las más destacadas bibliotecas científicas en Europa. Cuenta con cientos de publicaciones periódicas y un buen número de colecciones históricas, y que en transición hacia la era digital es una de las principales fuentes de préstamo a otras instituciones.

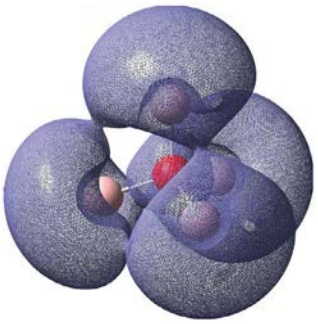
Sin embargo, durante los años 2013 – 2014, la crisis económica y la gestión de su impacto sobre la investigación y desarrollo de España, y más en concreto en el CSIC, han supuesto un lastre considerable para el trabajo del instituto. El IQFR, como consecuencia del carácter fundamental de gran parte de su investigación, se ha financiado en gran mayor parte mediante la obtención de proyectos competitivos en convocatorias locales, nacionales e internacionales. La errática política de convocatorias a nivel nacional con plazos impredecibles y fuertes recortes durante los años pasados ha supuesto un importante problema. Aunque el IQFR ha mantenido unos niveles de productividad científica de los más altos de su historia, la situación de incertidumbre y la sensación de falta de apoyo a la investigación han llevado a dos grupos de excelente trayectoria a trasladarse fuera del CSIC y de España, respectivamente. En cuanto a personal se han sufrido las jubilaciones de personal técnico y científico, la ausencia de reposición de plazas y la disminución drástica de la capacidad de contratar personal en formación. En cuanto a equipamiento, se ha trabajado en un modo de emergencia, cuidando de mantener el equipo disponible en funcionamiento, para lo que en el caso concreto del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de Alto Campo se ha contado con el imprescindible apoyo del propio CSIC.

El Instituto, a pesar de ello, mantiene un nivel investigador excelente y una capacidad técnica sobresaliente, por lo que está posicionado para aprovechar la eventual mejora de la situación de la investigación en España y contribuir al desarrollo de la química física en sus múltiples facetas.

Departamentos

Departamento de Cristalografía y Biología Estructural

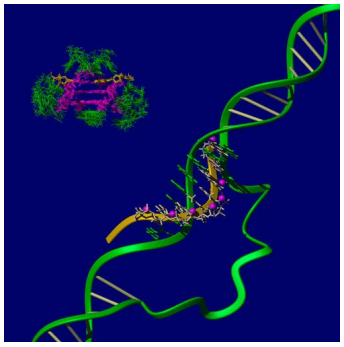
Armando Albert



Departamento de Estructura, Energía y Reactividad Química

Rafael Notario

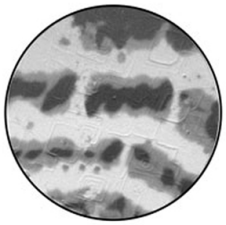
- Grupo de Energética, Estructura e Interacciones Moleculares
- Grupo de Fotólisis y Cromatografía
- Grupo de Química Atmosférica y Clima



Departamento de Química Física Biológica

Marta Bruix

- Grupo de Estructura, Dinámica e Interacciones de Proteínas por RMN
- Grupo de Bioconformática y Ensamblajes
- Grupo de Bioinformática Estructural
- Grupo de Fluorescencia y Biofísica Molecular
- Grupo de Estructura y Termodinámica de Proteínas
- Grupo de Espectroscopía de RMN de Ácidos Nucleicos



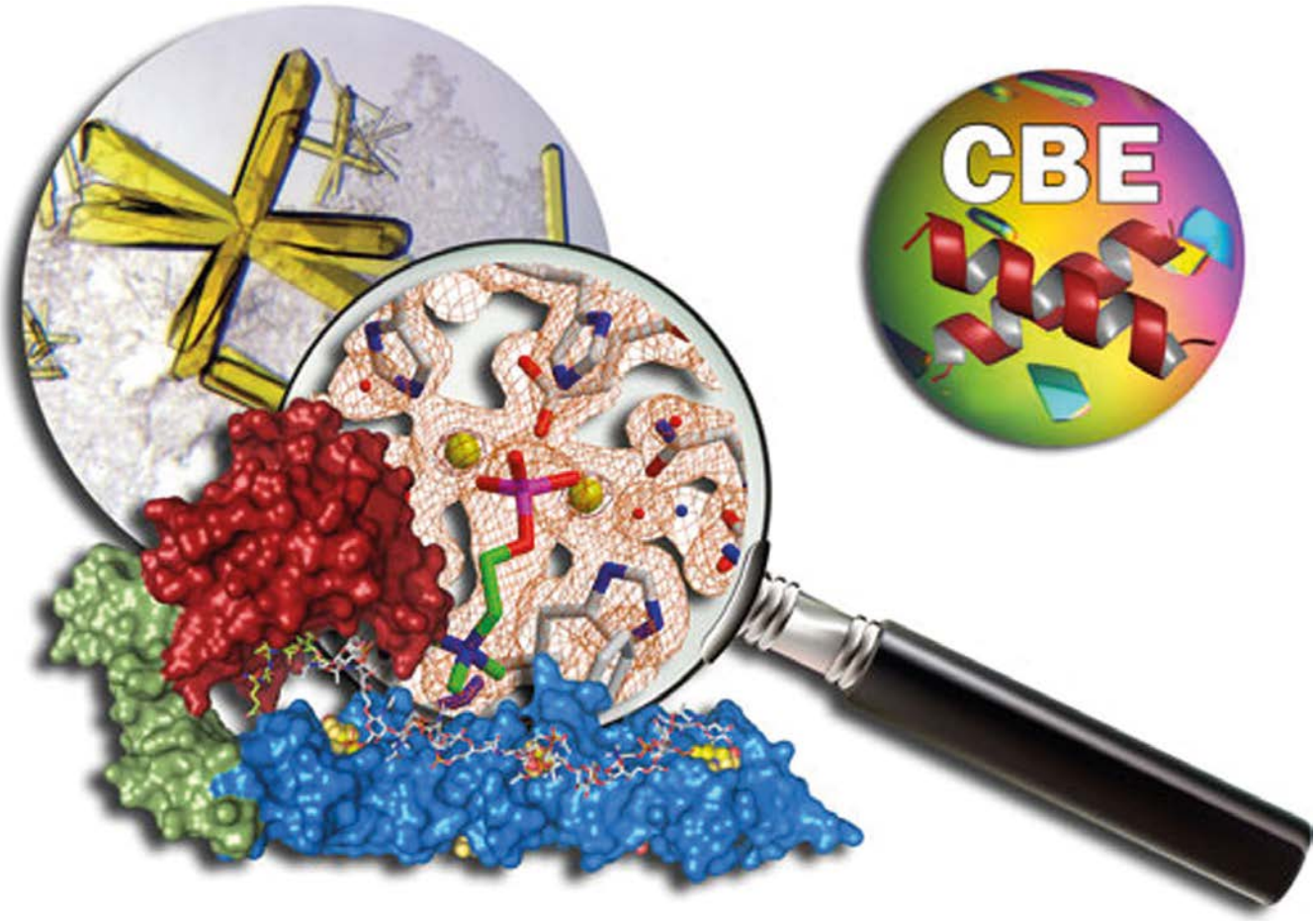
Departamento de Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada

José F. Marco

- Grupo de Láseres, Nanoestructuras y Procesado de Materiales
- Grupo de Materiales Láser e Interacción Láser-Materiales
- Grupo de Mecánica Estadística y Materia Condensada
- Grupo de Análisis de Superficie y Espectroscopía Mössbauer

CONSEJO SVPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Departamento de Cristalografía y Biología Estructural



Introducción

Los investigadores del Departamento constituyen un único grupo denominado **Grupo de Cristalografía de proteínas y reconocimiento molecular en procesos biológicos (BIOCRYS).** Su objetivo es interpretar fenómenos biológicos en términos de la estructura a nivel atómico, molecular y supramolecular, todo ello con la finalidad de entender los procesos básicos de la vida y utilizar este conocimiento para solucionar problemas biotecnológicos y biomédicos. Para alcanzar este objetivo, se combinan y desarrollan técnicas de Química, Química-Física y Biología Molecular, empleando la Cristalografía como herramienta fundamental. Los investigadores del Departamento participan, además, en el desarrollo de nuevos métodos y estrategias para determinar las fases relativas de las ondas difractadas por los cristales, paso esencial para obtener los mapas de densidad electrónica, cuya interpretación posibilita el conocimiento de la estructura de las macromoléculas.

El Departamento dispone de todo el equipamiento necesario para desarrollar su investigación. El laboratorio de biología molecular está perfectamente organizado y equipado con todas las tecnologías modernas para producir proteínas recombinantes a escala de miligramos. Se ha establecido una plataforma de cristalización automatizada que ofrece herramientas novedosas para la determinación y selección de las mejores condiciones de cristalización utilizando una mínima cantidad de muestra protéica. Dicha plataforma incluye dos robots de cristalización y una "granja de cristales" para el seguimiento y análisis de los experimentos de cristalización. El laboratorio de difracción incluye un generador con ánodo giratorio, equipado con dos detectores de área, así como una micro-fuente de rayos X con detector de área para experimentos con moléculas de tamaño mediano y para la comprobación de la calidad de los cristales de proteína. Todas estas instalaciones están disponibles para otros investigadores, tanto del CSIC como de otras instituciones; de hecho, más de un 25% del tiempo disponible de estos equipos es empleado por investigadores de otros centros. Adicionalmente, el laboratorio de difracción se ofrece a toda la comunidad científica a través de la red de laboratorios de la Comunidad de Madrid (RedLab), la cual coordina todas las plataformas tecnológicas de esta Comunidad.

Grupo de Cristalografía de Proteínas y Reconocimiento Molecular en Procesos Biológicos (BIOCRYS)

Científicos en Plantilla

Armando Albert de la Cruz
(Investigador científico) ReID ORCID SCOPUS

Beatriz González Pérez
(Científico titular) ReID ORCID SCOPUS

Juan Antonio Hermoso Domínguez
(Profesor de Investigación) ReID

Lourdes Infantes San Mateo
(Científico titular) ReID ORCID SCOPUS

José Miguel Mancheño Gómez
(Científico titular) ReID ORCID SCOPUS

Martin Martínez Ripoll
(Profesor de Investigación) ReID ORCID

María José Sánchez-Barrena
(Ramón y Cajal) ReID SCOPUS

Julia Sanz Aparicio
(Investigador científico) ReID ORCID SCOPUS

Científicos Contratados

Sergio Galán Bartual (Juan de la Cierva)

Iván Acebrón Avalos
(Contrato, desde 1/12/2013)

Antonio Chaves Sanjuán
(Contrato, desde 01/10/2014)

Lisandro Otero (Contrato, hasta 30/06/2013)

Personal en formación

Iván Acebrón Avalos (Beca, hasta 31/7/2013)

Yanaisis Álvarez Sánchez
(Beca, hasta 15/01/2014)

Cecilia Artola Recolons
(Beca, hasta 30/06/2014)

Jose Ignacio Baños Sanz
(Beca, hasta 31/08/2013)

Noelia Bernardo García (Contrato)

Alejandra Carriles Linares
(Contrato, desde 09/09/2014)

Antonio Chaves Sanjuán
(Beca, hasta 30/08/2013)

Teresa Domínguez Gil-Velasco (Beca)

Elsa Franco Echevarría
(Contrato, desde 01/07/2013)

Javier Gutierrez Fernández (Contrato)

Mercedes Ramírez Escudero (Contrato)

María Ángela Sainz Polo (Beca)

Técnicos

Juana María González Rubio

Ainhoa Erce Llamazares
(Contrato, hasta 01/07/2014)

Rocío Benavente Rubio
(Contrato, desde 01/02/2013)

Mª Mar Esteban Torres
(Contrato, 21/04/2014-20/06/2014)

Alzoray Rojas Altube
(Contrato, hasta 28/02/2014)

Objetivos Estratégicos

- Análisis de los mecanismos de infección y desarrollo de nuevas herramientas frente a patógenos multirresistentes
  - Caracterización estructural y funcional de proteínas cruciales en virulencia bacteriana.
  - Identificación del papel de las proteínas de la superficie bacteriana en las interacciones hospedador-patógeno.
  - Identificación de las bases moleculares del remodelado de la pared celular y sus implicaciones en la resistencia a antibióticos.
  - Desarrollo de nuevos compuestos líderes y enzibióticos contra las enfermedades infecciosas bacterianas.
- Bases estructurales del reconocimiento de substratos y modificación de enzimas con aplicación en procesos biotecnológicos.
  - Análisis de los mecanismos moleculares implicados en el reconocimiento y procesado de carbohidratos de interés biológico.
  - Maquinaria molecular implicada en degradación de la pared celular vegetal.
  - Modificación de enzimas: obtención de oligosacáridos prebióticos y glicosilación de compuestos bioactivos.
  - Enzimología estructural de lipasas y esterasas de la bacteria láctica Lactobacillus plantarum.
  - Bases estructurales de la especificidad de lectinas fúngicas: aplicaciones biotecnológicas de lectinas de tipo β-trébol como etiquetas de fusión.
- Análisis y estructura de los componentes de la señalización celular en mamíferos y plantas. Regulación de la señalización mediante interacciones proteína-proteína.
  - Biología estructural de la señalización celular por inositidos y de su regulación y síntesis. Diseño de inhibidores de la ruta con aplicaciones en biología celular y biomedicina del cáncer.
  - Biología estructural de la inhibición de UDG, proteína implicada en la reparación del ADN.
  - Estructura y función del complejo Frequenina-Ric8: control de la función sináptica.
  - Bases estructurales de la respuesta celular en plantas al estrés abiótico: Señalización por auxina y abcísico para el desarrollo de compuestos miméticos con aplicaciones biotecnológicas.
- Difusión y divulgación científica.

Resultados

Biología estructural de patogénesis bacteriana

La Resistencia a antibióticos es una de las mayores amenazas a la salud mundial. Los procesos del remodelado de la pared bacteriana están muy regulados para garantizar la supervivencia de la bacteria y además muchos de ellos están ligados a la resistencia a antibióticos. El objetivo fundamental del equipo dirigido por Juan A. Hermoso es generar el conocimiento, basado en el estudio integral de los procesos de remodelado de la pared, que proporcione nuevas dianas farmacológicas en la lucha contra algunos de los patógenos multiresistentes más peligrosos. Nos enfocamos en cinco objetivos concretos: (i) el estudio de los mecanismos de virulencia mediados por las proteínas de superficie de neumococo, (ii) la caracterización molecular del divisoma del neumococo, (iii) el reciclaje del peptidoglicano y su relación con la resistencia a antibióticos en patógenos G(-), (iv) los mecanismos de multiresistencia en el MRSA y (v) la síntesis y regulación de la pared celular mediada por aminoácidos D no canónicos. Dentro de estos objetivos, los logros fundamentales durante 2013-2014 fueron:

Resistencia a Antibióticos en patógenos bacterianos

Hemos descubierto que la resistencia del MRSA (*Methicillin-resistant S. aureus*) está relacionada con la existencia de un sitio alostérico distante que regula la actividad de la enzima PBP2a (Otero *et al.* 2013; Fishovitz *et al.* 2014). También hemos usado una combinación de técnicas estructurales y biofísicas para estudiar la conexión entre algunas enzimas de reciclaje de la pared (AmpDh2, AmpDh3 y MltC, Figura 1) y la resistencia a antibióticos en organismos G(-) (Martínez-Caballero *et al.* 2013; Lee *et al.* 2013; Artola-Recolons *et al.* 2014).

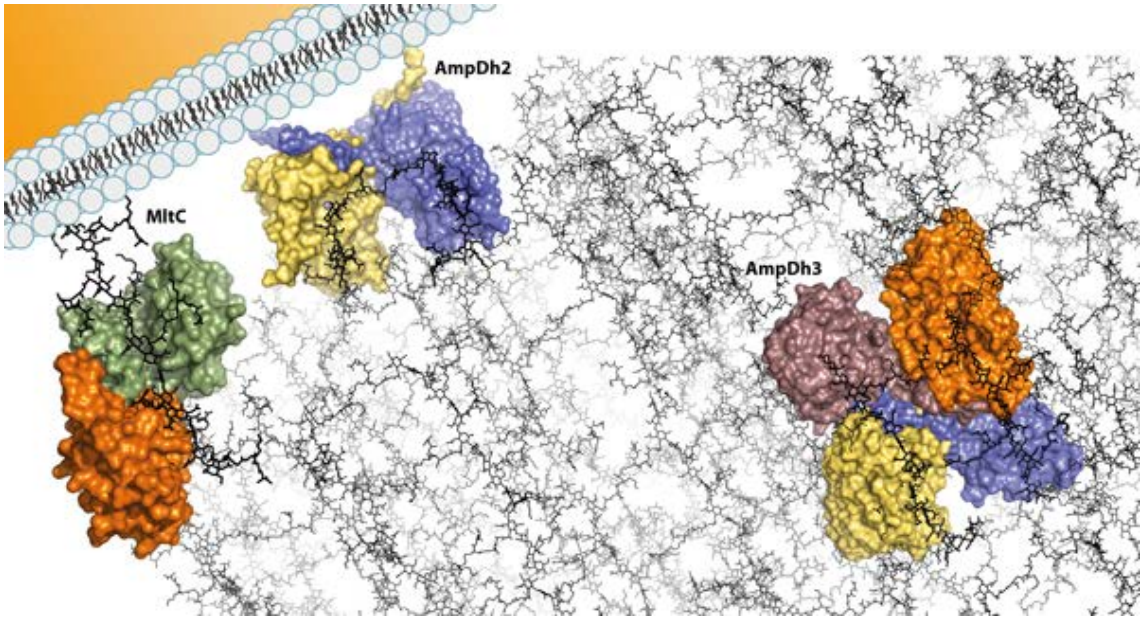


Figura 1. Estructuras tridimensionales de las proteínas MltC, AmpDh2 y AmpDh3 implicadas en reciclaje del peptidoglicano (representado como barras negras) y resistencia a antibióticos en patógenos G(-).

Proteínas de superficie de neumococo y virulencia

Hemos caracterizado a nivel estructural, funcional y fisiológico dos lipoproteínas de la familia de las tioredoxinas, Etrx1 y Etrx2 (Saleh *et al.* 2013). Se analizó el impacto de ambas proteínas y de su compañero redox, la metionina sulfóxido reductasa MsrAB2, en la patogénesis mediante estudios de virulencia en ratones y ensayos de fagocitosis. Los resultados demostraron que la inactivación en ambas Etrx o en MsrAB2 atenúan dramáticamente la virulencia en modelos de neumonía aguda. Nuestros resultados describen por primera vez el sistema extracelular completo de resistencia a estrés oxidativo en *S. pneumoniae* (Figura 2) (ver película en http://bit.ly/1uOvIOB). La identificación de este sistema y de las proteínas implicadas en él, abre el camino para el diseño de nuevos antimicrobianos.

La maquinaria de división del neumococo

Recientemente hemos caracterizado estructural y funcionalmente la proteína esencial PcsB. El estudio combinado mediante difracción de rayos X, SAXS, centrifugación analítica e ingeniería de proteínas nos permitió proponer un mecanismo para la división celular mediada por PcsB (Bartual *et al.* 2014).

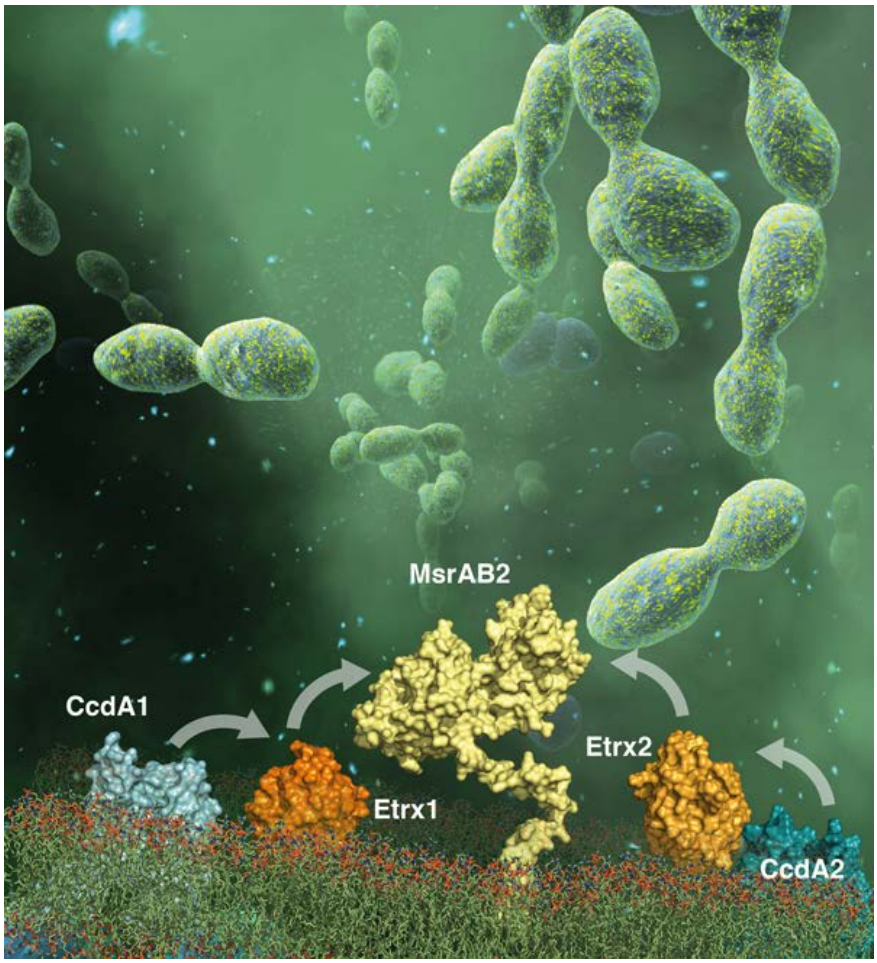


Figura 2. El sistema extracelular completo de resistencia a estrés oxidativo en Streptococcus pneumoniae está formado por dos proteínas integrales de membrana (CcdA1 y CcdA2), dos lipoproteínas (Etrx1 y Etrx2) y una metionina-sulfóxido reductasa (MsrAB2).

Bases estructurales del reconocimiento de los polisacáridos endógenos y microbianos por el receptor SIGN-R1 de los macrófagos

La vía clásica del complemento es fundamental en la protección innata frente a los patógenos. El receptor SIGN-R1 está implicado en una nueva estrategia de activación del complemento que previene que los patógenos encapsulados como *S. pneumoniae* escapen a la opsonización por C3. La determinación estructural de SIGN-R1 reveló la existencia de dos sitios distintos de unión a azucares. Esto permitiría que SIGN-R1 pudiera reconocer simultáneamente tanto las glicoproteínas del sistema inmune como los componentes polisacáridos de los microbios, explicando así el mecanismo de activación de la vía clásica del complemento realizada por SIGN-R1 (Silva-Martín *et al.* 2014).

Inositol fosfatos: síntesis regulación y función

Nuestro grupo se dedica al estudio de la biología estructural de enzimas implicadas en el metabolismo de los inositol fosfatos (IPs). Los IPs son pequeñas moléculas con múltiples funciones en las células; por ejemplo son segundos mensajeros o bien participan en eventos cruciales cómo el tráfico de vesículas, edición y reparación del DNA, exportación del RNA, etc. Son muchas las enzimas que sintetizan distintos IPs, así como las que los unen para llevar a cabo su función. Nuestro último trabajo se ha centrado en el estudio de la activación mediante calmodulina (CAM) de una IP kinasa (IP3 3K), la cual une un IP esencial (IP3) y genera otro distinto (IP4). IP3 3-K ha despertado un enorme interés en las últimas décadas debido a que su sustrato IP3 es un segundo mensajero que libera el calcio de sus almacenes celulares, y su producto IP4, es esencial para el desarrollo de los linfocitos. A su vez, estudios más recientes demuestran un papel de IP3 3K en la metástasis del cáncer de pulmón. Hemos obtenido la estructura cristalina de un complejo proteína-proteína entre calmodulina y el dominio de unión a CAM presente en la IP3 3K. Esta estructura en combinación con datos de SAXS (small-angle X-ray scattering) nos ha permitido proponer un modelo estructural completo del complejo IP3 3K - CAM (Figura 3). Los resultados obtenidos nos revelan aspectos esenciales sobre el mecanismo de regulación de la IP3 3K, así como una nueva forma de reconocimiento entre CAM y sus dianas. Las estructuras determinadas representan una pieza fundamental para entender el metabolismo de los IPs (Franco-Echevarria *et al.* 2014).

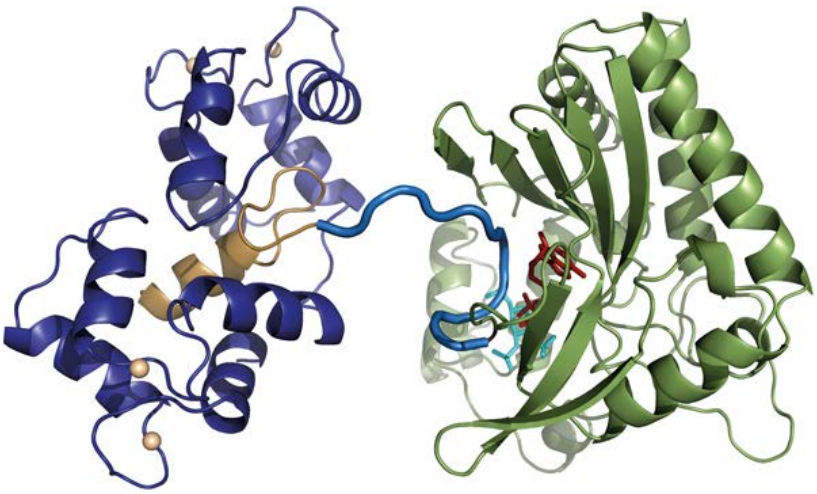


Figura 3. Modelo estructural experimental de la regulación de IP3 3K (verde y marrón) mediante CAM (azul), obtenido mediante combinación de estructuras cristalográficas y datos de SAXS.

Inhibición de UDG implicada en la reparación del DNA

En colaboración con el grupo de la Prof. Margarita Salas (CBM-CSIC), hemos llevado a cabo el estudio estructural de la inhibición de la enzima Uracil DNA Glicosilasa (UDG). Esta enzima pertenece a una familia encargada de iniciar una de las rutas de reparación de DNA (ruta BER "base scission repair"), detectando y eliminando el uracilo presente en el DNA. Se han descrito proteínas de bacteriófagos capaces de inhibir a esta enzima, cuya función es asegurar la viabilidad del DNA genómico del fago en su huésped. Una de estas proteínas es p56, codificada por el fago Φ29 de *Bacillus subtilis,* la cual inhibe a UDG con una gran afinidad. Hemos resuelto la estructura cristalina de un complejo entre UDG y el dímero de p56 a resolución atómica, así cómo la estructura de la UDG en estado libre. La estructura del complejo ha revelado que ambas proteínas se unen de forma muy específica, presentando múltiples interacciones tanto polares cómo hidrofóbicas. Esta gran especificidad surge de la capacidad de p56 de imitar la unión entre UDG y DNA. Por un lado, ambas subunidades de p56 actúan como una pinza que atrapa el residuo de UDG responsable del mecanismo de inserción de UDG en el DNA (Phe 191). Por otro lado, p56 bloquea el sitio activo de UDG responsable de unir y cortar el uracilo que se elimina del DNA. Este trabajo nos ha permitido entender las bases estructurales de la inhibición de UDG y cómo p56 es capaz de imitar la unión de esta enzima con DNA (Baños-Sanz *et al.* 2013).

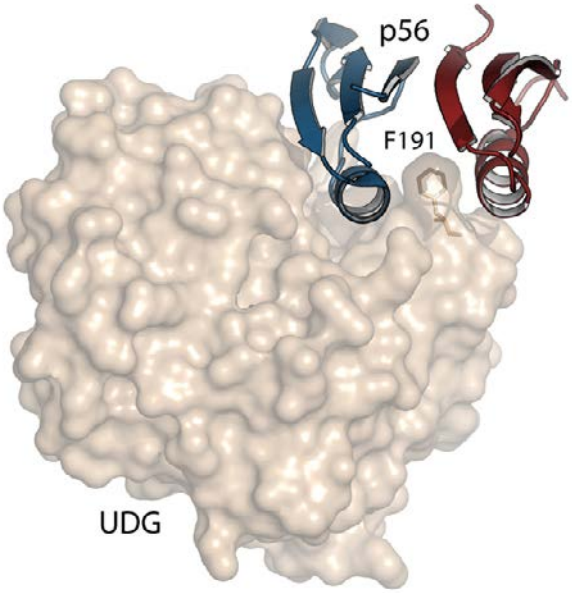


Figura 4. Estructura del complejo entre UDG (superfície) y p56 (diagrama de Ribbon en diferente color para cada subunidad de p56).

La Frequenina/NCS-1 como diana farmacológica para la regulación de la función sináptica en el autismo y el síndrome del X frágil

El sensor de Ca^{2+} Frequenina, también denominada *Neuronal Calcium Sensor 1* (Frq/NCS-1) está involucrado en patologías tales como el Síndrome del X Frágil (SXF) o el autismo, enfermedades en donde el número de sinapsis y la liberación de neurotransmisores están desreguladas. Con el fin de conocer el mecanismo de control de estas dos propiedades, estamos llevando a cabo una estrategia multidisciplinar que incluye estudios bioquímicos, cristalográficos y de biología celular. Hemos descubierto que Frq ha de interaccionar con Ric8, un activador de proteínas G, para regular las propiedades sinápticas arriba indicadas. Con el fin de entender los determinantes estructurales de la interacción entre Frq y Ric8, hemos resuelto la estructura de dFrq2, y la hemos comparado con un modelo de dFrq1, isoforma que presenta un 95% de identidad de secuencia con dFrq2 y que no interacciona con Ric8. En base a las diferencias encontradas, hemos generado mutantes de Frq1 que son capaces de interaccionar con Ric8. Así, hemos encontrado que R94 y T138 son esenciales para la interacción entre las dos proteínas y que estos requerimientos estructurales se conservan en humano. Los resultados obtenidos sugieren que la interfase Frq-Ric8 podría constituir una diana farmacológica contra las citadas enfermedades (Baños-Mateos *et al.* 2014 y Romero-Pozuelo *et al.* 2014). Actualmente, nuestra investigación se centra en la búsqueda de nuevas moléculas para su uso terapéutico, que interaccionen con Frq e inhiban la interacción con Ric8, para de esta manera restablecer la función sináptica en el autismo y el SXF.

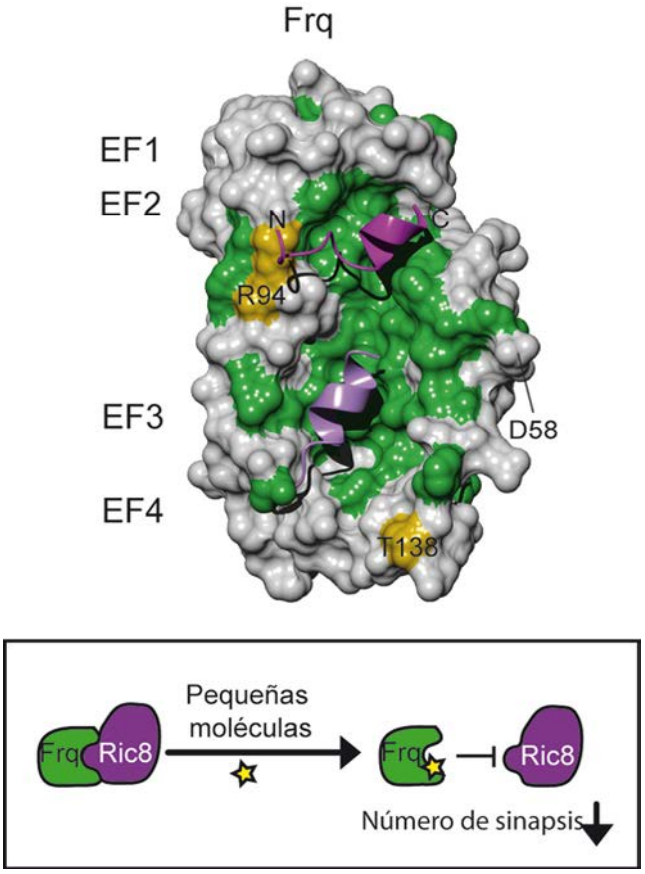


Figura 5. Detalles de la superficie molecular de dFrq2 y representación esquemática de la acción de los nuevos fármacos en desarrollo.

El complejo Pygo-BCL9 en la ruta de señalización Wnt: lectura del estado de metilación de la cola histona H3

Nuestro grupo está interesado en entender la función del dominio PHD de Pygo, que participa en la activación mediada por ß-Catenina/Armadillo de la transcripción de genes Wnt. El dominio PHD de Pygo permite "traducir" el lenguaje de las histonas y ha evolucionado para reconocer distintas marcas de metilación de las mismas, que están relacionadas con la activación/silenciamiento de genes. Una activación incorrecta de la ruta Wnt desencadena en cáncer, generalmente de colon, de ahí que sea necesario entender el mecanismo de acción de la proteína Pygo y cómo son sus interfases de interacción proteína-proteína, que constituyen dianas terapéuticas contra el cáncer de colon. En un trabajo previo, demostramos que el dominio PHD de humano y Drosophila interacciona con el domino HD1 de BCL9/Legless para así reconocer, de manera específica, la cola de la histona H3 metilada en la lisina 4 (H3K4me) (Fiedler *et al.* 2008). Las estructuras cristalográficas mostraron que la proteína Pygo de Drosophila presenta una mutación triptófano>fenilalanina en el *pocket* de reconocimiento de la histona H3, que reduce la afinidad por la misma. En este nuevo trabajo publicado (Miller *et al.* 2013), las estructuras resueltas por técnicas cristalográficas y de RMN nos han permitido descubrir una nueva hendidura semiaromática, colindante con esta fenilalanina arriba mencionada, que permite reconocer la metilación asimétrica de la arginina 2 (R2me2a) de la cola H3 de la histona, que constituye una marca de silenciamiento génico. La estructura del complejo ternario entre Pygo, BCL9/Legless y la cola de histona H3 ha revelado un nuevo modo de reconocimiento de la arginina 2 dimetilada asimétricamente, que implica interacciones polares entre la R2me2a y el dominio PHD de Pygo. Además, hemos demostrado que la integridad de este nuevo sitio es esencial para la correcta diferenciación de tejidos, función de la ruta de señalización Wnt. Es muy interesante destacar que hemos encontrado que la versión "humanizada" de la proteína Pygo de Drosophila permite también activar genes de la ruta Notch, indicando que las proteínas Pygo de otros ortólogos están relacionadas inherentemente con la activación de esta ruta, habilidad que durante la evolución, el ortólogo de Drosophila perdió para estar únicamente dedicado a la ruta de señalización Wnt.

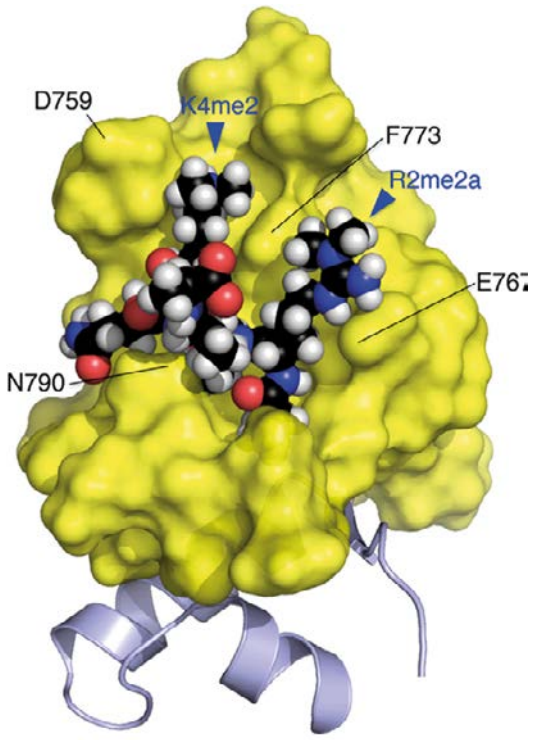


Figura 6. Reconocimiento de la histona H3 metilada en la arginina 2 y la lisina 4 (H3R2me2aK4me2) por el complejo PHD-HD1 de Pygo-BCL9/Armadillo de Drosophila.

Biología estructural de enzimas activas en carbohidratos

Nuestro objetivo general es comprender los mecanismos concertados de reconocimiento molecular de proteínas que intervienen en el procesado de carbohidratos, y las sofisticadas estrategias que controlan su especificidad a nivel atómico. Además de su relevancia fisiológica en muchos procesos biológicos esenciales, este conocimiento es básico para acometer la ingeniería molecular de enzimas con fines biotecnológicos. Los avances en 2013-2014 se han centrado fundamentalmente en dos líneas:

Mecanismos moleculares de degradación de la pared celular vegetal

La pared celular vegetal es una estructura extremadamente compleja y heterogénea que está constituida por un entramado de polisacáridos entrecruzados muy resistente a la degradación. Su biotransformación es crucial en el ciclo del carbono pero, además, es cada vez mayor el interés biotecnológico por la conversión de lignocelulosa en combustible y productos de valor añadido mediante el desarrollo de una actividad industrial sostenible. Las enzimas implicadas en la degradación de la pared celular frecuentemente presentan dominios no catalíticos que se han revelado como herramientas sutiles para la regulación de la especificidad y eficacia de la actividad enzimática. Estas enzimas modulares presentan una gran flexibilidad que maximiza la plasticidad y la accesibilidad en la interacción con sus sustratos. Sin embargo, esta característica las convierte en difíciles objetivos para su análisis por cristalografía. Nuestro grupo ha conseguido realizar el análisis estructural de Xyn30D, una enzima modular completa, lo que ha revelado nuevas características del dominio suplementario que definen funcionalidades no observadas anteriormente en enzimas homólogas. Mediante estudios estructurales de la enzima completa y de sus dominios aislados, y ensayos de unión a sustratos, hemos logrado identificar el papel que la modularidad juega en la despolimerización de xilanos altamente sustituidos (Sainz-Polo *et al.* 2014).

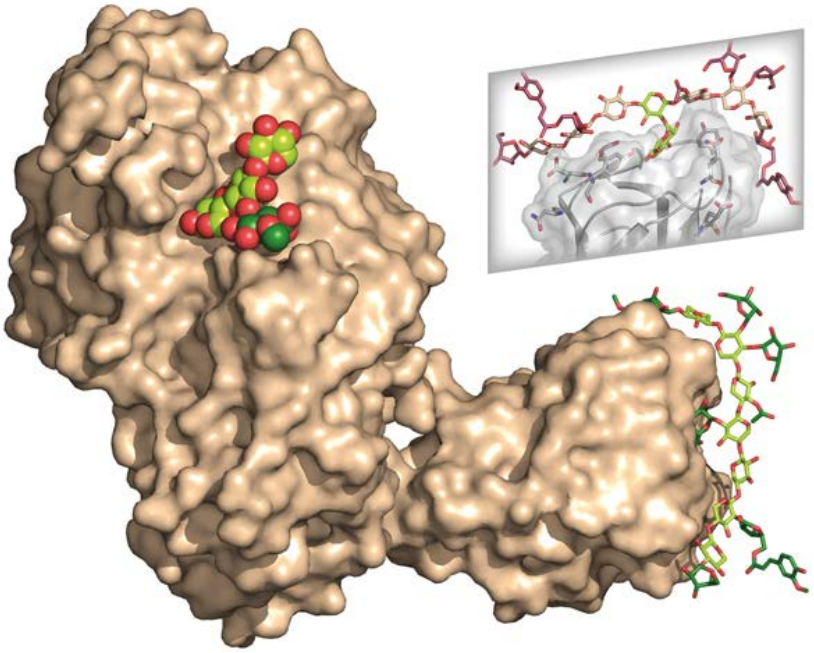


Figura 7. Xyn30D es una enzima modular con una estructura de dominios GH35-CBM35 muy poco frecuente y que presenta una flexibilidad inusualmente moderada. Nuestros resultados sugieren que Xyn30D está involucrada en la depolimerización de xilanos altamente decorados mediante una interacción orientada con su sustrato natural (Sainz-Polo *et al.* 2014)

Enzimas productoras de prebióticos

Los fructooligosacáridos (FOS) son polímeros de fructosa con efecto prebiótico debido a su capacidad de estimular de forma selectiva el crecimiento de bacterias beneficiosas en el tracto digestivo, contribuyendo a la prevención de enfermedades cardiovasculares, cáncer de colon y osteoporisis. Diferentes tipo de FOS presentan nuevos perfiles de actuación de manera que hay un interés creciente en el desarrollo de nuevos productos capaces de "manipular" la microbiota de una forma específica y personalizada al paciente. En este sentido, hemos conseguido mejorar el perfil de producción de FOS de una Ffase de levadura duplicando la cantidad y aumentando la especificidad del producto obtenido (Abreu *et al.* 2013). Así mismo, hemos reportado la estructura de la invertasa de *Saccharomyces*, una enzima también productora de FOS (Sainz-Polo *et al.* 2013). Se trata de una enzima que ha sido utilizado tradicionalmente como modelo desde los primeros tiempos de la ciencia bioquímica, y una de las enzimas más utilizadas en la industria, cuya estructura, sin embargo, era desconocida hasta ahora. Es por ello que el trabajo tuvo una gran repercusión en los medios de divulgación (ver más abajo).

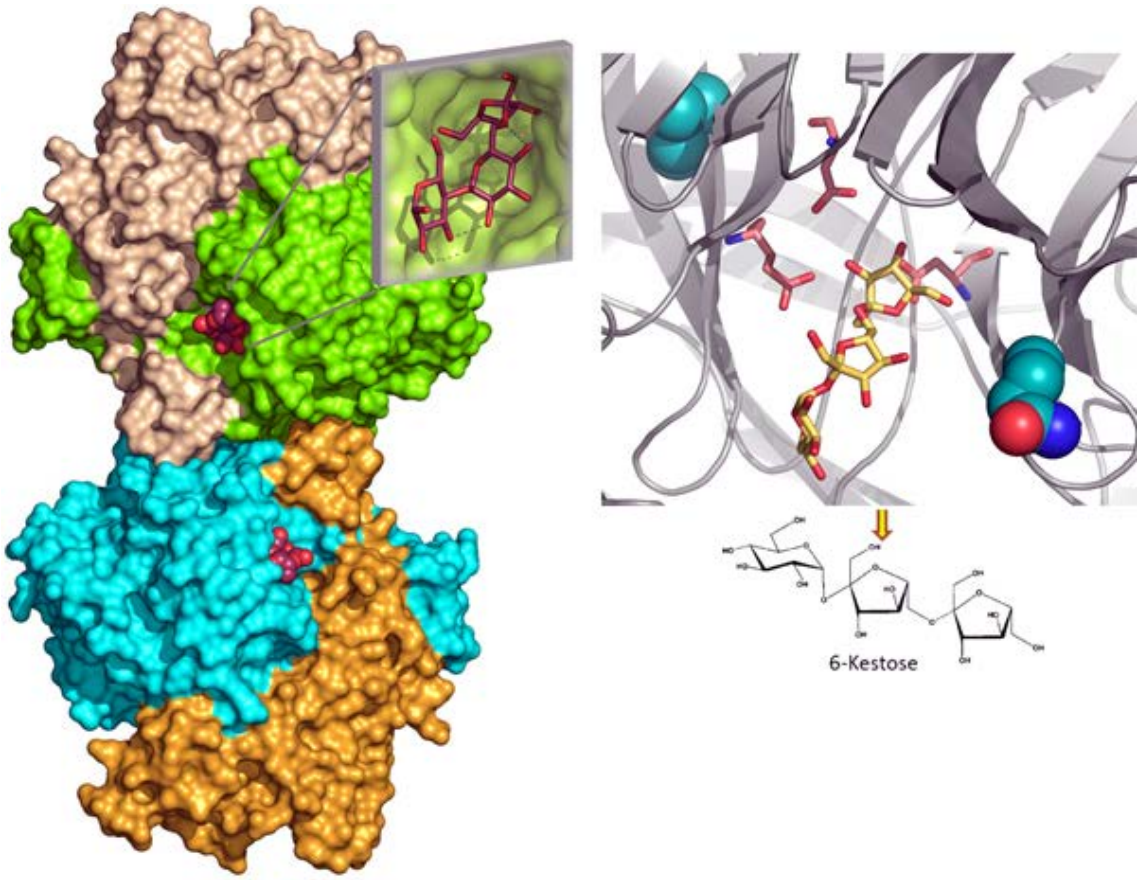


Figura 8. Izquierda: La β-fructofuranosidasa de *Phaffia rhodozyma* es una enzima altamente glicosilada que presenta una estructura dimérica única en su familia, mediada por un segmento de unos cien residuos insertados en el extremo c-terminal de la cadena peptídica, y por una de sus cadenas glicánicas. El análisis de sus complejos ha mostrado las bases de su amplia especificidad y su potencial uso en la obtención de una amplia gama de compuestos bioconjugados. Derecha:La Ffase de *Swannyomyces occidentalis* sometida a un proceso de evolución dirigida es capaz de producir doble cantidad total de FOS compuestos mayoritariamente de 6-kestosa (Abreu *et al.* 2013)

Análisis estructural de las interacciones lípido-proteína en sistemas enzimáticos de *Lactobacillus plantarum*

Las interacciones lípido-proteína aparecen en una gran variedad de contextos biológicos fisiológicamente relevantes: desde aquellas que aparecen en membranas biológicas, implicando tanto a proteínas integrales como a proteínas que interaccionan transitoriamente con ellas, hasta las presentes en sistemas enzimáticos con sustratos lipídicos que forman fases como micelas o emulsiones. El grupo dirigido por José M. Mancheño se ha centrado en la caracterización estructural de las interacciones proteína-lípido de sistemas enzimáticos de la bacteria láctica *Lactobacillus plantarum*, debido a su relevancia en salud humana y animal. Concretamente, nos hemos centrado en distintas lipasas/esterasas y glicerofosfodiester fosfodiesterasas. Los logros más relevantes obtenidos en este contexto en el periodo 2013-2014 han sido:

Caracterización de una nueva carboxilesterasa (LpEst1) de L. plantarum perteneciente a la familia de las lipasas relacionadas con la lipasa de mamíferos dependiente de hormona

La estructura de LpEst1 (Álvarez, Esteban-Torres *et al.* 2014) ha revelado novedosas características estructurales dentro de la familia de las αβ-hidrolasas, así como un nuevo mecanismo de dimerización. El análisis del centro activo ha permitido generar variedades con especificidad alterada.

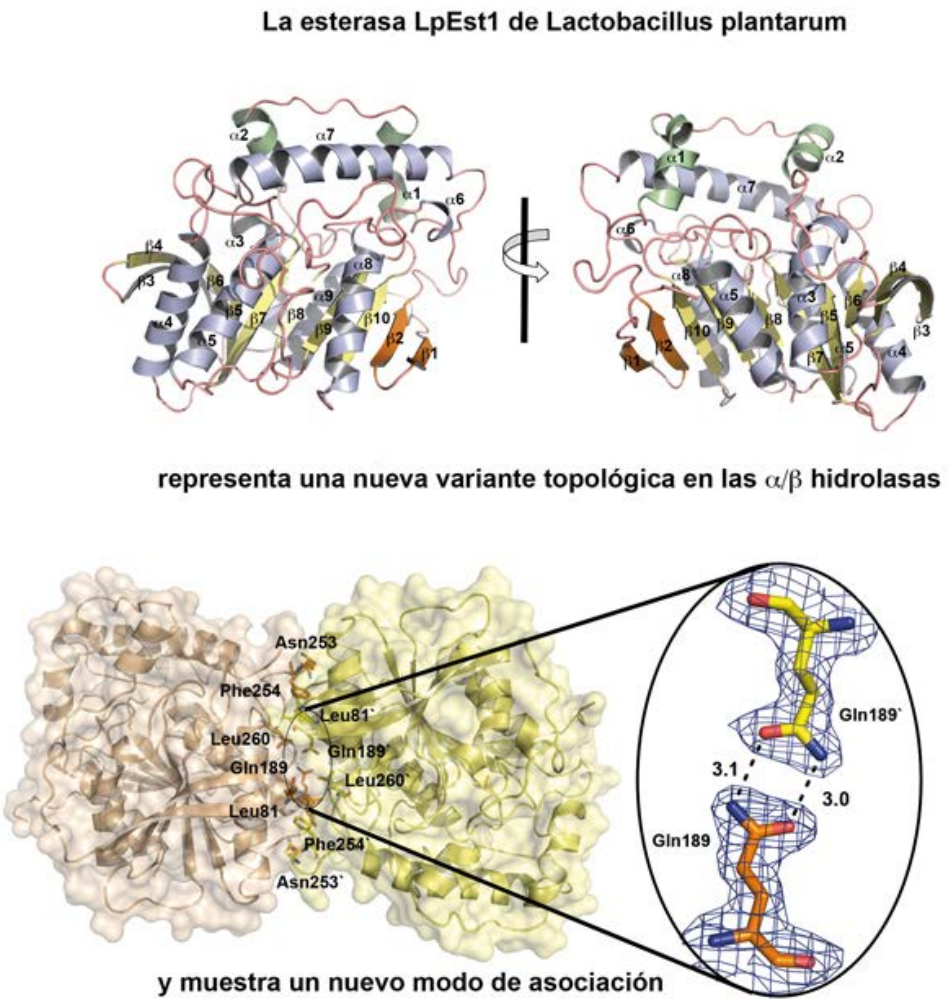


Figura 9. La estructura de la esterasa LpEst1 de *Lactobacillus plantarum* reveló una nueva topologia en las α/β hidrolasas así como un nuevo modo de dimerización.

Análisis estructural y del comportamiento asociativo de la esterasa Cest-2923

La combinación de estudios cristalográficos con análisis del comportamiento hidrodinámico de la esterasa Cest-2923 ha permitido comprender el complejo pleomorfismo demostrado por esta proteína. Su estado asociativo, en donde coexisten monómeros, dímeros y tetrámeros, depende marcadamente del pH del medio (Benavente *et al.* 2013).

Análisis funcionales de distintas esterasas de L. Plantarum

Se ha caracterizado funcionalmente una batería significativa de esterasas con objeto de determinar las condiciones óptimas de actividad enzimática (Esteban-Torres *et al.* 2013, 2014a, 2014b, 2014c). Los análisis se han realizado desde la perspectiva de su uso en procesos industriales de producción de alimentos.

Bases estructurales para el control del estrés abiótico en plantas

Las plantas han desarrollado mecanismos específicos de defensa frente a las agresiones externas. Los estreses hídrico y salino representan uno de los problemas que más dramáticamente afectan a la agricultura. Muchos de los mecanismos adaptativos ocurren en la membrana celular donde se requiere la regulación de transportadores y canales moleculares implicados en el mantenimiento de la concentración de iones necesaria para la vida. Desde un punto de vista molecular los niveles el calcio y el ácido abcísico (ABA) codifican la información necesaria para orquestar la respuesta celular al estrés. Hemos descubierto y caracterizado una nueva familia de proteínas, CAR de "C2-domain ABA-related" que localizan la maquinaria de reconocimiento de ABA en la membrana. El análisis conjunto de datos bioquímicos y cristalográficos ha proporcionado un modelo que ilustra cómo las proteínas CAR se anclan en la membrana y se unen específicamente a las proteínas sensoras de ABA (Rodriguez *et al.* 2014). Puesto que la actividad de estas proteínas depende de calcio, el sistema representa el núcleo central en la decodificación de los estímulos mediados por ABA y calcio, y proporciona una diana con relevancia biotecnológica para el empleo de las plantas en nuestro beneficio. Además, hemos estudiado, la familia de 25 quinasas CIPK que regulan la función de varios transportadores iónicos implicados en restablecer la homeostasis iónica en situaciones de estrés. Nuestro análisis explica como las CIPKs se activan específicamente para coordinar la respuesta celular a un estrés concreto (Chaves-Sanjuan *et al.* 2014).

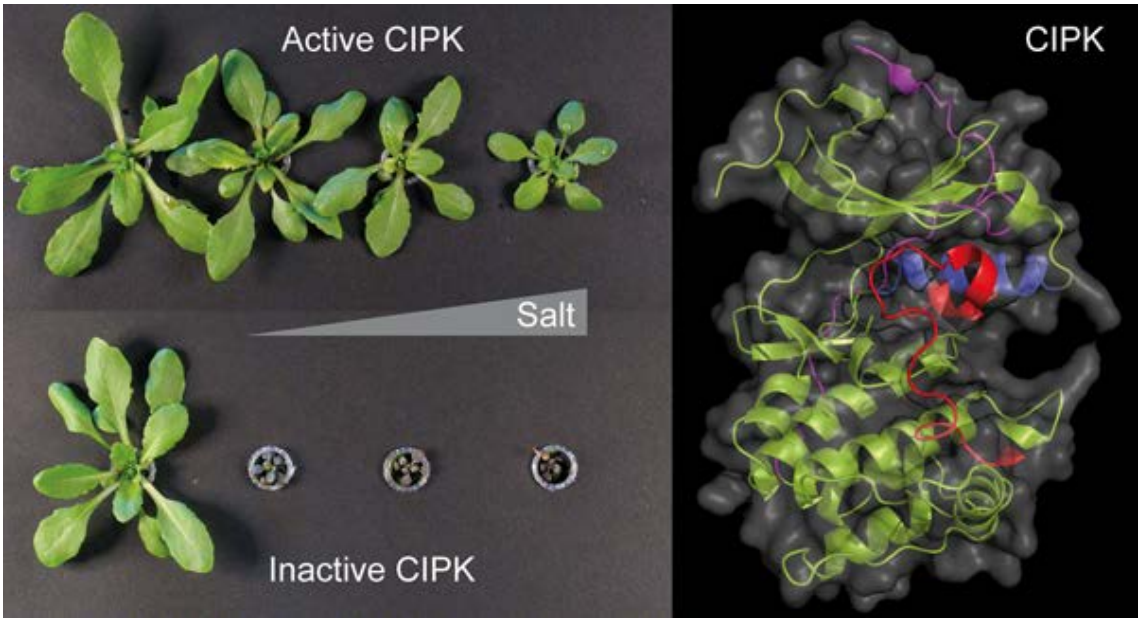


Figura 10. La inactivación de una CIPK, cuya estructura tridimensional se muestra a la derecha, hace que la planta modelo *Arabidopsis thalina* no se desarrolle en presencia de sal.

Divulgación y enseñanza a distancia de la cristalografía

Conscientes de la importancia de la investigación científica y de que sus logros lleguen a la sociedad, los investigadores del Departamento se esfuerzan no sólo en difundir su trabajo a través de la web departamental (http://www.xtal.iqfr.csic.es/), sino que han conseguido alimentar un programa que acerca los fundamentos de la cristalografía a la sociedad en sus diferentes niveles, incluyendo estudiantes y a la comunidad científica en general. Este programa, dedicado al aprendizaje de la cristalografía, se ofrece en forma de tutoría (http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/, en dos idiomas, español e inglés). Aunque según *Google Analytics*, *OneStat.com*, o *ClustrMaps* recibe entre 1000 y 1500 visitas diarias, distribuidas por todos los países del mundo, pero especialmente por EE.UU., Europa, India y los países de América Latina. Este tutorial ha sido seleccionado como uno de los sitios web de interés para el aprendizaje y educación en cristalografía (http://bit.ly/1zCsBOX) y recogido como tal en la web conmemorativa del Año Internacional de la Cristalografía (http://bit.ly/1AvTc0d), y se ofrece como una de las mejores herramientas de aprendizaje en línea por varias universidades de EE.UU. (véase, por ejemplo: http://bit.ly/guMQax)

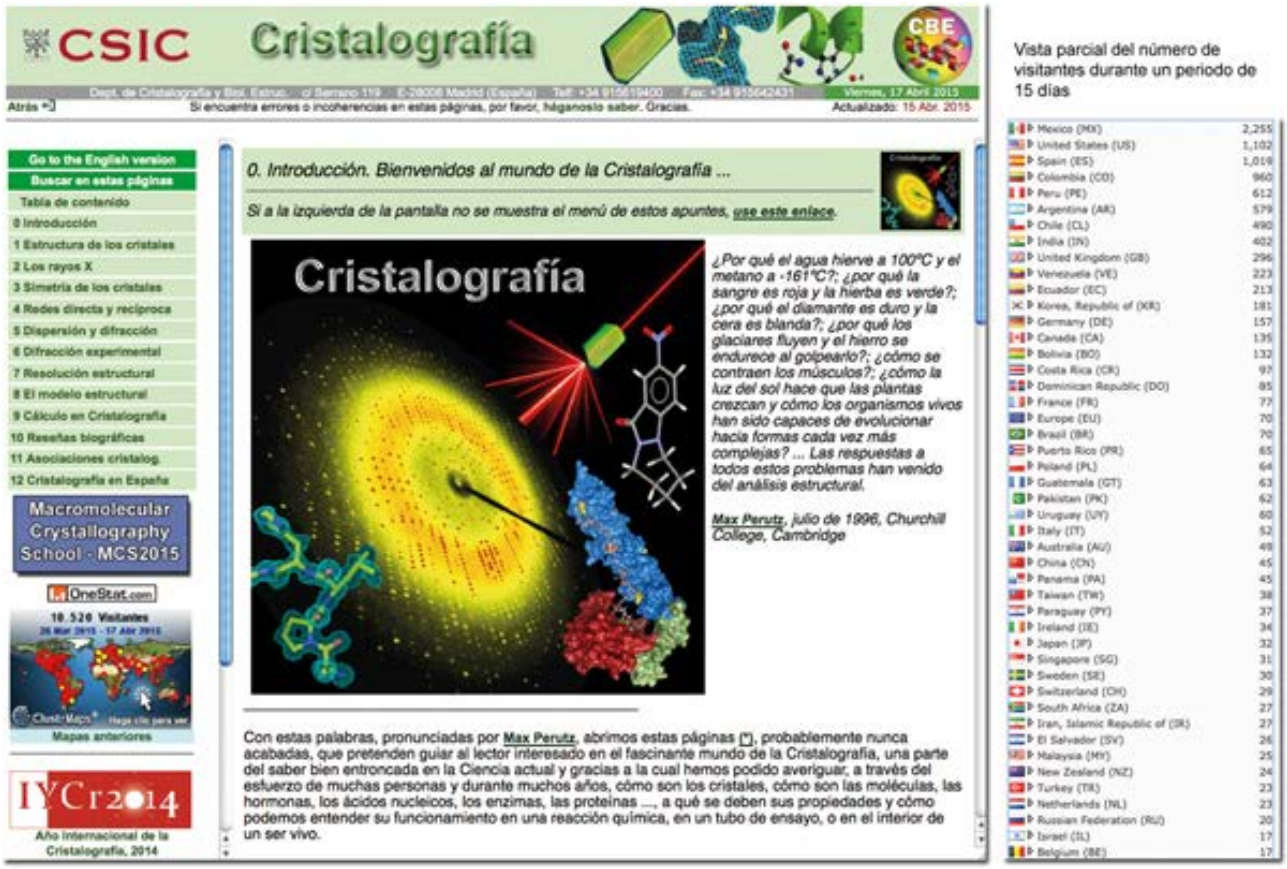


Figura 11. Instantánea de la página de bienvenida del tutorial que sobre cristalografía se muestra en http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/. A la derecha se muestra una lista de los países más significativos de donde proceden los visitantes de larga duración correspondiente a un periodo de 3 semanas.

Publicaciones

Abdullah, M.R.; Gutiérrez-Fernández, J.; Pribyl, T.; Gisch,N.; Saleh, M.; Rohde, M.; Petruschka, L.; Burchhardt, G.; Schwudke, D.; Hermoso, J.A. and Hammerschmid, S. (2014). Structure of the pneumococcal L,D-carboxypeptidase DacB and pathophysiological effects of disabled cell wall hydrolases DacA and DacB. ***Molecular Microbiology*** *93 (6), 1183-1206*

Albert, A. (2014). Capítulo de libro: "Comunicación celular a escala atómica" en ***A través del cristal. Cómo la cristalografía ha cambiado la visión del mundo (2014).*** (M. Martínez-Ripoll, J.A. Hermoso y Armando Albert, coord.), CSIC-Catarata, pp. 171-182, ISBN: 978-84-00-09800-1

Alvarez, L.; Espaillat, A.; Hermoso, J.A.; De Pedro, M.A. and Cava, F. (2014). Peptidoglycan remodeling by the coordinated action of multispecific enzymes. ***Microbial Drug Resistance*** *20, 1-9*

Alvarez, Y.; Esteban-Torres, M.; Cortés-Cabrera, A.; Gago, F.; Acebrón, I.; Benavente, R.; Mardo, K.; de Las Rivas, B.; Muñoz, R.; Mancheño, J.M. (2014). Esterase LpEst1 from *Lactobacillus plantarum*: a novel and atypical member of the α/β hydrolase superfamily of enzymes. ***PLoS ONE*** *9(3):e92257*

Artola-Recolons, C.; Lee, M.; Bernardo-García, N.; Blázquez, B.; Hesek, D.; Bartual, S.; Mahasenan, K.V.; Lastochkin, E.; Pi, H.; Meindl, K.; Boggess, W.; Uson, I.; Fisher, J.F.; Mobashery, S. & Hermoso, J.A. (2014). Structure and Cell Wall Cleavage by Modular Lytic Transglycosylase MltC of Escherichia coli. ***ACS Chemical Biology*** *9 (9), 2058–2066*

Baños-Mateos, S., Chaves-Sanjuán, A., Mansilla, A., Ferrús, A., Sánchez-Barrena, MJ. (2014) Frq2 from Drosophila melanogaster: cloning, expression, purification, crystallization and preliminary X-ray analysis. ***Acta Cryst. Section*** *F 70, 530-534*

Bartual, S.G.; Straume, D.; Stamsås, G.A.; Muñoz, I.G.; Alfonso, C.; Martínez-Ripoll, M.; Håvarstein, L.S. & Hermoso, J.A. (2014). Structural basis of PcsB-mediated cell separation in *Streptococcus pneumoniae.* ***Nature Communications*** *5, Article number 3842*

Bernardo, N. and Hermoso J.A. (2014). Capítulo de libro: "*Una ventana hacia las enfermedades infecciosas*". En **A través del Cristal. Cómo la cristalografía ha cambiado la vision del mundo.** (Martín Martínez-Ripoll, Juan A. Hermoso and Armando Albert coord.), CSIC-Catarata, (2014). ISBN: 978-84-00-09800-

Bortolotti, A.; Sánchez-Azqueta, A.; Maya, C.M.; Velázquez, A.; Hermoso, J.A.; Medina, M.; Cortez, N. (2014). The C-terminal extension of bacterial flavodoxin-reductases: involvement in the hydride transfer mechanism from the coenzyme. ***BBA - Bioenergetics*** *1837, 33–43*

Brabcova, J., Carrasco-Lopez, C., Bavaro T., Hermoso, J.A., Palomo, J.M**.** (2014). *Escherichia coli LacZ* β-galactosidase inhibition by monohydroxy acetylated glycopyranosides: Role of the acetyl groups. ***J Mol Cata B: Enzym.*** *107, 31-38*

Chaves-Sanjuán A, Sánchez-Barrena MJ, González-Rubio JM, Albert A. (2014) Preliminary crystallographic analysis of the ankyrin-repeat domain of *Arabidopsis thaliana* AKT1: identification of the domain boundaries for protein crystallization. ***Acta Crystallographica*** F70, 509-512

Chaves-Sanjuan, A.; Sanchez-Barrena, M.J.; Gonzalez-Rubio, J.M.; Moreno, M.; Ragel, P.; Jimenez, M.; Pardo, J.M.; Martinez-Ripoll, M.; Quintero, F.J.; Albert, A. (2014) Structural basis of the regulatory mechanism of the plant CIPK family of protein kinases controlling ion homeostasis and abiotic stress. ***Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS*** *111, 4532-4541*

Chioua, M.; Samadi, A.; Soriano, E.; Infantes, L.; Marco-Contelles, J. (2014) Silver Triflate-Catalyzed Cyclization of 2-Amino-6-propargylamineazines Leading to Iminoimidazoazines. ***Adv. Synth. Catal.*** 356, 1235-1241

Espaillat, A.; Carrasco-López, C.; Bernardo-García, N.; Pietrosemolli, N.; Otero, L.H.; Alvarez, L.; de Pedro, M.A.; Pazos, F.; Davis, B.M.; Waldor, M.K.; Hermoso, J.A. and Cava, F. (2014). Structural bases for the broad specificity of a new family of amino acid racemases. ***Acta Cryst. D*** *70, 79-90*

Esteban-Torres, M.; Barcenilla, J.M.; Mancheño, J.M.; de las Rivas, B.; Muñoz, R. (2014b). Characterization of a versatile arylesterase from *Lactobacillus plantarum* active on wine esters. ***J. Agric. Food Chem***. *62, 5118-5125*

Esteban-Torres, M.; Mancheño, J.M.; de las Rivas, B.; Muñoz, R. (2014c). Characterization of a cold-active esterase from *Lactobacillus plantarum* suitable for food fermentations. ***J. Agric. Food Chem**. 62, 5126-5132*

Esteban-Torres, M.; Mancheño. J.M.; de las Rivas, B.; Muñoz, R. (2014a). Production and characterization of a tributyrin esterase from Lactobacillus plantarum suitable for cheese lipolysis. ***J. Dairy Sci**. 97, 6737-6744*

Ferreira, P.; Villanueva, R.; Martínez-Júlvez, M.; Herguedas, B.; Marcuello, C.; Fernandez-Silva, P.; Cabon, L.; Hermoso, J.A.; Lostao, A.; Susin, S.; Medina, M**.** **(**2014). Structural insights into the coenzyme mediated monomer-dimer transition of the pro-apoptotic Apoptosis Inducing Factor. ***Biochemistry** 53, 4204–4215*

Fishovitz, J.; Hermoso, J.A.; Chang, M. & Mobashery, S. (2014). Penicillin-binding Protein 2a of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. ***UBMB Life** 66, 572-577*

Fishovitz, J.; Rojas-Altuve, A.; Otero, L.H.; Dawley, M.; Carrasco-López, C.; Chang, M.; Hermoso, J.A. & Mobashery, S. (2014). Disruption of Allosteric Response as an Unprecedented Mechanism of Resistance to Antibiotics. ***J. Am. Chem. Soc.** 136, 9814–9817*

Franco-Echevarria, E., Baños-Sanz, J.I., Monterroso, B., Round A, Sanz-Aparicio, J., Gonzalez, B* (2014). A new calmodulin binding motif for inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase regulation. ***Biochem J**. 463, 319-328*

Fulde, M.; Bernardo-García, N.; Rohde, M.; Nachtigall, N.; Frank, R.; Preissner, K. T.; Klett, J.; Morreale, A.; Chhatwal, G. S.; Hermoso, J. A. & Bergmann, S. (2014). Pneumococcal phosphoglycerate kinase interacts with plasminogen and its tissue activator. ***Thrombosis and Haemostasis** 111 3, 401-416*

Gonzalez-Guzman, M.; Rodriguez, L.; Lorenzo-Orts, L.; Pons, C.; Sarrion-Perdigones, A.; Fernandez, M.A.; Peirats-Llobet, M.; Forment, J.; Moreno-Alvero, M.; Cutler, S.R.; Albert, A.; Granell, A.; Rodriguez, P.L. (2014) Tomato PYR/PYL/RCAR abscisic acid receptors show high expression in root, differential sensitivity to the abscisic acid agonist quinabactin, and the capability to enhance plant drought resistance. ***Journal of Experimental Botany** 65, 4451-4464*

Gutiérrez-Fernández, J.; Vaquero, M.E.; Prieto, A.; Barriuso, J.; Martínez**,** M.J. and Hermoso, J.A. (2014). Crystal Structures Of Ophiostoma Piceae Sterol Esterase: Activation Mechanism And Product Release. ***Journal of Structural Biology** 187, 215-222. (portada de la revista)*

Hermoso J.A. (2014). Getting CAD in Shape: The Atomic Structure of Human Dihydroorotase Domain. ***Structure** 22, 179-181*

Hermoso, J.A. (2014). Aportaciones de la cristalografía a la medicina. De la comprensión de las armas moleculares de los patógenos al desarrollo de fármacos contra enfermedades infecciosas. ***Investigación y Ciencia** Julio, Nº. 454, 11-14*

Jiménez, N.; Esteban-Torres, M.; Mancheño, J.M.; de Las Rivas, B.; Muñoz, R. (2014). Tannin degradation by a novel tannase enzyme present in some *Lactobacillus plantarum* strains. ***Appl. Environ. Microbiol**. 80, 2991-2997.*

Martínez-Caballero, S.; Cano-Sánchez, P.; Mares-Mejía, I.; Díaz-Sánchez, A.; Macías-Rubalcava, M.; Hermoso, J.; Rodríguez-Romero, A. (2014). Comparative study of two GH19 chitinase-like proteins from Hevea brasiliensis, one exhibiting a novel carbohydrate-binding domain. ***FEBS Journal** 281(19):4535-54*

Martínez-Ripoll, M; López Sancho, J.M.; Moreno Gómez, E. (2014) El CSIC cumple 75 años. ***Revista Española de Física** 28, 25-27*

Martínez-Ripoll, M. (2014). Capítulo de libro: "Una historia con claroscuros plagada de laureados Nobel". En **A través del Cristal. Cómo la cristalografía ha cambiado la vision del mundo.** (Martín Martínez-Ripoll, Juan A. Hermoso and Armando Albert coord.), CSIC-Catarata, (2014). ISBN: 978-84-00-09800-1

Martínez-Ripoll, M.; Hermoso, J.A. & Albert, A. (2014). Capítulo de libro: *"A través del cristal y más allá"*. En **A través del Cristal. Cómo la cristalografía ha cambiado la vision del mundo.** (Martín Martínez-Ripoll, Juan A. Hermoso and Armando Albert coord.), CSIC-Catarata. ISBN: 978-84-00-09800-1

Mesa-Torres, N.; Yunta, C.; Fabelo-Rosa, I.; Gonzalez-Rubio, J.M.; Sanchez-Ruiz, J.M.; Salido, E.; Albert, A.; Pey, A.L. (2014) The consensus-based approach for gene/enzyme replacement therapies and crystallization strategies: the case of human alanine:glyoxylate aminotransferase. ***Biochemical Journal** 462, 453-463*

Rico-Díaz, A., Vizoso-Vázquez, A-, Cerdán, M.A., Becerra, M., Sanz-Aparicio, J. (2014). Crystallization and preliminary X-ray diffraction data of β-galactosidase from *Aspergillus niger*. ***Acta Crystallogr.*** *F70, 1529-1531*

Riveron, J.M.; Yunta, C.; Ibrahim, S.S.; Djouaka, R.; Irving, H.; Menze, B.D.; Ismail, H.M.; Hemingway, J.; Ranson, H.; Albert, A.; Wondji, C.S. (2014) A single mutation in the GSTe2 gene allows tracking of metabolically based insecticide resistance in a major malaria vector. ***Genome Biology*** *15, R27*

Rodriguez, L.; Gonzalez-Guzman, M., Diaz, M.; Rodrigues, A.; Izquierdo-Garcia, A.C.; Peirats-Llobet, M.; Fernandez, M.A.; Antoni, R.; Fernandez, D.; Marquez, J.A.; Mulet, J.M., Albert, A.; Rodriguez, P.L. (2014) C2-Domain Abscisic Acid-Related Proteins Mediate the Interaction of PYR/PYL/RCAR Abscisic Acid Receptors with the Plasma Membrane and Regulate Abscisic Acid Sensitivity in *Arabidopsis.* ***The Plant Cell*** *12,* 4802-4820

Romero-Pozuelo, J., Dason, J.S., Mansilla, A., Baños-Mateos, S., Sardina JL, Chaves-Sanjuán, A,, Jurado-Gómez, J,, Santana, E., Atwood, H.L., Hernández-Hernández, A., Sánchez-Barrena, M.J., Ferrús, A. (2014) The binding of a Calcium sensor to a guanine-exchange factor mediates the regulation of synapse number and probability of release. ***Journal of Cell Science*** *127(19), 4246-4259*

Sainz-Polo, M.A; Valenzuela, S.; González-Pérez, B.; Pastor, F.J.; Sanz-Aparicio, J. (2014). Structural analysis of glucuronoxylan specific Xyn30D and its attached CBM35 domain give insights into the role of modularity in specificity. ***J. Biol. Chem.*** *289, 31088-31101*

Sainz-Polo, M.A., González-Pérez, B., Pastor, F.J., Sanz-Aparicio, J. (2014). Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the N-terminal domain of Paenibacillus barcinonensis xylanase 10C containing the CBM22-1--CBM22-2 tandem. ***Acta Crystallogr.*** *F71, 136-140*

Sainz-Polo, M.A.Valenzuela, S., Pastor, F.J., Sanz-Aparicio, J. (2014). Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of Xyn30D from Paenibacillus barcinonensis. ***Acta Crystallogr.*** *F70, 963-6*

Sammito, M.; Meindl, K.; de Ilarduya, I.; Millán, C.; Artola-Recolons, C.; Hermoso, J. & Usón, I. (2014). Structure solution with ARCIMBOLDO using fragments derived from distant homology models. ***FEBS Journal*** *281, 4029-4045*

Sanz-Aparicio, J. (2014). Capítulo de libro: "El arma secreta de la biotecnología" en ***A través del cristal. Cómo la cristalografía ha cambiado la visión del mundo (2014).*** (M. Martínez-Ripoll, J.A. Hermoso y Armando Albert, coord.), CSIC-Catarata, pp. 155-170, ISBN: 978-84-00-09800-1

Silva-Martín, N.; Bartual, S.G.; Ramírez-Aportela, E.; Chacón, P.; Park, C.G. and Hermoso**,** J.A. (2014). Structural Basis for Selective Recognition of Endogenous and Microbial Polysaccharides by Macrophage Receptor SIGN-R1. ***Structure*** *22 1595–1606. (portada de la revista)*

Silva-Martín, N.; Retamosa, G.; Maestro, B; Bartual, S.G.; Rodes, M.J.; García, P.; Sanz, J.M. & Hermoso, J.A. (2014). Crystal structures of CbpF complexed with atropine and ipratropium reveal clues for the design of novel antimicrobials against *Streptococcus pneumoniae.* ***BBA - General Subjects*** *129-135*

Stelter, M.; Molina, R.; Jeudy, S.; Kahn, R.; Abergel, C. and Hermoso, J.A. (2014). A complement to the modern crystallographer's toolbox: caged gadolinium complexes with versatile binding modes. ***Acta Cryst. D*** *70, 1506-1516*

Abreu, M., Alvaro-Benito, M., Sanz-Aparicio, J., Plou, F.J., Fernandez-Lobato, M., Alcalde, M. (2013). Synthesis of 6-kestose using a highly efficient β-fructofuranosidase engineered by directed evolution. ***Adv. Synth. Catal.*** *1698-1702*

Baños-Sanz, J.I., Mojardín, L., Sanz-Aparicio, J., Lázaro, J.M., Villar, L., Serrano-Heras, G., González, B., and Salas, M., (2013) Crystal structure and functional insights into uracil-DNA glycosylase inhibition by phage ϕ29 DNA mimic protein p56. ***Nucleic Acids Research*** 41, 6761-6773

Benavente, R.; Esteban-Torres, M.; Acebrón, I.; de Las Rivas, B.; Muñoz, R.; Alvarez, Y.; Mancheño, J.M. (2013). Structure, biochemical characterization and analysis of the pleomorphism of carboxylesterase Cest-2923 from Lactobacillus plantarum WCFS1. ***FEBS J.*** *280, 6658-6671*

Bouit, P.A.; Infantes, L.; Calbo, J.; Viruela, R.; Ortí, E.; Delgado, J.L.; Martín, N. (2013) Efficient Light Harvesters based on the 10-(1,3-Dithiol-2-ylidene)anthracene core. ***Org. Lett.*** 15, 4166-4169

Chioua, M.; Soriano, E.; Infantes, L.; Jimeno, M.L.; Marco-Contelles, J.; Samadi, A. (2013) The Silver-catalyzed Cyclization of N-(prop-2-yn-1-yl)pyridin-2-amines. ***Eur. J. Org. Chem.*** 35-39

Durante-Rodríguez, G.; Mancheño, J.M.; Rivas, G.; Alfonso, C.; García, J.L.; Díaz, E.; Carmona, M. (2013). Identification of a missing link in the evolution of an enzyme into a transcriptional regulator. ***PLoS ONE*** *8(3):e57518*

Engel, H.; Gutiérrez-Fernández, J.; Flückiger, C.; Martínez-Ripoll, M.; Mühlemann, K.; Hermoso, J.A.; Hilty, M.; Hathaway, L.J. (2013). Heteroresistance to fosfomycin is predominant in *Streptococcus pneumoniae* and depends on *murA1* gene. ***Antimicrobial Agents and Chemotherapy*** *57 (6), 2801-1808*

Esteban-Torres, M.; Reverón, I.; Mancheño, J.M.; de Las Rivas, B.; Muñoz, R. (2013). Characterization of a feruloyl esterase from Lactobacillus plantarum. ***Appl. Environ. Microbiol***. *79, 5130-5136*

Fernández de la Pradilla, R.; Simal, C.; Bates, R.H.; Viso, A.; Infantes, L. (2013) Sulfoxide-Directed Enantioselective Synthesis of Functionalized Tetrahydropyridines. ***Org. Lett.*** 15, 4936-4939

Infantes, L.; García, M.A.; López, C.; Claramunt, R.M.; Elguero, J. (2013) The Structure and Dynamic Properties of 1H-Pyrazole-4-carboxylic acids in the Solid State. ***Z. Phys. Chem.*** 227, 841-856

Lee, M.; Artola-Recolons, C.; Carrasco-López, C.; Martínez-Caballero, S.; Hesek, D.; Spink, E.; Lastochkin, E.; Zhang, W.; Hellman, L.; Boggess, B.; Hermoso, J.A. & Mobashery, S. (2013). Cell-Wall Remodeling by the Zinc-Protease AmpDh3 from *Pseudomonas aeruginosa.* ***J. Am. Chem. Soc.*** *12605-12607*

Martínez-Caballero, S.; Lee, M.; Artola-Recolons, C.; Carrasco-López,C.; Hesek, D.; Spink, E.; Lastochkin, E.; Zhang, W.; Hellman, L.M.; Boggess, B.; Mobashery, M. and Hermoso, J.A. (2013). Reaction products and the X-ray structure of AmpDh2, a virulence determinant of *Pseudomonas aeruginosa.* ***J. Am. Chem. Soc.*** *135; 10318-10321*

Martínez-Ripoll, M. (2013). ¿Cómo aprendimos a "ver" los átomos? En ***El CSIC en la Escuela, Investigación sobre la enseñanza de la ciencia en el aula***, 9, pp. 9-34, e-ISBN (n. 9): 978-84-00-09659-5

Mesa-Torres, N.; Fabelo-Rosa, I.; Riverol, D.; Yunta, C.; Albert, A.; Salido, E.; Pey, A.L. (2013) The role of protein denaturation energetics and molecular chaperones in the aggregation and mistargeting of mutants causing primary hyperoxaluria type I. ***PLoS ONE*** *8, e71963*

Miller, T.C.R., Mieszczanek, J., Sánchez-Barrena, M.J., Rutherford, T.J., Fiedler, M., Bienz, M. (2013) Evolutionary Adaptation of the Fly Pygo PHD Finger toward Recognizing Histone H3 Tail Methylated at Arginine 2. ***Structure*** *21(12), 2208-2220*

Otero, L.H.; Rojas-Altuve, A., Llarrull, L.I.; Kumarasiri, M.; Lastochkin, E.; Fishovitz, J.; Dawley, M.; Hesek, D.; Lee, M.; Johnson, J.W.; Fisher, J.F.; Chang, M.; Mobashery, S. and Hermoso, J.A. (2013). How allosteric control of Staphylococcus aureus penicillin-binding protein 2a enables methicillin-resistance and physiological function. ***PNAS*** *110, 16808-16813*

Pérez-Dorado I., Bortolotti A., Cortez N., Hermoso, J.A. (2013) Structural and Phylogenetic Analysis of *Rhodobacter capsulatus* NifF: Uncovering General Features of Nitrogen-fixation (*nif*)-Flavodoxins. ***International Journal of Molecular Sciences*** *14(1):1152-1163*

Pérez-Faginas, P.; Aranda, M.T.; García-López, M.T.; Infantes, L.; Fernández-Carvajal, A.; González-Ros, J.M.; Ferrer-Montiel, A.; González-Muñiz, R. (2013) Highly functionalized β,γ–diamino compounds through reductive amination of amino acid-derived β–keto esters. ***PLoS ONE*** 8(1), e53231

Pey, A.L.; Albert, A.; Salido, E. (2013) Protein homeostasis defects of alanine-glyoxylate aminotransferase: new therapeutic strategies in primary hyperoxaluria type I. ***Biomed Research International*** 2013:687658

Pizzio, G.A.; Rodriguez, L.; Antoni, R.; González-Guzman, M.; Yunta, C.; Merilo, E.; Kollist, H.; Albert, A.; Rodriguez, P.L. (2013) The PYL4 A194T mutant uncovers a key role of PYR1-LIKE4/PROTEIN PHOSPHATASE 2CA interaction for abscisic acid signaling and plant

drought resistance. ***Plant Physiology*** *163, 441-55*

Sainz-Polo, M.A., Ramírez, M., Lafraya, A., González, B., Marín-Navarro, J., Polaina, J., Sanz-Aparicio, J. (2013). The three-dimensional structure of Saccharomyces invertase: role of a non-catalytic domain in oligomerization and substrate specificity. ***J. Biol. Chem.*** *288, 9755-9766*

Saleh, M.; Bartual, S.G.; Abdullah, M.R.; Jensch, I.; Asmat, T.M.; Petruschka, L.; Pribyl, T.; Hermoso, J.A. and Hammerschmidt S. (2013). Molecular architecture of *Streptococcus pneumoniae* surface thioredoxin-fold lipoproteins crucial for extracellular oxidative stress resistance and maintenance of virulence. ***EMBO Molecular Medicine*** *5, 1852-1870 (portada de la revista)*

Sánchez-Barrena, M.J.; Martínez-Ripoll, M.; Albert, A. (2013) Structural Biology of a Major Signaling Network that Regulates Plant Abiotic Stress: The CBL-CIPK Mediated Pathway. ***Int. J. Mol. Sci.*** *14, 5734-5749*

Proyectos nacionales: individuales

Consejo Superior de Investigaciones Cientificas

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Juan A. Hermoso	Maquinas moleculares de remodelado de pared bacteriana en patógenos multiresistentes: aplicaciones al desarrollo de nuevos fármacos	I-LINK0864
Juan A. Hermoso	Bases estructurales de los mecanismos bacterianos de patogenicidad y resistencia a antibióticos	I-LINK0319

MINECO

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Juan A. Hermoso	Biologia estructural de proteinas de la pared celular bacteriana: implicaciones en las interacciones hospedador-patogeno	BFU2011-25326
Beatriz González Pérez	Structural biology of inositol phosphates signalling: regulation by kinases and function in mrna export.	BFU2011-24982
Jose Miguel Mancheño	Biología estructural de enzimas lipolíticas y gdpds de la bacteria láctica lactobacillus plantarum wcfs1	BFU2010-17929
Armando Albert	Biologia estructural de la tolerancia hidrica y salina en plantas. Papel del calcio y del acido abcisico	BFU2011-25384

Proyectos nacionales: coordinados

Organismo Comunidad Autónoma de Madrid

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Federico Gago Juan A. Hermoso (PI grupo IQFRRX) Armando Albert (PI Laboratorio DRX)	Plataforma integrada de bioinformática para el descubrimiento de nuevos fármacos basado en la estructura del receptor- BIPEDD2	S2010/BMD-2457

MINECO

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
María José Sánchez Barrena	Biología estructural de complejos SCF(SKP2A) de la ruta ubiquitina/proteasoma en plantas	BIO2011-28184-C02-02
Juliana Sanz Aparicio	Analisis cristalografico de los determinantes moleculares de la especificidad en nuevas enzimas de interes biotecnológico	BIO2013-48779-C4-2-R
Juliana Sanz Aparicio	Mecanismos moleculares de reconocimiento e hidrólisis de carbohidratos: estructura de glicosidasas modulares y de sus complejos con oligosacáridos mediante cristalografía de proteínas.	BIO2010-20508-C04-03.

Proyectos internacionales: individuales

EU

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
María José Sánchez Barrena	Structural biology of SCF(SKP2A) E3 ligase complexes of the ubiquitin/ proteasome pathway in plants: Auxin perception for cell division control	INSTRUCT-388

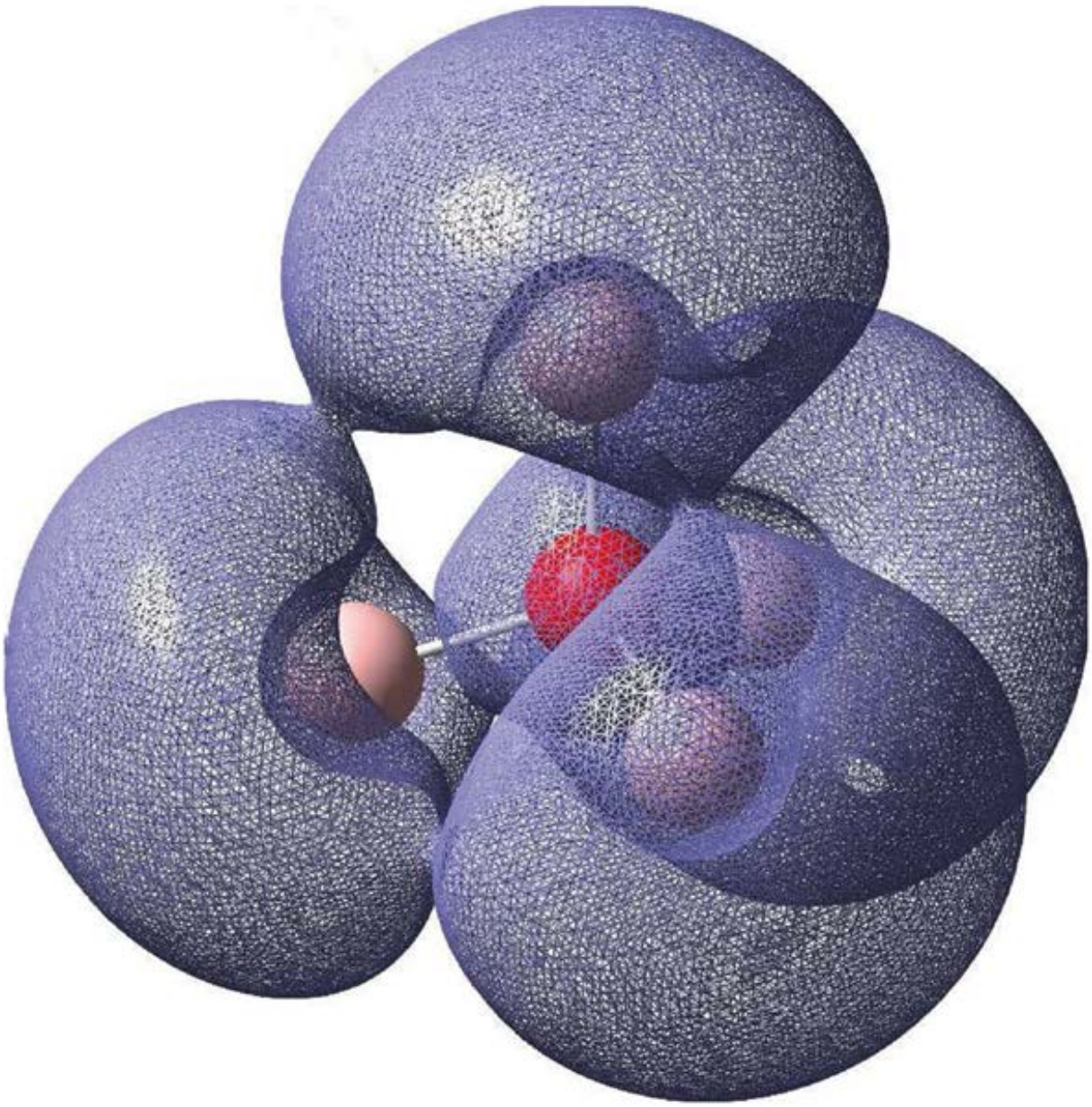
Proyectos internacionales: coordinados

National Institutes of Health USA (NIH)

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Mayland Chang (PI) Juan A. Hermoso (PI WP)	Novel Oxadiazols for the Treatment of Drug-Resistant Gram-Positive Bacteria	1R01AI090818-01

CONSEJO SVPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Departamento de Estructura, Energía y Reactividad Química



Introducción

El Departamento de Estructura, Energía y Reactividad Química ha estado formado durante el bienio 2013-2014 por ocho investigadores en plantilla:

- Profesores de Investigación: Rafael Notario Bueno.
- Investigadores Científicos: Rosa Becerra Arias y Alfonso Saiz-López.
- Científicos Titulares: Juan Z. Dávalos Prado, Pablo Echenique Robba, Rosa Lebrón Aguilar, Josep M. Oliva Enrich y Jose María Santiuste Bermejo.

El Departamento lleva a cabo diversas líneas de investigación que se detallan en la memoria de los distintos grupos. Los principales objetivos de las distintas líneas son: el estudio de la reactividad (por transferencia protónica), efectos estructurales sobre la acidez/basicidad-en fase gas y la estabilidad termodinámica intrínseca de especies con actividad biológica y/o con interés tecnológico y medio ambiental; el estudio de la dinámica de fotodisociación (rangos de energía de UV y Rayos X) y energética de especies orgánicas con heteroátomos de N, Cl y S; el desarrollo de metodologías, utilizando el espectrómetro de masas híbrido de triple-cuadrupolo y FT-ICR de alta resolución; el estudio de la química de agregados de tipo heteroborano, y sus interacciones con biomoléculas; los estudios cinéticos de nuevas reacciones de los carbenos pesados de Si y Ge de interés en la industria de los materiales; el desarrollo y caracterización de nuevas fases estacionarias para cromatografía de gases basadas en líquidos iónicos; la determinación de parámetros cromatográficos y termodinámicos por cromatografía de gases; el desarrollo de métodos avanzados de análisis por cromatografía y espectrometría de masas; el estudio de las interacciones entre las emisiones naturales y antropogénicas, el sistema climático, químico y físico, y la biosfera, dentro del contexto del cambio climático; y la evaluación y mejora de los métodos de simulación molecular.

En el Departamento se dispone de diversas técnicas experimentales necesarias para llevar a cabo con eficacia las distintas líneas de investigación: calorimetría de combustión con bombas rotatoria, estática y semimicro; microcalorimetría de combustión (CMRT); calorimetría diferencial de barrido (DSC); técnica de efusión de Knudsen; espectrometría de masas de alta resolución FT-ICR (resonancia ciclotrónica de iones con transformada de Fourier) de 4.7 T y 7.0 T (dotada con fuentes ESI y MALDI); fotólisis con láseres pulsados; cromatógrafos de gases para columnas capilares y empaquetadas, con detectores de ionización de llama; cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolar, equipado con sistemas de introducción de muestras líquidas y gaseosas; espectroscopia óptica de absorción diferencial (DOAS) /tierra, barco, avión, globo, satélite; resonance and off resonance fluorescence by lamp excitation (ROFLEX) /tierra, avión; Incoherent Broadband Cavity Enhanced Absorption Spectroscopy (IBBCEAS); chemiluminiscence NOx.

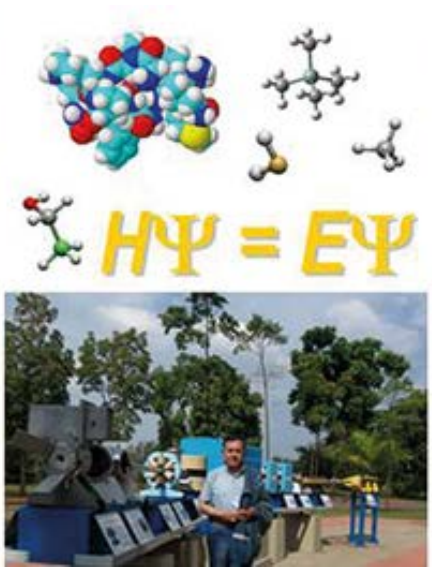
Estructura de Grupos

Energética, Estructura e Interacciones Moleculares 33

Fotólisis y Cromatografía 42

Química Atmosférica y Clima 51

Grupo de Energética, Estructura e Interacciones Moleculares



Científicos en Plantilla

Juan Z. Dávalos Prado (Científico Titular) ReID ORCID

Rafael Notario Bueno (Profesor de Investigación) ReID ORCID

Josep M. Oliva Enrich (Científico Titular)

Científicos Contratados

Francisco Javier González (hasta 08/2014)

Técnicos

Rocío Ramos Novillo (JAE Tec) (hasta 01/2013)

Resumen

Estudiamos la reactividad química, energética, interacciones y estructura de especies neutras e iónicas –en fase gaseosa- con interés fundamental, biológico y tecnológico. Para este fin utilizamos una serie de técnicas experimentales (Espectrómetro de Masas en línea de Triple Cuadrupolo TQ y FT-ICR, Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance, con fuentes ESI/MALDI; calorimetría de combustión, técnica de efusión de Knudsen, espectroscopía de coincidencia fotoelectrón/fotoión-PEPICO) y teóricas. La combinación de los resultados experimentales con aquellos obtenidos mediante cálculos mecanocuánticos (*ab-initio*, DFT) nos ha permitido: i) obtener información cuantitativa sobre la termodinámica y cinética de una serie de reacciones ión-molécula, ii) determinar relaciones estructura-reactividad química interesantes y novedosas, iii) determinar la estabilidad termodinámica de especies neutras e iónicas, iv) estudiar la reactividad, propiedades energéticas y mecanismos de fragmentación de especies orgánicas y organometálicas (desde pequeñas hasta fragmentos macromoleculares).

Objetivos Estratégicos

El objetivo de la línea de investigación es el estudio cuantitativo de la estructura, reactividad química, energética e interacciones de especies (orgánicas, inorgánicas, organometálicas) neutras e iónicas en ausencia del efecto perturbador del disolvente.

Los objetivos específicos que pretendemos alcanzar son:

- Reactividad (por transferencia protónica), efectos estructurales sobre la acidez/basicidad- en fase gas y la estabilidad termodinámica intrínseca de especies nitrogenadas, complejos amino-boranos, carboranos, ácidos fenólicos, bisfenoles, compuestos con actividad biológica y especies con interés tecnológico y medio ambiental.
- Estudio de la dinámica de fotodisociación (rangos de energía de UV y Rayos X) y energética de especies orgánicas con heteroátomos de N, Cl y S.
- Desarrollo de metodologías, utilizando el espectrómetro de masas híbrido de triple-cuadrupolo y FT-ICR de alta resolución, para estudiar: i/ la reactividad, propiedades energéticas y mecanismos de fragmentación de moléculas termolábiles, ii/ la interacción entre macromoléculas y diversas especies orgánicas y organometálicas), iii/ caracterización de macromoléculas y análisis de mezclas complejas (incluyendo metabolitos), iv/ elucidación de detalles finos en problemas de secuenciación de biomoléculas.
- Estructura electrónica de agregados tipo heteroborano (AHB) en estado fundamental y excitado.
- Construcción de arquitecturas moleculares en distintas dimensiones en base a AHB.
- Estudios teórico-experimentales de interacciones AHB y biomoléculas.

Resultados

Medida de la acidez en fase gas de grupos ácidos locales en especies multifuncionales

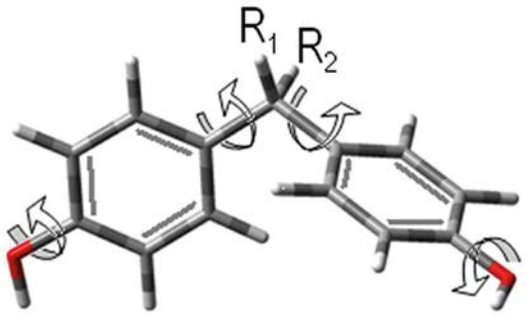
Hemos determinado la acidez *GA* -en fase gas- de los grupos hidroxilo y carboxilo locales de los ácidos hidroxicinámicos, utilizando el Método Cinético Extendido (EKM) en un espectrómetro de masas con fuente de electrospray (ESI). Los ácidos hidroxicinámicos son compuestos naturales encontrados en diversas fuentes biológicas, mayormente del reino vegetal, como ésteres de ácidos orgánicos o glicósidos enlazados a proteínas o como ácidos libres.

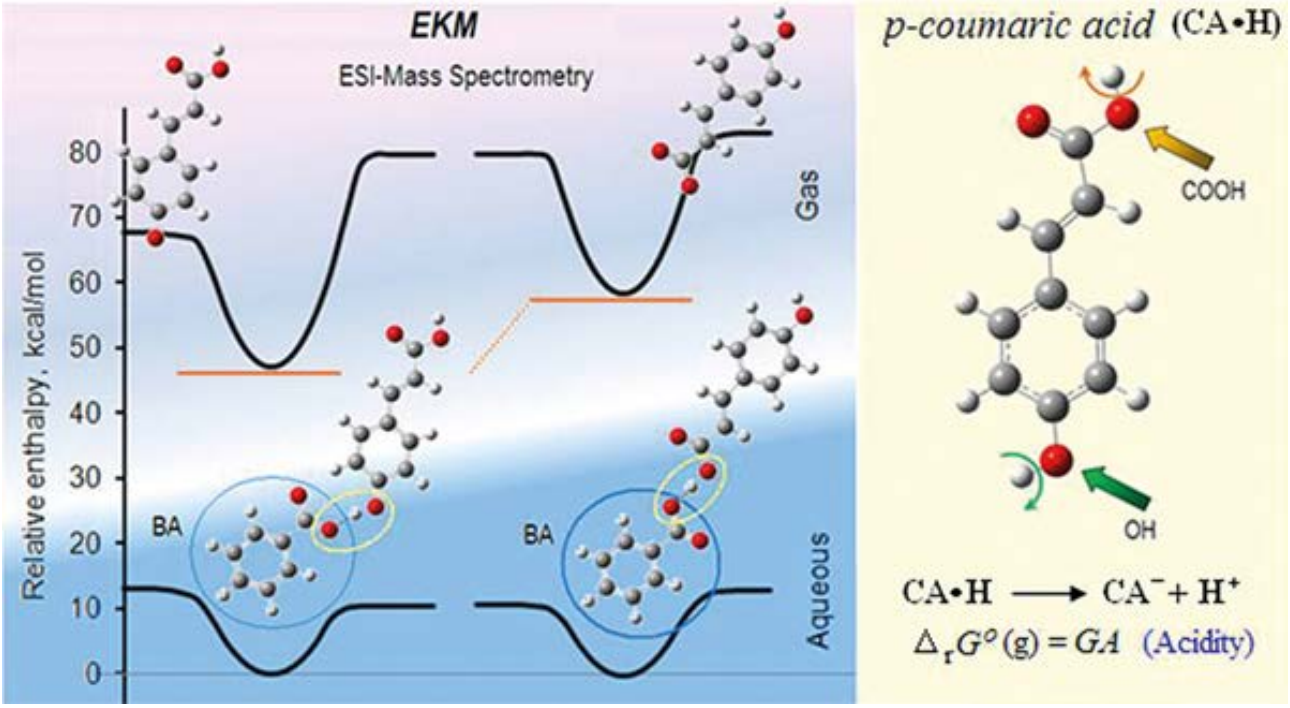
La contribución más importante de este trabajo ha sido mostrar que es posible determinar acideces (*GAs*) o basicidades (*GBs*) de diferentes sitios de protonación ó desprotonación de una misma molécula, controlando cuidadosamente las condiciones experimentales de la fuente ESI; dado que las medidas experimentales de *GA* o *GB* de moléculas monofuncionales no revisten grandes dificultades.

Este trabajo abre la implementación de nuevas metodologías experimentales (p.*ej*. usando ESI-MS) para obtener y cuantificar propiedades termodinámicas, tales como *GA* o *GB*, de distintos grupos locales dentro de una molécula multifuncional.

Energética y propiedades estructurales de bisfenoles en fase gas

Realizamos estudios sobre la energética, estructura y propiedades termofísicas (termodinámica del equilibrio de fases) de los bisfenoles A, E, F, AP y S. En particular, determinamos experimentalmente las entalpías de formación, en fase gaseosa, $\Delta_f H_m^0(g)$, de estas especies. Los estudios computacionales, aplicando la teoría del functional de densidad M05-2X y usando el esquema de reacciones isodésmicas, mostraron la excelente consistencia de nuestros resultados experimentales. Nuestros resultados reflejan también el hecho de que el efecto energético de los sustituyentes sobre los difenil-alcanos es transferible a los bisfenoles.





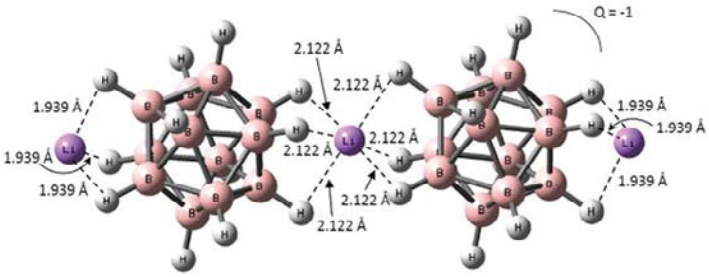
Reactividad química e interacciones de closo-(car)boranos icosaédricos

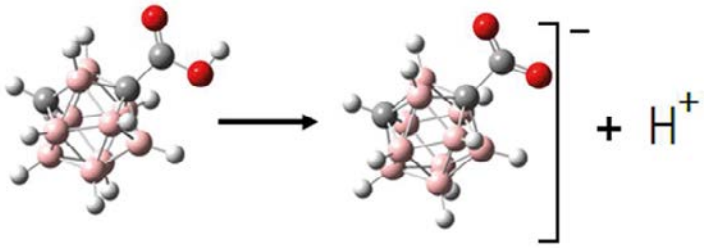
El espectrómetro de masas en línea ESI-TQ-FT-ICR, gracias a su configuración específica (elevada resolución y versatilidad MS/MS), es una herramienta que nos ha permitido estudiar las interacciones de *closo*-(car)boranos icosaédricos $Li_2[B_{12}H_{12}]$ (**I**) y $Li[CB_{11}H_{12}]$ (**II**). Los resultados experimentales los explicamos y racionalizamos mediante estudios mecano-cuánticos los que a su vez nos permitieron determinar las estructuras más estables de **I**, **II** y sus derivados ("cluster") aniónicos.

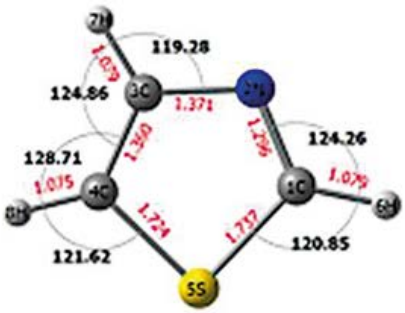
De acuerdo a los resultados experimentales, encontramos que el dianión $B_{12}H_{12}^{2-}$ muestra una mayor afinidad por el Li que el monoanión $CB_{11}H_{12}^{-}$. Detectamos aniones oligoméricos de **I** simple y doblemente cargados los que fueron identificados, respectivamente como $[\mathbf{I}_n-Li]^-$ (n = 1, 2, 3, 4) y $[\mathbf{I}_n-2Li]^{2-}$ (n = 1, 4, 5, 6, 7). En el caso de **II**, se identificamos solamente monómeros y dímeros aniónicos simplemente cargados, $[\mathbf{II}_n-Li]^-$ (n = 1, 2).

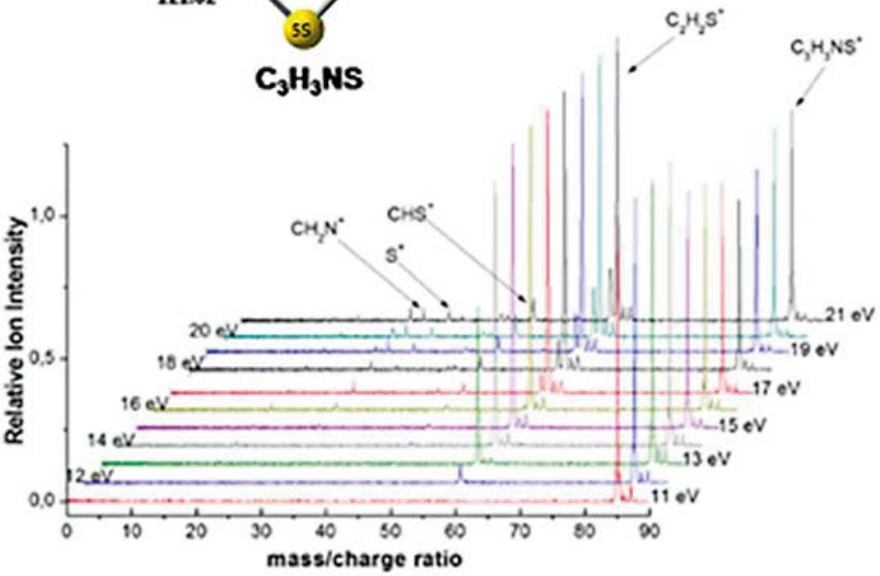
Estudiamos también, tanto experimental como computacionalmente, la acidez en fase gas (*GA* = 1325 kJ·mol^{-1}) y en fase líquida (*p*Ka = 2.00) del carborano ácido closo-1-COOH-1,7-$C_2B_{10}H_{11}$. La *GA* experimental fue determinada mediante el método cinético extendido de Cooks (EKM).

Establecemos una comparación de las constantes de protonación– desprotonación en equilibrio de isómeros *ortho*, *meta* y *para* carborano-aminoácidos con los correspondientes aminoácido-bencénicos. Encontramos una marcada diferencia entre la protonación, en agua, de especies neutras *vs* estructuras tipo *zwitterion* para la glicina y el derivado carborano-aminoácido.







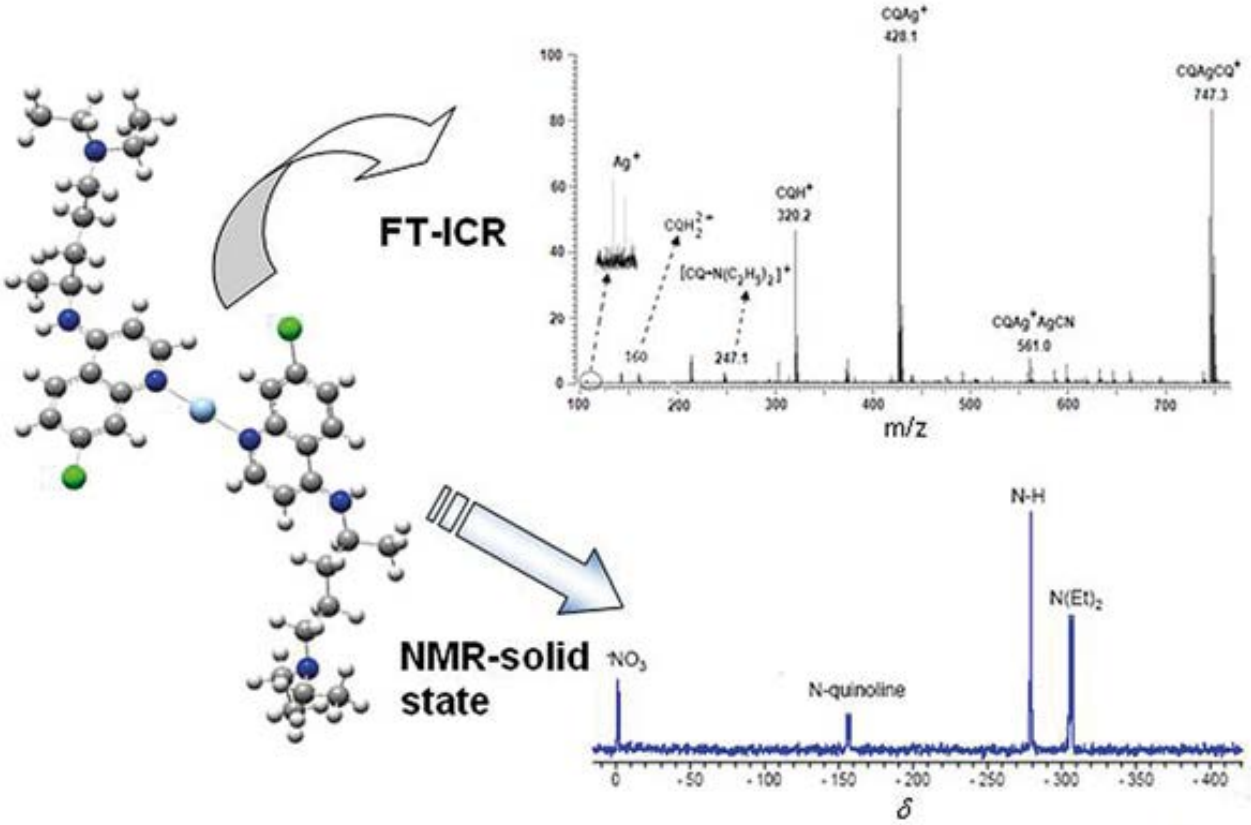


Fotodisociación de moléculas orgánicas por Radiación de Sincrotrón (rangoVUV)

Realizamos experimentos PEPICO (Photoelectron photoion coincidence) con el tiazol (C_3H_3NS) en fase gaseosa, usando radiación de sincrotrón (rango *vacuum*-UV) y un espectrómetro TOF de masas en el modo de coincidencia ión-electrón. Registramos espectros PEPICO como una función de energía fotónica cubriendo energías de valencia desde 10 hasta 21eV. Analizamos los productos de la fotoionización y proponemos mecanismos de las rutas de fragmentación. También determinamos parámetros estructurales y electrónicos, mediante cálculos DFT y *ab initio*, de la molécula neutra, su catión y los fragmentos iónicos detectados.

Caracterización y propiedades estructurales de complejos metálicos

Sintetizamos un nuevo complejo de plata-cloroquina (CQ–Ag) que fue caracterizado usando técnicas experimentales (RMN en disolución y en estado sólido, FTIR, conductividad molar y espectrometría de masas de alta resolución ESI/FT-ICR) y cálculos DFT. Encontramos que el complejo CQ–Ag está formado por cationes Ag–CQ y aniones nitrato donde los átomos de Ag están di-coordinados a la cloroquina (CQ_2Ag^{2+}) a través de sitios nitogenados básicos quinolínicos sp^2 N y dietilaminos sp^3 N. Estos cationes probablemente forman estructuras poliméricas principalmente del tipo catémeros cabeza-cabeza. Los fragmentos catiónicos más importantes, detectados por ESI/FT-ICR, fueron $CQAg^+$, CQ_2Ag^+, cloroquina simple (CQH^+) y doblemente protonada (CQH_2^{2+}), cuyas formaciones son claramente favorecidas por el desplazamiento protónico de los cationes Ag^+.



Estudio termoquímico de aminoácidos y derivados

Continuando los estudios iniciados en años anteriores, durante este bienio se han publicado cinco nuevos artículos sobre aminoácidos y derivados: anhídridos cíclicos de glicina y alanina, sarcosina y su anhídrido cíclico, *N*-acetil-L-cisteína, prolina, y selenocisteína. Todos los estudios fueron experimentales y teóricos, excepto el de la selenocisteína, que fue sólo teórico.

Las entalpías molares estándar de formación en estado cristalino de los distintos compuestos se calcularon a partir de las energías molares de combustión en oxígeno, medidas mediante calorimetría de combustión de bomba estática. Las entalpías molares estándar de sublimación se derivaron de la ecuación de Clausius-Clapeyron, a partir de las presiones de vapor medidas en función de la temperatura mediante la técnica de efusión de Knudsen, excepto en el caso de la *N*-acetil-L-cisteína, cuya entalpía de sublimación no pudo ser determinada debido a la descomposición del compuesto durante los experimentos. A partir de esos valores experimentales, se calcularon las entalpías de formación estándar en fase gaseosa de los distintos compuestos estudiados.

Los estudios teóricos se efectuaron a niveles G3 y G4 para todos los compuestos, llevando a cabo análisis conformacionales y calculando las entalpías de formación mediante reacciones de atomización y/o isodésmicas. Se observó en todos los casos un buen acuerdo entre los resultados experimentales y los computacionales.

Estudio termoquímico de heterociclos conteniendo nitrógeno

Continuando una línea iniciada en años anteriores, y en la cual seguimos trabajando, sobre la termoquímica de heterociclos con nitrógeno, se han llevado a cabo en este bienio dos estudios experimentales y computacionales sobre derivados del ácido barbitúrico: uno sobre los ácidos 1,3,5-trimetil-, 1,5,5-trimetil-, y 1,3,5,5-tetrametilbarbitúrico; y otro sobre los ácidos 1,3-dietilbarbitúrico y 1,3-dietil-2-tiobarbitúrico, así como un estudio computacional sobre el ácido 2-selenobarbitúrico, en el cuál se ha determinado además su acidez y basicidad intrínseca, resultando que dicho compuesto es un ácido de Brønsted muy fuerte en fase gaseosa. Otro estudio ha sido dedicado al estudio de uracilos: 5,6-dimetil-, 1,3,5-trimetil-, y 1,3,5,6-tetrametiluracilo.

Las energías de combustión se midieron mediante calorimetría de combustión de bomba estática, y a partir de ellas se obtuvieron las entalpías molares estándar de formación en estado cristalino. Las entalpías de sublimación se determinaron mediante el método de transferencia (transpiración) en flujo saturado de nitrógeno.

Los cálculos teóricos se efectuaron a niveles G3 y G4, llevando a cabo un estudio de la estructura molecular y electrónica de los compuestos. Las entalpías de formación determinadas teóricamente están en muy buen acuerdo con las experimentales.

Estudio termoquímico de derivados del fluoreno

Esta es una línea iniciada en el bienio anterior, sobre el estudio, tanto experimental como computacional, de la termoquímica de derivados del fluoreno.

Se han publicado dos trabajos en este bienio: en el primero de ellos se estudiaron fluoreno-9-metanol y el ácido fluoreno-9-carboxílico, y en el segundo, 2-nitro- y 2-aminofluoreno. Se han determinado las entalpías de combustión mediante calorimetría de bomba estática y las entalpías de sublimación mediante la técnica de efusión de Knudsen. Se llevaron a cabo además cálculos teóricos a niveles G3 y G4 de las entalpías de formación, observándose un buen acuerdo entre los valores teóricos y los experimentales.

Estudio computacional de mecanismos de reacción

Se han efectuado estudios teóricos, usando niveles MP2 o DFT, para explorar la naturaleza del mecanismo de las reacciones de descomposición térmica de dos β-hidroxi alquenos: 3-buten-1-ol y 3-metil-3-buten-1-ol, en disolución en *m*-xileno. El mecanismo propuesto en ambos casos es un proceso en una etapa a través de un estado de transición cíclico de seis miembros. El progreso de las reacciones se ha seguido mediante los índices de enlace de Wiberg, calculados usando una técnica de partición de la población, el análisis de orbitales de enlace naturales (NBO).

Publicaciones

Santos, A.F.L.O.M.; Amaral, L.M.P.F.; Ribeiro da Silva, M.D.M.C.; Roux, M.V.; Notario, R. (2013). Experimental and Computational Study on the Energetics of the Cyclic Anhydrides of Glycine and Alanine. ***J. Chem. Thermodyn.*** *58*, 29-35.

Amaral, L.M.P.F.; Santos, A.F.L.O.M.; Ribeiro da Silva, M.D.M.C.; Notario, R. (2013). Thermochemistry of Sarcosine and Sarcosine Anhydride: Theoretical and Experimental Studies. ***J. Chem. Thermodyn.*** *58*, 315-321.

Notario, R.; Emel´yanenko, V.N.; Roux, M.V.; Ros, F.; Verevkin, S.P.; Chickos, J.S.; Liebman, J.F. (2013). Thermochemistry of Uracils. Experimental and Computational Enthalpies of Formation of 5,6-Dimethyl-, 1,3,5-Trimethyl-, and 1,3,5,6-Tetramethyluracils. ***J. Phys. Chem. A*** *117*, 244-251.

Pabon, A.; Escobar, G.; Vargas, E.; Cruz, V.; Notario, R.; Blair, S.; Echeverri, F. (2013). Diosgenone Synthesis, Anti-Malarial Activity and QSAR of Analogues of This Natural Product. ***Molecules*** *18*, 3356-3378.

Vegas, A.; Notario, R.; Chamorro, E.; Pérez, P.; Liebman, J.F. (2013). Isoelectronic and Isolobal O, CH2, CH3+ and BH3 as Electron Pairs; Similarities between Molecular and Solid-state Chemistry. ***Acta Cryst. B*** *69*, 163-175.

Chamorro, E.; Duque-Noreña, M.; Notario, R.; Pérez, P. (2013). Intrinsic Relative Scales of Electrophilicity and Nucleophilicity. ***J. Phys. Chem. A*** *117*, 2636-2643.

Oliveira, J.A.S.A.; Calvinho, M.M.; Notario, R.; Monte, M.J.S.; Ribeiro da Silva, M.D.M.C. (2013). A Combined Experimental and Computational Thermodynamic Study of Fluorene-9-methanol and Fluorene-9-carboxylic acid. ***J. Chem. Thermodyn.*** *62*, 222-230.

Liebman, J.F.; Chickos, J.S.; Notario, R. (2013). Maria Victoria Roux, Colleague, Calorimetrist, and Friend. ***Struct. Chem.*** *24*, 1785-1787.

Lopez, V.; Quijano, J.; Luna, S.; Ruiz, P.; Ríos, D.; Parra, W.; Zapata, E.; Gaviria, J.; Notario, R. (2013). Experimental and Computational Study of the Thermal Decomposition of 3-Buten-1-ol in *m*-Xylene Solution. ***Struct. Chem.*** *24*, 1811-1816.

Notario, R.; Klapoetke, T.M.; Liebman, J.F. (2013). The Gas Phase Enthalpies of Formation of Hydrazine, its Methylated Derivatives, and the Corresponding Values for Ammonia and its Methylated Derivatives. ***Struct. Chem.*** *24*, 1817-1819.

Juaristi, E.; Notario, R. (2013). Computational Reexamination of the Eclipsed Conformation in *cis*-2-*tert*-butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1,3-dioxane. ***Struct. Chem.*** *24*, 1855-1862.

Perisanu, S.; Contineanu, I.; Neacsu, A.; Rath, N.P.; Chickos, J.S.; Notario, R.; Liebman, J.F. (2013). Thermochemical and Structural Study of a Dibenzocycloheptane Cyanoenamine. ***Struct. Chem.*** *24*, 1975-1980.

Dávalos, J.Z.; González, J.; Guerrero, A.; Hnyk, D.; Holub, J.; Oliva, J.M. (2013). Anionic Oligomerization of $Li_2[B_{12}H_{12}]$ and $Li[CB_{11}H_{12}]$: An Experimental and Computational Study. ***J Phys. Chem. C*** *117*, 1495-1501.

Golon, A.; González, J.; Dávalos, J.Z.; Kuhnert, N. (2013). Investigating the Thermal Decomposition of Starch and Cellulose in Model Systems and Toasted Bread Using Domino Tandem Mass Spectrometry. ***J. Agric. Food Chem.*** *61*, 674-684.

Dávalos, J.Z.; González, J.; Guerrero, A.; Valderrama-Negrón, A.C.; Aguirre Méndez, L.D.; Claramunt, R.M.; Santa María, D.; Alkorta, I.; Elguero, J. (2013). Silver complex of chloroquine: synthesis, characterization and structural properties. ***New J. Chem.*** *31*, 1391-1401.

Guerrero, A.; Baer, T.; Chana, A.; González, J.; Dávalos, J.Z. (2013). Gas Phase Acidity Measurement of Local Acidic Groups in Multifunctional Species: Controlling the Binding Sites in Hydroxycinnamic Acids. ***J. Am. Chem. Soc.*** *135*, 9681-9690.

Dávalos, J.Z.; Jiménez, P.; Roux, M.V.; Molina, M.T.; Filipova, T.; Lewars, E.; Liebman, J. (2013). Thermochemical and structural properties of anthraquinones". ***Struct. Chem.*** *24*, 2027-2034.

Oliva, J.M.; Alcoba, D.R.; Lain, L.; Torre, A. (2013). Electronic structure studies of diradicals derived from closo-carboranes. ***Theor. Chem. Acc.*** *132, 1329-1,* 1329-6.

Saurí, V.; Oliva, J.M.; Hnyk, D.; Bould, J.; Braborec, J.; Merchán, M.; Kubát, P.; Císarová, I.; Lang, K.; Londesborough, M.G.S. (2013). Tuning the photophysical properties of *anti*-$B_{18}H_{22}$: Quantum hopping between excited singlet and triplet states in new *anti*-$B_{18}H_{20}(SH)_2$. ***Inorg. Chem.*** *52,* 9266-9274.

Oliva, J.M. (2013). Julio Palacios Martínez (1891-1970): Un científico entre la física y la química. ***An. Quim.*** *109,* 106-109.

Oliva, J.M.; Rué, J.; Hnyk, D; Kennedy, J.D.; Rosenfeld, V.R. (2013). Borane polyhedra as building blocks for unknown but potentially isolatable new molecules – Extensions based on computations of the known $B_{18}H_{22}$ isomers. ***Croat. Chem. Acta*** *86,* 485-494.

Notario, R.; Roux, M.V.; Santos, A.F.L.O.M.; Ribeiro da Silva, M.D.M.C. (2014). Experimental and Computational Study on the Energetics of *N*-Acetyl-L-cysteine. ***J. Chem. Thermodyn.*** *73*, 57-61.

Temprado, M.; Notario, R.; Roux, M.V.; Verevkin, S.P. (2014). Thermochemistry of Methoxythiophenes: Measurement of their Enthalpies of Vaporization and Estimation of their Enthalpies of Formation in the Condensed Phase. ***J. Chem. Thermodyn.*** *73*, 97-100.

Notario, R.; Chickos, J.S.; Liebman, J.F. (2014). The Enthalpy of Formation of Selenocysteine: A G3 and G4 Quantum Chemical Study. ***J. Chem. Thermodyn.*** *73*, 134-139.

Notario, R.; Roux, M.V.; Ros, F.; Emel´yanenko, V.N.; Verevkin, S.P. (2014). Experimental and Computational Thermochemical Study of 1,3,5-Trimethyl-, 1,5,5-Trimethyl-, and 1,3,5,5-Tetramethyl-barbituric Acids. ***J. Chem. Thermodyn.*** *74*, 144-152.

Quijano, J.; Ruiz, P.; Notario, R.; Zapata, E.; Gaviria, J. (2014). Experimental and Computational Study of the Thermal Decomposition of 3-Methyl-3-buten-1-ol in *m*-Xylene Solution. ***Int. J. Chem. Kinet.*** *46*, 363-369.

Notario, R. (2014). A Computational Study of 2-Selenobarbituric Acid: Conformational Analysis, Enthalpy of Formation, Acidity and Basicity. ***Procedia Comput. Sci.*** *29*, 1356-1365.

Oliveira, J.A.S.A.; Monte, M.J.S.; Notario, R.; Ribeiro da Silva, M.D.M.C. (2014). Experimental and Computational Study of the Thermodynamic Properties of 2-Nitrofluorene and 2-Aminofluorene. ***J. Chem. Thermodyn.*** *76*, 56-63.

Notario, R.; Roux, M.V.; Ros, F.; Emel´yanenko, V.N.; Zaitsau, D.H.; Verevkin, S.P. (2014). Thermochemistry of 1,3-Diethylbarbituric and 1,3-Diethyl-2-thiobarbituric Acids: Experimental and Computational Study. ***J. Chem. Thermodyn.*** *77*, 151-158.

Santos, A.F.L.O.M.; Notario, R.; Ribeiro da Silva, M.A.V. (2014). Thermodynamic and Conformational Study of Proline Stereoisomers. ***J. Phys. Chem. B*** *118*, 10130-10141.

Freitas, V.L.S.; Leirosa, S.; Notario, R.; Ribeiro da Silva, M.D.M.C. (2014). Thermochemical Insights on the Conformational Energetics of Azepan and its Azepan-1-ylacetonitrile Derivative. ***J. Org. Chem.*** *79*, 11583-11591.

Rodríguez-Bencomo, J.J.; Andújar-Ortiz, I.; Moreno-Arribas, M.V.; Simó, C.; González, J.; Chana, A.; Dávalos, J.Z.; Pozo-Bayón, M.A. (2014). Impact of Glutathione-Enriched Inactive Dry Yeast Preparations on the Stability of Terpenes during Model Wine Aging. ***J. Agric. Food Chem.*** *62*, 1373-1383.

Dávalos, J.Z.; González, J.; Ramos, R.; Guerrero, A.; Lago, A.F. (2014). Intrinsic (gas-phase) acidity and basicity of paracetamol. ***Arkivoc*** (ii) 150-160.

Dávalos, J.Z.; González, J.; Ramos, R.; Hnyk, D.; Holub, J.; Santaballa, J.A.; Canle-L, M.; Oliva, J.M. (2014). Acidities of closo-1-COOH-1,7-$C_2B_{10}H_{11}$ and Amino Acids Based on Icosahedral Carbaboranes. ***J. Phys. Chem. A*** *118*, 2788-2793.

Dávalos, J.Z.; Herrero, R.; Costa, J.C.S.; Santos, L.M.N.B.F.; Liebman, J.F. (2014). Energetic and Structural Study of Bisphenols". ***J. Phys. Chem. A*** *118*, 3705-3709.

Costa, J.C.S.; Dávalos, J.Z.; Santos, L.M.N.B.F. (2014). Phase Transition Thermodynamics of Bisphenols. ***J. Phys. Chem. A*** *118*, 9712-9719.

Alkorta, I.; Cancedda, C.; Cocinero, E.J.; Dávalos, J.Z.; Écija, P.; Elguero, J.; González, J.; Lesarri, A.; Ramos, R.; Reviriego, F.; Roussel, Ch.; Uriarte, I.; Vanthuyne, N. (2014). Static and Dynamic Properties of 1,1'-Bi-2-naphthol and Its Conjugated Acids and Bases. ***Chem. Eur. J.*** *20*, 14816-14825.

Lago, A.F.; Januário, R.D.; Simon, M.; Dávalos, J.Z. (2014). VUV photodissociation of thiazole molecule investigated by TOF-MS and photoelectron photoion coincidence spectroscopy. ***J. Mass Spectrom.*** *49*, 1163-1170.

Alcoba, D.R.; Torre, A.; Lain, L.; Oña, O.B.; Oliva, J.M. (2014). Determination of Heisenberg exchange coupling constants in clusters with magnetic sites: A local spin approach. ***Int. J. Quantum Chem.*** *114,* 952-958.

Bhattacharya, D.; Klein, D.J.; Oliva, J.M.; Griffin, L.L.; Alcoba, D.R.; Massaccesi, G.E. (2014). Icosahedral symmetry super-carborane & beyond. ***Chem. Phys. Lett.*** *616-617,* 16-19.

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN)

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Rafael Notario Bueno	Termoquímica Experimental y Computacional: Relación Estructura-Energía en Heterociclos Nitrogenados de Interés Biológico	CTQ2010-16402
Juan Z. Dávalos Prado	Reactividad, energética, estructura e interacciones -en fase gaseosa- de especies neutras e iónicas con interés fundamental, biológico y tecnológico	CTQ2009-13652

Proyectos internacionales: individuales

CSIC

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Josep M. Oliva	Diseño de imanes moleculares en base al boro mediante técnicas computacionales	ICOOP-B20040

Grupo de Fotólisis y Cromatografía

Científicos en Plantilla

María Rosa Becerra Arias (Investigador Científico) ReID ORCID

Rosa Lebrón Aguilar (Científico Titular) ReID ORCID SCOPUS

José María Santiuste Bermejo (Científico Titular)

Resumen

El Grupo estudia la reactividad y los mecanismos de reacción de las especies intermedias de Si, Ge y Sn conocidas como carbenos pesados, dado su elevado interés tecnológico, industrial y teórico. Las velocidades absolutas de estas reacciones se obtienen por medidas cinéticas directas con experimentos de resolución temporal mediante fotólisis con láseres pulsados. El análisis de los productos de reacción y de sus intermedios estables mediante cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (GC-MS) permite establecer sus mecanismos de reacción. Dado que la resolución cromatográfica de estas mezclas es complicada, el Grupo investiga en el uso de líquidos iónicos (ILs) como nuevas fases estacionarias para GC y en el desarrollo de la tecnología necesaria para la preparación de columnas capilares. En este punto es fundamental la información que la cromatografía de gases inversa (IGC) proporciona sobre las interacciones moleculares y las propiedades de solvatación de los ILs estudiados, ya que contribuyen a ampliar sus aplicaciones, no sólo en el desarrollo de métodos de análisis en diferentes áreas (medioambiente, alimentos, etc.), sino también en procesos de extracción o de síntesis orgánica, entre otros.

Objetivos Estratégicos

- Estudios cinéticos de nuevas reacciones de los carbenos pesados de Si y Ge de interés en la industria de los materiales.
- Desarrollo y caracterización de nuevas fases estacionarias para cromatografía de gases basadas en líquidos iónicos.
- Determinación de parámetros cromatográficos y termodinámicos por cromatografía de gases.
- Desarrollo de métodos avanzados de análisis por cromatografía y espectrometría de masas.

Resultados

Reactividad de carbenos pesados de Si y Ge con dióxido de azufre

Los carbenos pesados son compuestos divalentes del Grupo 14 del sistema periódico. Los metilenos pesados son los hidruros de los carbenos pesados. Metilenos pesados como silileno (SiH_2) y germileno (GeH_2) son intermedios clave en los procesos de fabricación de materiales electrónicos. Otros carbenos pesados son intermedios involucrados en la producción de materiales cerámicos.

El dióxido de azufre (SO_2) es una molécula que intriga. Es importante en el medio ambiente, ya que es una de las causas de la lluvia ácida, pero también tiene interés en los procesos de combustión al ser una de las especies gaseosas reactivas involucradas en dichos procesos. Todavía sigue existiendo discusión sobre la naturaleza de sus enlaces.

Nuestro interés en esta molécula es debido a dos motivos. Primero, como parte de un estudio más amplio de la reactividad de los carbenos pesados (o análogos de los carbenos) con moléculas gaseosas pequeñas, y segundo y más específicamente, por el estudio realizado anteriormente del silileno (SiH_2) con dióxido de carbono (CO_2), queríamos compararlo con SiH_2 + SO_2.

Estudios cinéticos

El método que utilizamos es el de flash fotolisis con láseres, utilizamos un láser de excímero para la fotolisis a 193 nm de un precursor adecuado para producir SiH_2 o GeH_2, un láser de iones Ar que bombea un colorante para monitorizar las especies SiH_2 o GeH_2 en un tiempo de nanosegundos y de esta forma obtener los datos cinéticos para la reacción de los carbenos pesados SiH_2 o GeH_2 con un substrato en un rango de presión de 1 a 100 Torr y en un rango de temperatura de 300 a 600K.

Los resultados obtenidos muestran que la reacción del silileno con dióxido de azufre en fase gaseosa es un proceso rápido sin barreras energéticas, este proceso tiene lugar en un 71% de las colisiones producidas en el sistema a 298 K. Las velocidades de reacción muestran una pequeña o casi inexistente dependencia con la presión y la reacción tiene una energía de activación negativa de -3.5 $kJmol^{-1}$.

La superficie de energía potencial (PES) calculada al nivel G3 muestra que la presencia de 2 moléculas cíclicas estables a baja energía, pero la falta de dependencia con la presión, predicha por la teoría RRKM, demuestra que estas moléculas cíclicas no son los productos finales de la reacción, las posibles candidatas son H_2SiO + ^3SO. Esta reacción contrasta ampliamente con la estudiada también por nosotros, SiH_2 + CO_2 que presenta barreras de energía y es una reacción lenta, comparando las dos superficies de energía potencial podemos ver las diferencias y por tanto ofrecer una explicación de las mismas, se observa que los enlaces π en el SO_2 son más débiles que los enlaces π en el CO_2 lo que contribuye a que la adición inicial sea más fácil para el SO_2.

Estudios posteriores de la reacción del GeH_2 con SO_2 en fase gaseosa muestran un comportamiento cinético similar, es también un proceso rápido sin barreras energéticas, que tienen lugar en un 19% de las colisiones producidas a 298K. Las constantes de velocidad son un poco

Figura 1. Mecanismo de reacción de SiH_2 con SO_2.

más lentas en este sistema que para el del SiH_2, aquí tampoco se observa dependencia con la presión. La reacción tiene una energía de activación negativa de -4.6 kJmol^{-1}. La superficie de energía potencial calculada al nivel G3B3 muestra diferencias significativas con la del SiH_2+ SO_2. En particular, muestra la existencia de un camino de baja energía que conduce a la formación inesperada (y todavía sin sintetizar) de la molécula cíclica GeO_2S por eliminación de una molécula de H_2. Otra diferencia es la existencia de especies estables: $Ge(OH)_2$··S molécula cíclica de 5 átomos que contiene un átomo de S estabilizado por el dihidroxigermileno, aunque aparentemente no está involucrada en el mecanismo de reacción.

Los carbenos pesados SiH_2 y GeH_2 son especies intermedias mucho más reactivas que las especies intermedias atmosféricas o los radicales libres, y su química, como muestran estos estudios es compleja y diversa.

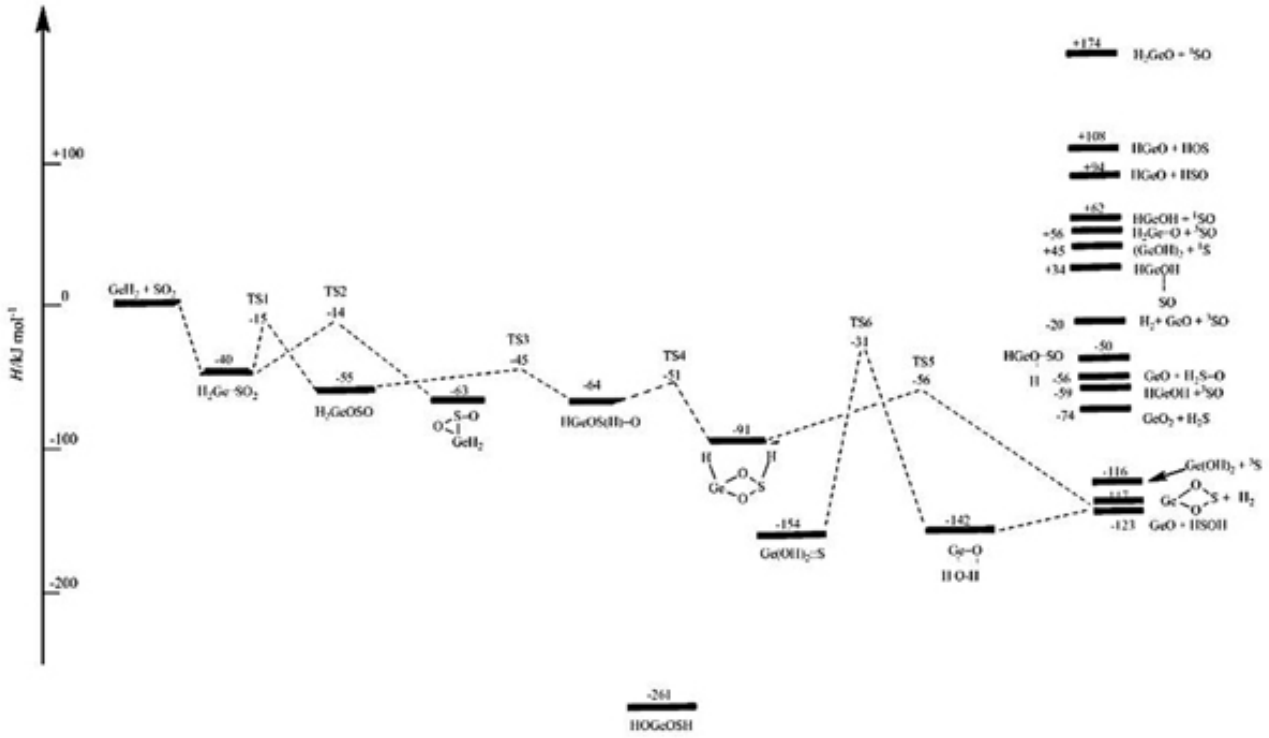


Figura 2. Superficie de energía potencial (caminos de baja entalpía) para la reacción GeH_2 + SO_2.

Comportamiento anómalo de los índices de retención isotermos de los compuestos alicíclicos

Los índices de retención isotermos de Kováts (I) se utilizan en cromatografía de gases (GC) con propósitos identificativos, pero también son útiles en la caracterización de fases estacionarias (SPs) y en los estudios estructurales y de propiedades fisicoquímicas tanto del analito como de la SP. Por tanto, es muy importante que los valores de I sean muy exactos. Hace algunos años nuestro grupo desarrolló un método para el cálculo de valores de I con una exactitud mayor que la de los métodos clásicos. Desde entonces hemos estado realizando contribuciones para incrementar la base de datos del NIST con índices de retención isotermos.

Durante estos dos años, se han obtenido 670 valores de I para solutos de 9 familias químicas diferentes en una fase estacionaria de tipo poli(100% dimetilsiloxano). Para alguno de los solutos era la primera vez que se obtenían sus índices en columnas capilares. Además, hemos encontrado que los valores de I aumentaban al aumentar la temperatura excepto para los alcoholes lineales y los ésteres, para los que disminuía al aumentar la temperatura, y para el ciclobutanol, la 2-butanona, la 2-pentanona, la 1-butilamina y la 1-pentilamina, que mostraban un mínimo bien definido en el intervalo de 358-377 K.

Por otra parte, se encontraron relaciones lineales entre los valores de I y el número de átomos de carbono (z) del soluto. Se obtuvieron valores para las pendientes alrededor de 100, excepto para los compuestos alicíclicos que tenían valores mayores. También, se observó para estos compuestos un aumento significativo de las pendientes con el aumento de la temperatura. Este comportamiento anómalo se pudo explicar en base a sus estructuras. Estos compuestos tienen una mayor área superficial para interaccionar con la SP que los lineales y, además, la adición de un grupo metileno produce un mayor incremento en el área superficial de su anillo que en el homólogo lineal. En consecuencia, al aumentar el tamaño del ciclo su retención aumenta considerablemente, y por tanto, los valores de las pendientes llegan a ser mayores. Asimismo, debido a su mayor rigidez y área superficial, los ciclos se ven más afectados con la mayor facilidad de inserción de los solutos al aumentar la temperatura, siendo esto más evidente al incrementarse el tamaño del ciclo. Como resultado, la pendiente de la regresión lineal I vs. z es más pronunciada al aumentar la temperatura.

Finalmente, con los datos de este trabajo se ha iniciado el estudio de la relación entre el I y las magnitudes termodinámicas.

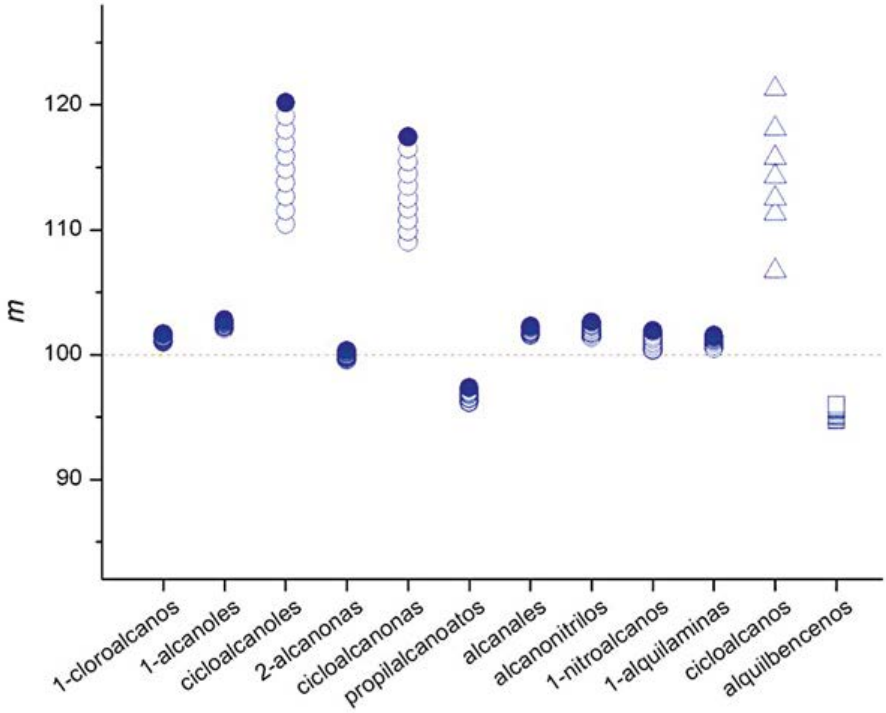


Figura 3. Pendientes (m) de la representación de I vs. z para diferentes familias de compuestos: (○) 423 K and (●) 333–413 K; (❐) y (△) tomados de la bibliografía.

Líquidos iónicos como fases estacionarias en cromatografía de gases

En la década pasada, los líquidos iónicos (ILs) han generado un gran interés debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas y ajustables, y a su versatilidad para diversas aplicaciones. Se trata de sales orgánicas con puntos de fusión por debajo de 100 °C que típicamente poseen una presión de vapor insignificante, alta viscosidad, buena estabilidad térmica y son líquidos en amplios intervalos. Propiedades que les hacen candidatos ideales como SPs para GC. Para tener una idea más concreta de este potencial, abordamos el problema desde dos perspectivas diferentes:

Caracterización de las columnas comerciales basadas en ILs

Hasta el momento, sólo se han usado siete ILs para preparar columnas capilares comercialmente. Durante estos dos años, y en colaboración con el grupo de la Dra. Mª Luz Sanz (IQOG, CSIC), hemos llevado a cabo su caracterización mediante el modelo de los parámetros de solvatación (SPM), para así entender mejor sus mecanismos de retención. Se pueden considerar como SPs moderadamente ácidas y altamente cohesivas, en las que las contribuciones dominantes a la retención son las dipolares y las básicas por enlace de hidrógeno, siendo las π-π y *n*-π poco significativas. Una de las características más destacables en estos ILs cuando se compararon con otras SPs no iónicas, fue que eran ácidas por enlace de hidrógeno. Esta acidez, junto a su alta polaridad, les confiere unas propiedades de separación únicas, lo cual amplia el campo de aplicación de la GC.

Evaluación de diferentes ILs como nuevas SPs para columnas capilares

Con el montaje diseñado en el bienio anterior para la preparación de columnas capilares de sílice fundida, se han podido preparar y caracterizar columnas con el IL 1-alil-3-metilimidazolio bis(trifluorometanosulfonil)amida ([AMIM][NTf_2]). Las columnas preparadas presentan una alta polaridad, una eficacia aceptable y una temperatura máxima de utilización de 220 °C, que las hace muy prometedoras de cara a futuras mejoras. Según los resultados del SPM, las interacciones que dominan la retención son las de tipo dipolar y las básicas por enlace de hidrógeno, mientras que las de tipo π son poco significativas. Además, el [AMIM][NTf_2] es una SP moderadamente ácida y muy cohesiva. Esta complejidad del mecanismo de retención le confiere una gran versatilidad como SP y una notable capacidad para resolver mezclas complejas. Por ello, algunas de estas columnas fueron empleadas para desarrollar un método analítico rápido para el control del proceso de fabricación del PET (polietilentereftalato).

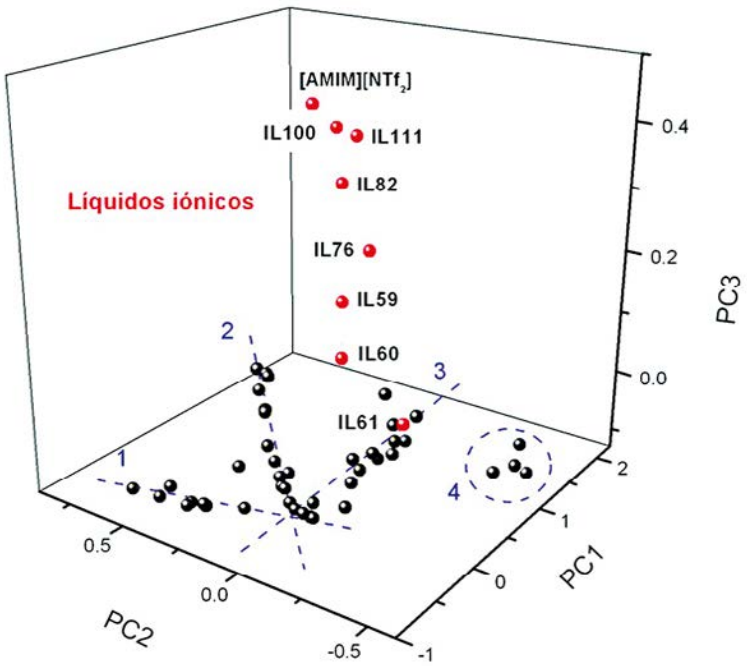


Figura 4. Análisis de componentes principales para los ILs estudiados y las SPs más utilizadas en GC capilar: (1) Trifluoropropil, (2) fenil y (3) cianopropil siloxanos, y (4) poli(etilen glicoles).

Caracterización por LC-MS^n de los oligosacáridos sialilados del caseinomacropéptido ovino y caprino

El caseinomacropéptido (CMP) es uno de los componentes mayoritarios del suero lácteo, y es producido por rotura enzimática de la κ-caseína durante las etapas iniciales de la fabricación del queso o durante su digestión en el estómago. El término CMP engloba a un grupo heterogéneo de polipéptidos debido a la variabilidad genética y a la existencia de modificaciones post-translacionales como la fosforilación y la glicosilación. El aislamiento y la caracterización de los oligosacáridos del CMP es importante para entender sus propiedades biológicas y funcionales. Sin embargo, esto es difícil de conseguir debido al alto grado de isomería presente en estos tipos de compuestos.

En este bienio, hemos desarrollado una metodología para la detección e identificación de oligosacáridos sialilados procedentes de CMP ovino y caprino, basada en cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (de trampa iónica) (LC-MS^n), usando una columna de carbón grafitizado. Dicha metodología ha hecho posible la caracterización exhaustiva de los *O*-glicanos de CMP ovino y caprino, detectándose 4 trisacáridos y 4 tetrasacáridos. El método cromatográfico permitió resolver los trisacáridos lineales y ramificados, así como los oligosacáridos de distinto grado de polimerización, pero no aquellos que tenían la misma estructura y se diferenciaban sólo en las unidades NeuAc o NeuGc. Sin embargo, gracias a los resultados previos de nuestro grupo, se consiguió la elucidación completa de los oligosacáridos estudiados, incluso en los casos de coelución, basándonos en la información proporcionada por sus característicos espectros de MS^n. Por ello, la metodología desarrollada usando un analizador de trampa iónica podría ser empleada para la identificación de forma inequívoca de los *O*-glicanos de cadena corta presentes en otras glicoproteínas.

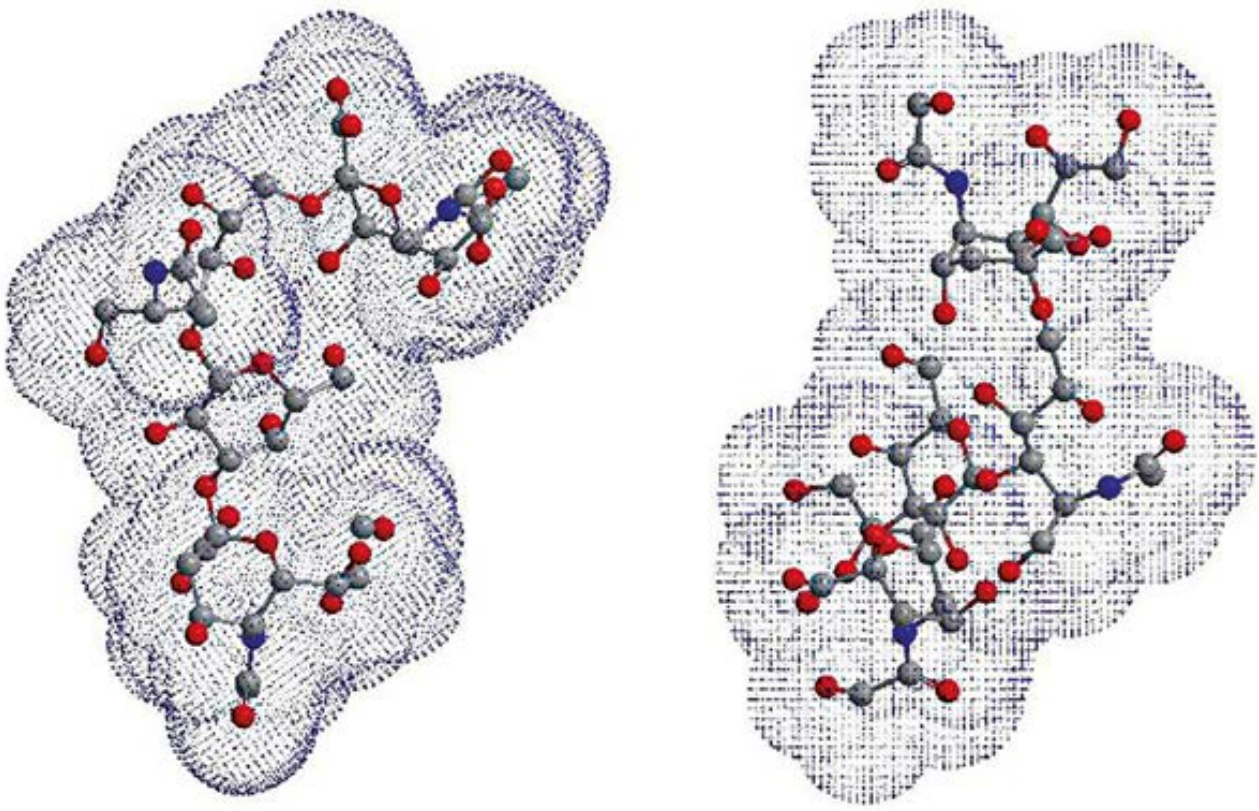


Figura 5. Estructuras químicas de *O*-glicanos identificados en leche de oveja y cabra.

Perfil de proantocianidinas en plantas por DI-ESI MS

Las proantocianidinas (PA) o taninos condensados son polímeros del flavan-3-ol que están ampliamente distribuidos en el reino vegetal y están entre los polifenoles más abundantes de nuestra dieta. Además de su participación en los atributos de calidad de los alimentos tales como astringencia, amargura, aroma y formación del color, su consumo ha sido asociado con numerosos beneficios para la salud debido a su actividad antioxidante, anticancerígena, cardioprotectora, antimicrobiana y neuroprotectora. Por eso, son considerados como ingredientes funcionales en suplementos botánicos y nutricionales. Sin embargo, debido a su diversidad estructural y complejidad, el análisis cualitativo y cuantitativo del PA es una tarea difícil.

Hace varios años, iniciamos un estudio para lograr una metodología sólida para cuantificar e identificar PA en diferentes matrices por MS. Se obtuvieron espectros de masas reproducibles de proantocianidinas en varios extractos de piel de frutos secos por espectrometría de masas con introducción directa de muestra e ionización por electrospray (DIESI MS), mostrando la prevalencia de iones monocargados, sin una degradación significativa, muy buena resolución y rangos de masas hasta 5000 u.

Durante este bienio, en colaboración con el grupo de la Dra. Begoña Bartolomé (CIAL, CSIC), se han analizado satisfactoriamente por DI-ESI MS extractos de arándano. Estos resultados son importantes porque los productos de arándano rojo se recomiendan ampliamente en la medicina tradicional americana para la prevención de infecciones del tracto urinario (UTI), y en los últimos años su popularidad ha aumentado considerablemente en el mercado europeo. Con el objetivo de alcanzar una mayor comprensión sobre la acción protectora de las PA contra las UTI hemos comenzado a analizar su contenido en incubaciones de PA con las bacterias y en las heces de ratones después de la ingesta de extractos arándanos.

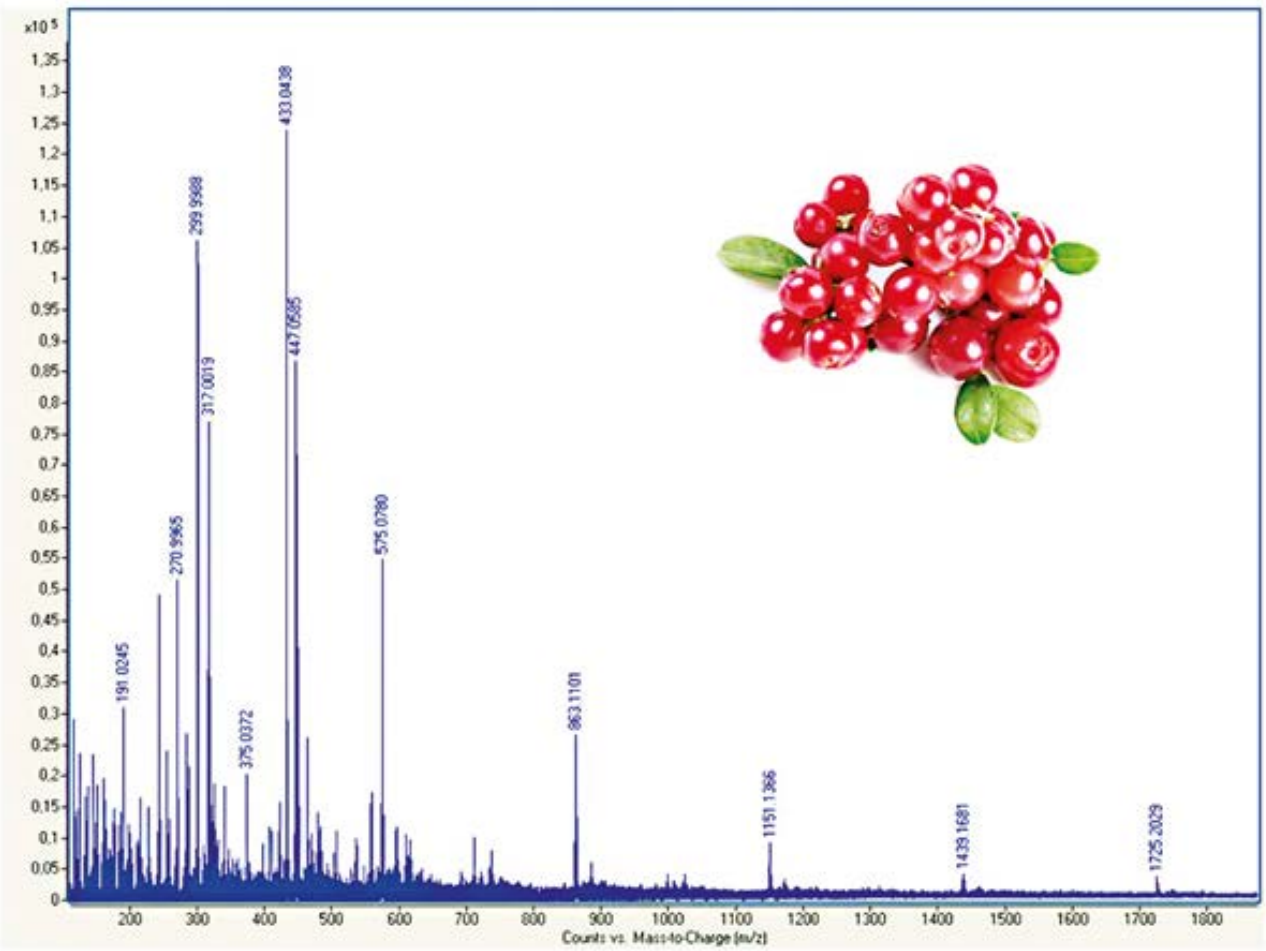


Figura 6. Espectro de masas mediante inyección directa de un extracto de arándano.

Publicaciones

Casal, E.; Lebrón-Aguilar, R.; Y. Chuan-Lee, Y.; Noboru, T.; Quintanilla-López, J.E. (2013). Identification of sialylated oligosaccharides derived from ovine and caprine caseinomacropeptide by graphitized carbon liquid chromatography-electrospray ionization ion trap tandem mass spectrometry. ***Food Anal. Methods*** *6*, 814-825.

Becerra R.; Cannady J.P.; Walsh R. (2013). Time-resolved gas-phase kinetic studies of the reaction of dimethylsilylene with triethylsilane-1-d: kinetic isotopic effect for the Si-H insertion process. ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** *15*, 5530-5538.

Becerra R.; Cannady J.P.; Goldberg N.; Walsh R. (2013).Reaction of silylene with sulfur dioxide: some gas-phase kinetic and theoretical studies. ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** *15*, 14748-14760.

Rodríguez-Sánchez, S.; Galindo-Iranzo, P.; Soria, A.C.; Sanz, M.L.; Quintanilla-López, J.E.; Lebrón-Aguilar, R. (2014). Characterization by the solvation parameter model of the retention properties of commercial ionic liquid columns for gas chromatography. ***J. Chromatogr. A*** *1326*, 96-102.

Santiuste, J.M.; Quintanilla-López, J.E.; Becerra, R.; Lebrón-Aguilar, R. (2014). On the influence of column temperature on the isothermal retention indices of structurally different solutes on a poly(dimethylsiloxane) capillary column. ***J. Chromatogr. A*** *1365,* 204-211.

Becerra R.; Cannady J.P.; Walsh R. (2014). Reaction of germylene with sulphur dioxide: gas-phase kinetic and theoretical studies. ***Organometallics*** *33*, 6493-6503.

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN)

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Begoña Bartolomé Sualdea	Proantocianidinas de tipo A: Estudio de su metabolismo por la microbiota intestinal y acción protectora frente a infecciones del tracto urinario	AGL2010-17499

Proyectos nacionales: coordinados

Comunidad Autónoma de Madrid

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Mª José González Carlos	Metodologías analíticas innovadoras para el control de la calidad y la seguridad de los alimentos	S2009/AGR-1464
Mª Luisa Marina Alegre	Estrategias avanzadas para la mejora y el control de la calidad y la seguridad	S2013/ABI-3028

Proyectos internacionales: individuales

Royal Society of Chemistry (RSC)

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Rosa Becerra Arias	Kinetic studies of the simplest Criegee intermediate	

Grupo de Química Atmosférica y Clima

Científicos en Plantilla

Alfonso Saiz-López (Investigador Científico) ReID

Científicos Contratados

Carlos Alberto Cuevas Rodríguez (desde 03/2013)

Rafael Pedro Fernández Cullen (03/2013 - 12/2013)

Cristina Prados Román (03/2013 - 09/2014)

Xavier Rodríguez Lloveras (06/2014 - 12/2014)

Técnicos

Arturo Alonso de León (03/2013 - 08/2014)

Mónica Anguas Ballesteros (desde 11/2014)

Chiara Cerruti (03/2013 - 10/2014)

Miguel Fernández Sánchez (03/2013 - 10/2014)

Resumen

El grupo de Química Atmosférica y Clima (AC2) es un grupo de investigación creado recientemente en el Instituto de Química Física Rocasolano. La investigación que se desarrolla en AC2 se centra en el estudio del papel que juega la química y la composición de la atmósfera en el sistema climático. En este marco científico, AC2 realiza una actividad de investigación integral en la que se combinan medidas atmosféricas (desde tierra y satélite), modelado (desde la microfísica a la química climática global) y estudios de laboratorio (fotoquímica).

Objetivos Estratégicos

- Estudio de las interacciones entre las emisiones naturales y antropogénicas, el sistema climático, químico y físico, y la biosfera, dentro del contexto del cambio climático.

Resultados

Hemos implementado lo último del conocimiento actual de la química atmosférica de bromo y yodo en el modelo químico-climático 3D CAMCHEM (Community Atmospheric Mopdel with Chemistry, versión 4.0), incluido dentro del marco CESM (Community Earth System Model, versión 1.1.1).

Mediante este modelo hemos calculado una inyección anual a la estratosfera de bromo procedente de compuestos de vida muy corta (VSL) de sobre ~5 pptv (partes por millón por volumen), de los cuales ~3 pptv entrarían a la estratosfera como gases producto (PGVSL), y ~2 pptv como gases fuente (GSVL). La distribución geográfica y el particionado de estos VSL de bromo dentro de la tropopausa tropical (TTL), y su consecuente inyección a la estratosfera, indican que el Br atómico debería ser la especie inorgánica dominante en la TTL durante el día, debido a los bajos niveles de ozono y condiciones de baja temperatura de esta región de la atmósfera. De esta manera proponemos la existencia de un "anillo tropical de bromo atómico", localizado aproximadamente entre 15 y 19 km de altura entre 30º sur y 30º norte. Dentro de este anillo, la relación Br/BrO durante el día sería de hasta ~4 en las zonas con gran transporte convectivo, tales como el Pacífico Tropical Oeste.

También hemos estudiado los rangos de niveles de yodo inorgánico, el particionado y el impacto en la trosposfera. Los resultados muestran que la especie de yodo más abundate durante el día desde la mitad a la parte alta de la trosposfera es el yodo atómico, con un promedio anual en los trópicos de (0.15-0.55) pptv. De esta manera proponemos la existencia de un "anillo tropical de yodo atómico", cuya mayor concentración estaría localizada en la alta troposfera tropical (~11-14 km) en el ecuador, extendiéndose hasta las zonas subtropicales (30ºS-30ºN). La relación I/IO calculada es mayor de 3 dentro de los trópicos, alcanzando valores de hasta ~20 durante los eventos de ascenso rápido de masas de aire dentro de las zonas de gran convección. La contribución integrada de las reacciones catalíticas de yodo a las pérdidas de ozono troposférico total, son entre 2 y 5 veces mayores que la contribución de los ciclos de bromo y cloro combinados. Las pérdidas de ozono por yodo representan un límite superior de aproximadamente 27, 14 y 27% de la pérdida anual de ozone en los trópicos para la capa limítrofe marina (MBL), la troposfera libre (FT) y la alta troposfera respectivamente (UT) respectivamente, mientras que el límite inferior a lo largo de la troposfera tropical es ~9%. Estos resultados

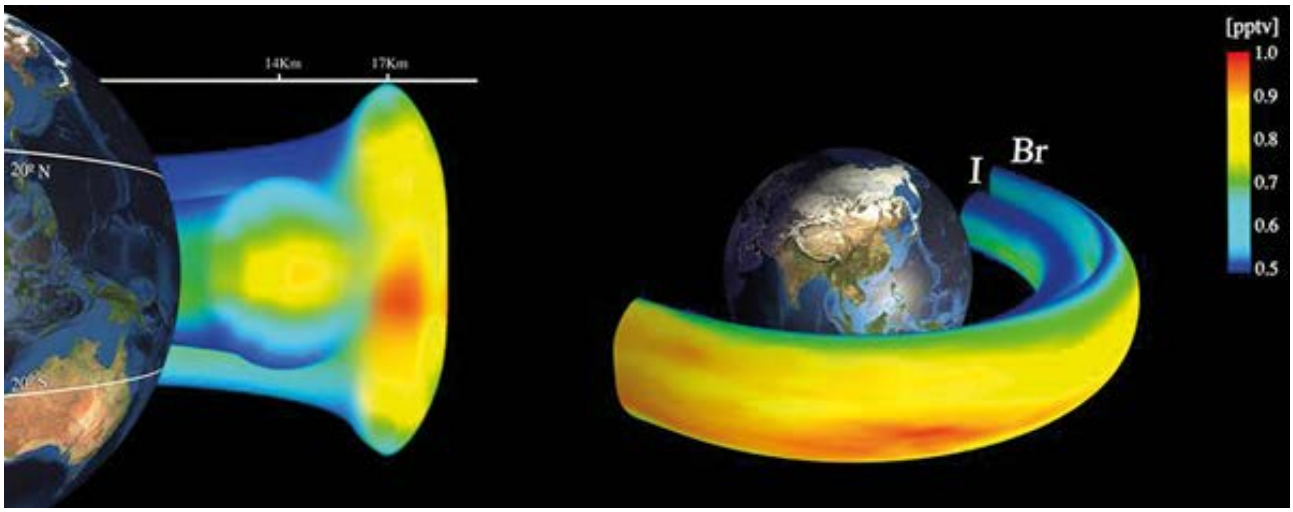


Figura 1. "Anillos tropicales de halógenos atómicos": los niveles diurnos de Br y I atómicos se incrementan significativamente en la alta troposfera tropical hasta que se convierten en las especies dominantes de cada familia de halógenos, superando las cantidades de BrO y IO, las especies que normalmente son objeto de estudio. Las principales causas son los bajos niveles de ozono (O_3 < 100 ppbv) y las bajas temperaturas (T < 200K), que ralentizan las reacciones Br/I + O3 → BrO/IO. Los anillos tropicales envuelven los trópicos siguiendo al sol a diferentes alturas (11-15 km en el caso del yodo y 15-19 km para bromo) debido a su diferente fotoquímica.

indican que las especies de yodo son la segunda familia destructora de ozono en la UT marina y MBL tropical (Saiz-Lopez et al., 2014; Fernandez et al., 2014).

Emitidos de forma natural por los océanos, los compuestos de yodo destruyen eficientemente el ozono atmosférico y reducen su forzamiento radiativo positivo en la troposfera. Se ha demostrado experimentalmente que las emisiones inorgánicas de yodo dependen de la deposición de ozono troposférico en los océanos, cuya concentración se ha incrementado significativamente desde 1850 como resultados de la actividad humana. Nosotros hemos utilizado el modelo químico-climático CAM-CHEM para cuantificar las emisiones actuales de yodo inorgánico, y valorar el impacto que el incremento antropogénico de ozono ha causado en el ciclo natural del yodo en el medio marino desde tiempo preindustriales. Nuestros resultados muestran que el incremento de ozono troposférico causado por la actividad humana ha multiplicado por dos las emisiones oceánicas de yodo inorgánico, siguiendo la reacción de ozono con yoduro en la superficie del mar. Este aumento en los niveles de yodo emitidos, con incrementos de hasta un 70% con respecto a tiempos preindustriales en regiones con flujos de polución continental, ha aumentado las pérdidas de ozono sobre los océanos con patrones fuertemente definidos dependiendo de la localización geográfica. Nosotros sugerimos que esta interacción océano-atmósfera representa una ciclo de retroalimentación geoquímica, por el cual las emisiones actuales de yodo actúan como un buffer natural de la polución por ozono y su forzamiento radiativo en el medio marino global. (Atmos. Chem. Phys., 15, 2215-2224, 2015).

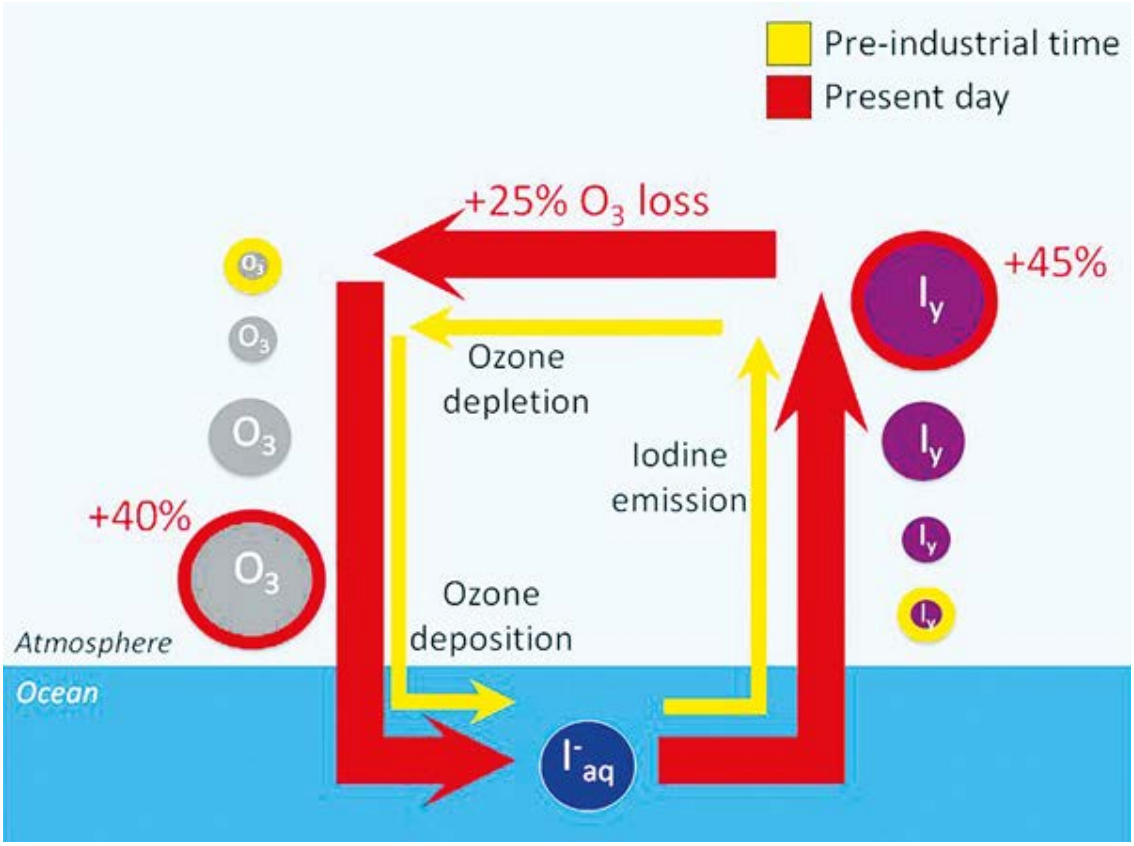


Figura 2. Mecanismo del ciclo de retroalimentación geoquímica. El incremento antropogénenico de ozono troposférico durante los dos últimos siglos (20-55%, Myhre et al., 2013), ha conducido a la amplificación del ciclo natural de emisiones de yodo desde los tiempos pre-industriales (PI en amarillo). Esto ha reducido el tiempo de vida del ozono en la atmósfera marina y su forzamiento radiativo asociado, cerrando así el ciclo de retroalimentación negativa y presentando las emisiones oceánicas de yodo como un factor mitigador natural del forzamiento radiativo antropogénico en el medio marino (PD en rojo).

Hemos desarrollado la primera base de datos global de medidas de monóxido de yodo (IO) en la capa limítrofe marina (MBL), usando un instrumento DOAS durante la campaña de circunnavegación Malaspina 2010. Los resultados muestran concentraciones de IO de 0.4 a 1 pmol mol^{-1} (30% de incertidumbre). Estos resultados, junto con los obtenidos en otras campañas, confirman la presencia ubicua de la química reactiva del yodo en el medio global marino. Después hemos usado el modelo global CAM-CHEM incluyendo fuentes orgánicas (CH_3I, CH_2ICl, CH_2I_2 y CH_2IBr) e inorgánicas (HOI y I_2) de emisiones de yodo oceánicas, para estimar la contribución de las diferentes fuentes de yodo a la cantidad total de IO en la MBL global. Nuestros resultados indican, de acuerdo a estimación previas, que promediados globalmente los precursores abióticos contribuyen sobre un 75% a la cantidad total de IO. Los resultados de este trabajo muestran, además, un marcado patrón geográfico en la contribución de precursores orgánicos e inorgánicos al yodo reactivo en la MBL global. (Atmos. Chem. Phys., 15, 583-593, 2015).

Hemos estudiado la evolución del dióxido de nitrógeno (NO_2) troposférico en España, centrándonos en las ciudades de Barcelona, Bilbao, Madrid, Sevilla y Valencia, durante 17 años desde 1996 a 2012. Nuestra base de datos combina observaciones in-situ de estaciones de calidad del aire, y desde satélite de los instrumentos GOME y SCIAMACHY. Los resultados en estas cinco ciudades muestran un suave descenso en los niveles de NO_2 de ~2% por año durante el periodo 1996-2008, debido a la implementación de legislación para el control de emisiones, y un descenso más marcado de ~7% por año desde 2008 a 2012 como consecuencia de la recesión económica. En el territorio Español completo los niveles de O_2 se han reducido un ~22% desde 1996 (Cuevas et al., 2014).

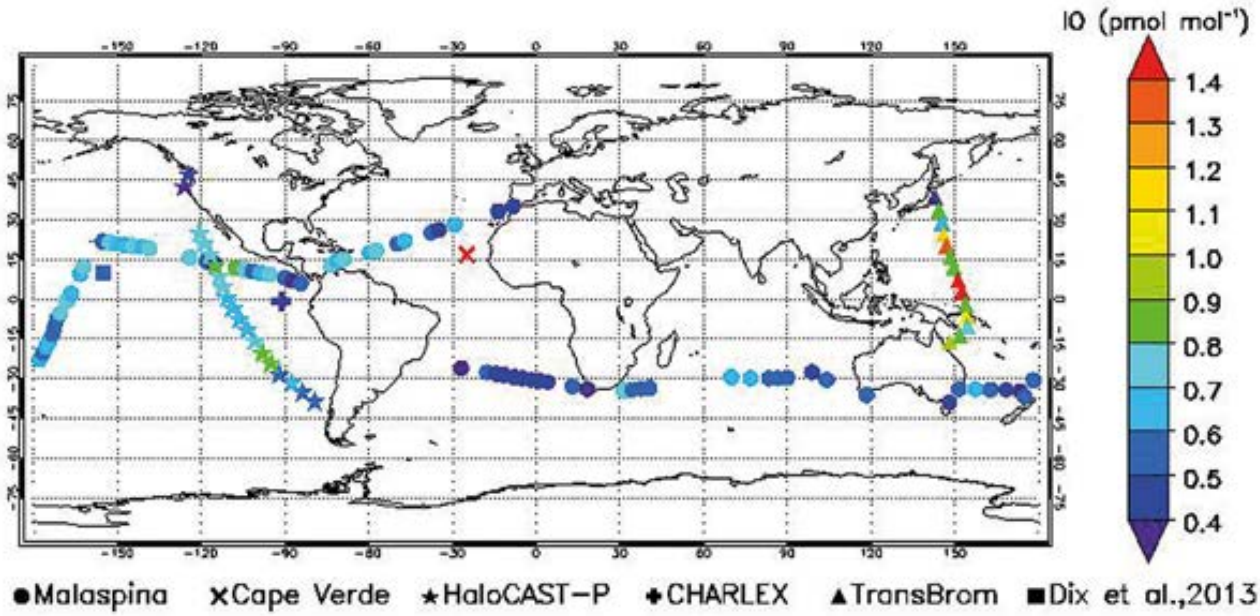


Figura 3. Observaciones de monóxido de yodo en la capa limítrofe marina global. Las concentraciones de IO se corresponden con cinco campañas diferentes: Malaspina (este trabajo), CHARLEX (Gómez Martín et al., 2013a), TransBrom (Großmann et al., 2013), HaloCAST-P (Mahajan et al., 2012), Cabo Verde (Read et al., 2008; Mahajan et al., 2010), y las medidas en la MBL realizadas por Dix et al. (2013) durante un vuelo de investigación.

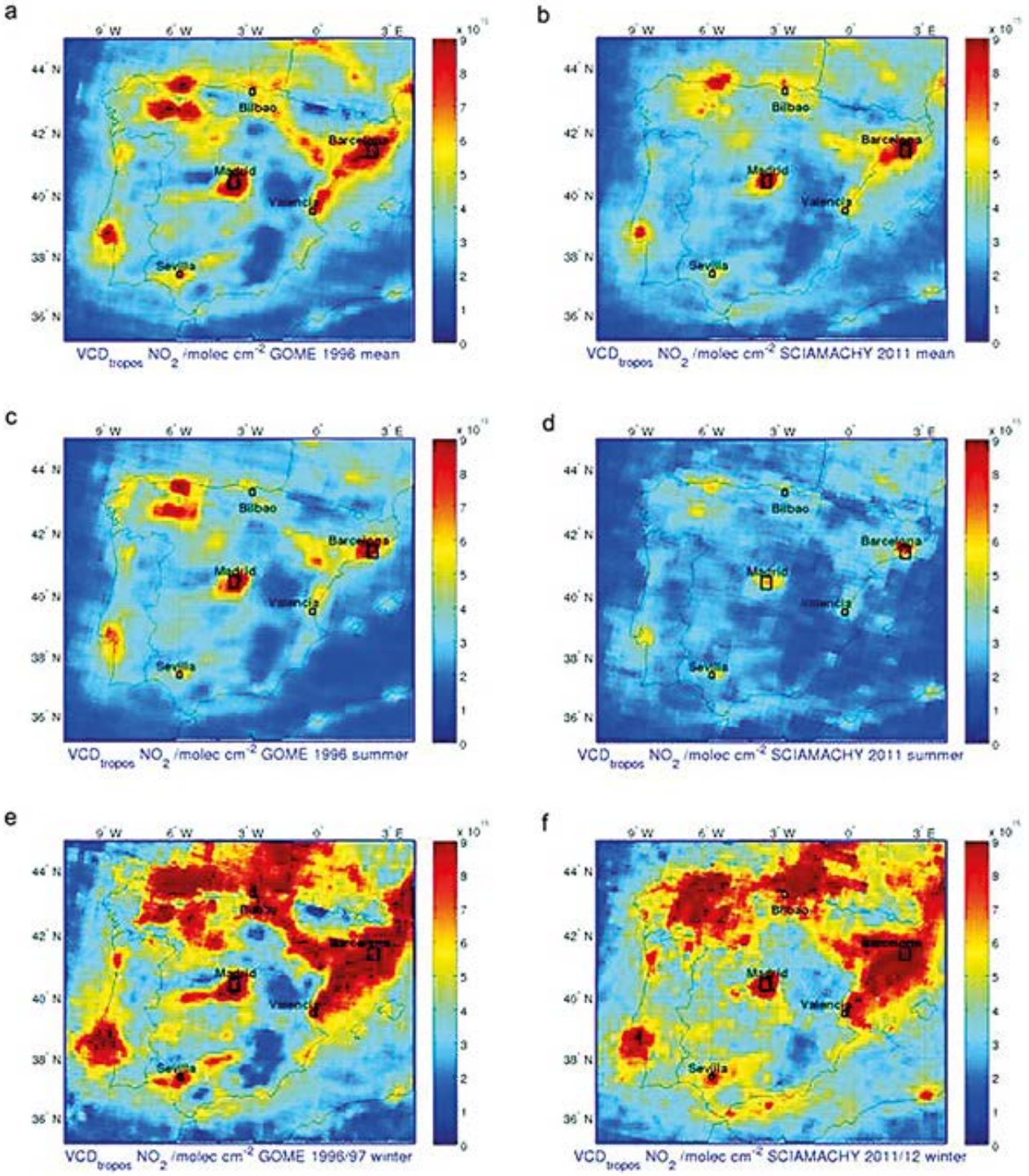


Figura 4. Columnas verticales troposféricas de NO_2 promediadas para diferentes estaciones en 1996, usando la base de datos de GOME corregida en resolución espacial (a, c y e), y en 2011/12 usando datos de SCIAMACHY (b, d, f). Las figuras muestran promedios anuales (a y b), promedios en verano (c y d), y promedios en invierno (e y f).

El mercurio es un contaminante de interés a nivel global. Es transportado en la atmósfera principalmente como mercurio elemental, pero su reactividad y deposición en la superficie, a través de la cual penetra en la cadena alimentaria acuática, se ve altamente potenciada tras la oxidación. Las medidas y estudios de modelado de mercurio oxidado en la MBL subtropical y polar sugieren que los átomos de bromo producidos por fotólisis son el principal oxidante de

mercurio. En este trabajo reportamos un año de medidas de mercurio elemental y oxidado, además de ozono, óxidos de halógenos (IO y BrO) y óxidos de nitrógeno (NO_2) en la MBL sobre las Islas Galápagos en el pacífico ecuatorial. Las concentraciones de mercurio elemental se mantuvieron bajas durante todo el año, mientras se detectaron niveles mayores de lo esperado de mercurio oxidado durante el mediodía. Nuestros resultados indican que la producción de mercurio oxidado en la MBL tropical no procede únicamente de la oxidación por bromo, o de la inclusión en el esquema de oxidación de ozono e hidroxilo. Debido a que el mecanismo de oxidación en dos pasos, donde el intermedio HgBr es posteriormente oxidado a Hg(II), depende críticamente de la estabilidad de HgBr, es necesario un oxidante adicional para reaccionar con HgBr y así explicar más del 50% del mercurio oxidado observado. Basándonos en los mejores datos termodinámicos disponibles, mostramos que el yodo atómico, el NO_2 o el HO_2 pueden todos jugar el papel de ese oxidante adicional, aunque la importancia relativa de cada uno no se puede determinar actualmente debido a las incertidumbres asociadas a la cinética de la oxidación del mercurio. Concluimos que el paso determinante que aumenta la oxidación y deposición de mercurio atmosférico a los océanos tropicales es aún desconocido (Wang et al., 2014).

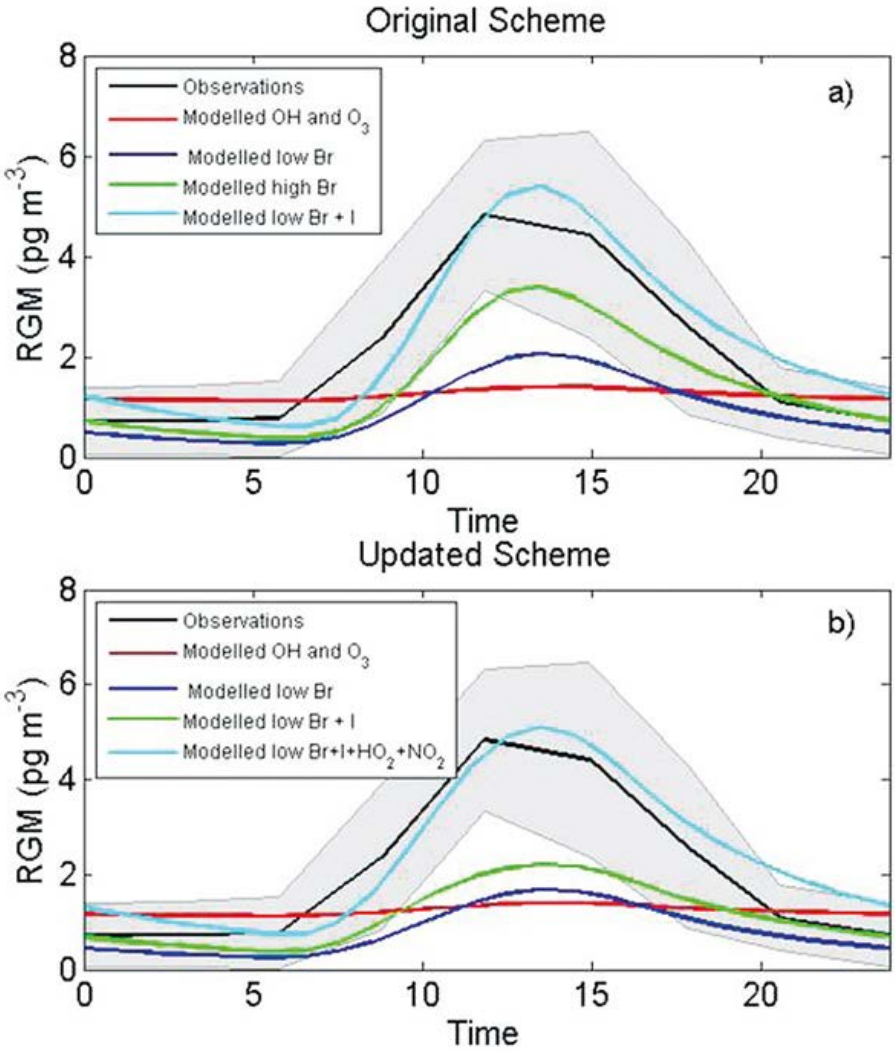


Figura 5. Comparación del perfil diario promediado de mercurio gaseoso reactivo (RGM) durante Octubre (en gris la desviación estándar de los datos), con los perfiles simulados obtenidos mediante dos formas de modelado diferentes. **(a)** Resultados modelados usando el esquema químico original de Goodsite et al. (2004) y Holmes et al. (2009) en cuatro escenarios diferentes. **(b)** Resultados modelados usando un esquema químico actualizado según Goodsite et al. (2012) y Dibble et al. (2013).

Publicaciones

Gómez Martín, J.C.; Mahajan, A.; Hay, T.D.; Prados-Román, C.; Ordóñez, C.; McDonald, S.M.; Plane, J.M.C.; Sorribas, M.; Gil, M.; Paredes Mora, F.; Agama Reyes, M.V.; Oram, D.E.; Leedham, E.; Saiz-Lopez, A. (2013). Iodine chemistry in the eastern Pacific marine boundary layer. ***JGR Atm.*** *118,* 1-1454.

Gálvez, O.; Gómez Martin, J.C.; Gómez, P.C.; Saiz-Lopez, A.; Palacios, F. (2013). A theoretical study on the formation of iodine oxides aggregates and monohydrates. ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** *15,* 15572.

Hossaini, R.; Mantle, H.; Chipperfield, M.P.; Montzka, S.A.; Hamer, P.; Ziska, F.; Quack, B.; Krüger, K.; Tegtmeier, S.; Atlas, E.; Sala, S.; Engel, A.; Bönisch, H.; Keber, T.; Oram, D.; Mills, G.; Ordoñez, C.; SaizLopez, A.; Warnick, N.; Liang, Q.; Feng, W.; Moore, F.; Miller, B.R.; Marécal, V.; Richards, N.A.; Dorf, M.; Pfeilsticker, K. (2013). Evaluating global emission inventories of biogenic bromocarbons. ***Atmos. Chem. Phys.*** *13,* 11819-11838.

Wang, F.; Saiz-Lopez, A.; Mahajan, A.S.; Gómez Martín, J.C.; Armstrong, D.; Lemes, M.; Hay, T.; Prados-Roman, C. (2014). Enhanced production of oxidized mercury over the tropical Pacific Ocean: a key missing oxidation pathway. ***Atmos. Chem. Phys.*** 14, 1323-1335.

Lawler, M.J.; Mahajan, A.S.; Saiz-Lopez, A.; Saltzman, E.S. (2014). Observations of I2 at a remote marine site. ***Atmos. Chem. Phys.*** 14, 2669-2678.

Mahajan, A.S.; Prados-Roman, C.; Hay, T.D.; Lampel, J.; Pöhler,D.; Grossmann, K.; Tschritter,J.; Friess, U.; Platt, U.; Johnston, P.; Kreher, K.; Wittrock ,F.; Burrows, J.P.; Plane, J.M.C.; Saiz-Lopez, A. (2014). Glyoxal observations in the marine boundary layer. ***JGR. Atmos.*** *119,* 6160-6169.

MacDonald, S.M.; Gómez Martín, J.C.; Chance, R.; Warriner, S.; SaizLopez, A.; Carpenter, L.J.; Plane, J.M.C. (2014). A laboratory characterization of inorganic iodine emissions from the sea surface: dependence on oceanic variables and parameterization for global modelling. ***Atmos. Chem. Phys.*** *14,* 5841-5852.

Cuevas, C.A.; Notario, A.; Adame, J.A.; Hilboll, A.; Richter, A.; Burrows, J.P.; Saiz-Lopez, A. (2014). Evolution of NO_2 levels in Spain from 1996 to 2012. ***Sci. Rep.*** *4,* 5887.

Fernandez, R.P; Salawitch, R.J; Kinnison, D.E; Lamarque, J.-F.; Saiz-Lopez, A. (2014).Bromine partitioning in the tropical tropopause layer: implications for stratospheric injection. ***Atmos. Chem. Phys.*** *14,* 13391-13410.

Saiz-Lopez, A.; Fernandez, R.P.; Ordoñez, C.; Kinnison, D.E.; Gómez Martín, J.C.; Lamarque, J.-F.; Tilmes. S. (2014). Iodine chemistry in the troposphere and its effect on ozone. ***Atmos. Chem. Phys.*** *14,* 13119-13143.

Boxe, C.S.; Francisco, J.S.; Shia, R.-L.; Yung, Y.L.; Nair, H.; Liang, M.C; Saiz-Lopez, A. (2014). New insights into martian atmospheric chemistry. ***Icarus*** *242,* 97-104.

Garçon, V.C.; Bell, T.G.; Wallace, D.; Arnold, S.R.; Baker, A.; Bakker, D.C.E.; Bange, H.W.; Bates, N.R.; Bopp, L.; Boutin, J.; Boyd, P.W.; Bracher, A.; Burrows, J.P.; Carpenter, L.J.; de Leeuw, G.; Fennel, K.; Font, J.; Friedrich, T.; Garbe, C.S.; Gruber, N.; Jaeglé, L.; Lana, A.; Lee, J.D; Liss, P.S.; Miller, L.A.; Olgun, N.; Olsen, A.; Pfeil, B.; Quack, B.; Read, K.A.; Reul, N.; Rödenbeck, C.; Rohekar, S.S.; SaizLopez, A.; Saltzman, E.S.; Schneising, O.; Schuster, U.; Seferia, R.; Steinhoff, S.; Le Traon, P.Y.; Ziska, F. (2014) *Ocean-Atmosphere Interactions of Gases & Particles, 2014, p 247-306, 60p. Publisher: Springer Science & Business Media B.V.*

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

MINECO

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Alfonso Saiz López	FASE C/D del instrumento Ultraviolet and Visible Atmospheric Sounder (UVAS) en SEOSAT/INGENIO	AYA2011-30475

Proyectos nacionales: coordinados

INTA

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Alfonso Saiz López	Atmospheric MInor Species relevant to the Ozone Chemistry at both sides of the subtropical jet.	AMISOC

Comunidad de Madrid

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Alfonso Saiz López	Tecnologías innovadoras para la evaluación y mejora de la calidad del aire urbano	TECNAIR

Proyectos internacionales: coordinados

UE

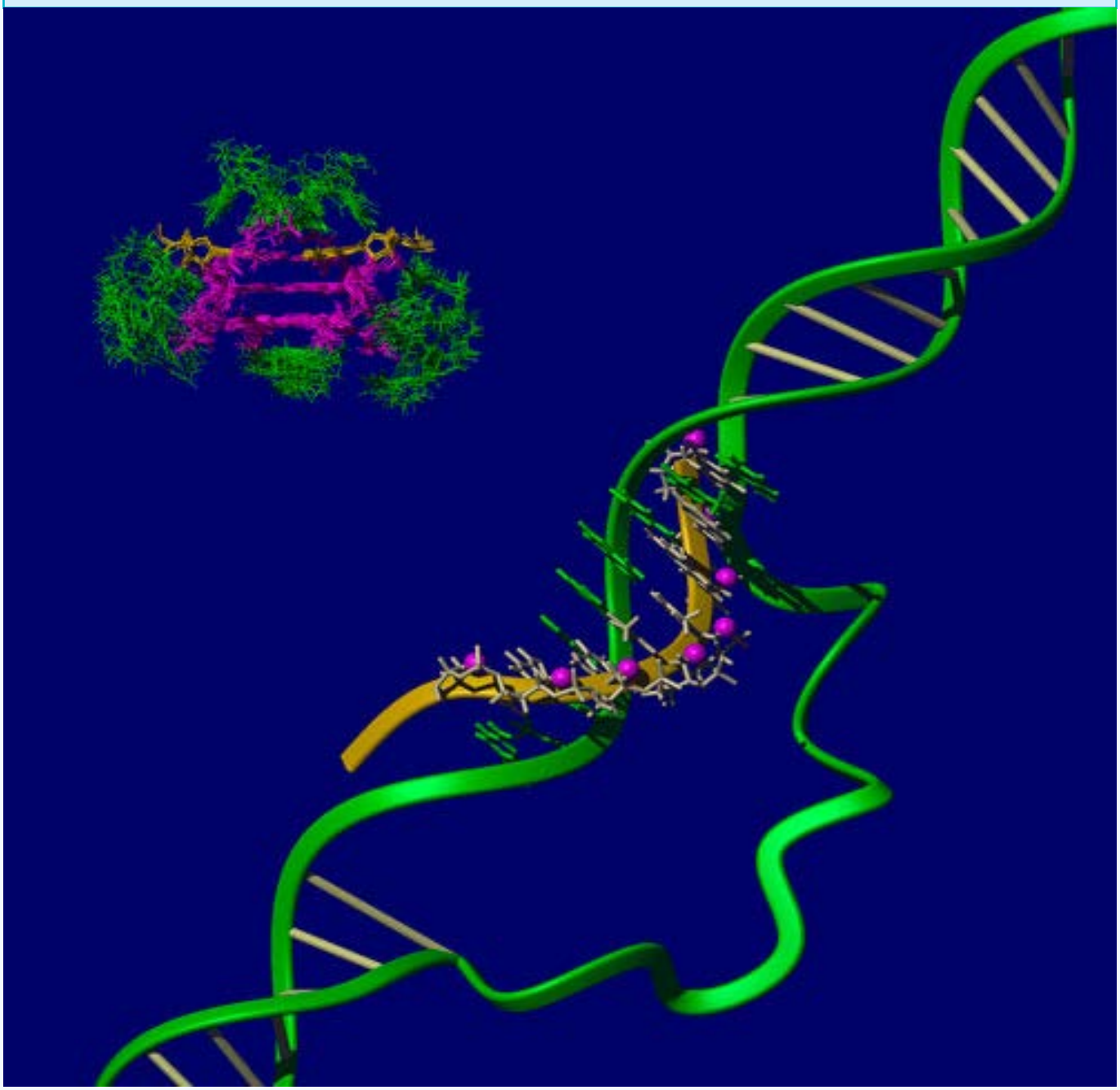
Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Alfonso Saiz López	Quality Assurance for Essential Climate Variables	QA4ECV

Aarhus University

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Alfonso Saiz López	DOAS measurements of Halogen oxides at Station Nord (Greenland)	DOASGREEN

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Departamento de Química Física Biológica



Introducción http://qfbio.iqfr.csic.es

La experiencia de los diversos grupos que componen el Departamento se enmarca en áreas tales como Bioquímica y Biología Molecular, Biología Estructural, Biofísica, Glicobiología, Bioinformática y Biotermodinámica. Las líneas de trabajo que se desarrollan están encaminadas a la comprensión de las bases fisicoquímicas que determinan la estructura, estabilidad, dinámica e interacciones de moléculas biológicas (péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, azúcares, membranas) en sistemas de distinta complejidad (moléculas aisladas, complejos intermoleculares, células, tejidos) y con relevancia tanto en cuestiones biológicas fundamentales como en biomedicina, farmacología o biotecnología.

Trabajamos en la determinación de la estructura y estabilidad de ácidos nucleicos y de estos con proteínas; con el objetivo fundamental de comprender su relación con los mecanismos de regulación génica a nivel transcripcional y post-transcripcional. La caracterización biofísica de las proteínas, dominios o fragmentos intrínsecamente desplegados ha atraído nuestra atención desde hace algún tiempo, y estudiamos modelos en los que ésta característica resulta crucial para la función biológica.

El Departamento lleva a cabo también estudios de bioinformática estructural. En este campo estamos interesados en el desarrollo de nuevas técnicas para la simulación y análisis de sistemas biomoleculares grandes.

Estudiamos los procesos que determinan el ensamblaje y las propiedades funcionales de amiloides y otros estados asociativos que permitirán comprender enfermedades conformacionales, neurodegenerativas y, en general, procesos de envejecimiento. Nos interesa también la organización estructural de proteínas receptoras de carbohidratos y su unión a ligandos y de los carbohidratos como señales de reconocimiento. Otros sistemas en los que trabajamos incluyen proteínas de unión a colina, mureína hidrolasas, diversos alérgenos, y toxinas.

Tenemos una gran experiencia en el estudio de plegamiento de proteínas y en el diseño de péptidos con estructura definida, lo que nos ha permitido establecer correlaciones estructura-función en diversos sistemas relacionados, por ejemplo, con angiogénesis, respuesta inmune actividad antiviral y antimicrobiana.

Estudiamos la organización tridimensional, la dinámica y la estequiometría de complejos de proteínas de membrana, así como los mecanismos de acción de anestésicos y fármacos antitumorales y antiparasitarios, y los cambios en las propiedades físicas de las membranas celulares asociados a su interacción.

Además, el Departamento investiga y desarrolla, entre otras, las herramientas metodológicas necesarias para, i) descifrar problemas de heterogeneidad molecular (isoformas, modificaciones, conformaciones), ii) mejorar la aplicabilidad y multiplicar las prestaciones de la espectroscopía de RMN (nuevas secuencias de pulsos, métodos de mustreo no uniforme, y de asignación automática); y iii) resolver interacciones moleculares en medios complejos (micro-espectroscopía de fluorescencia y espectroscopía de célula única) o que implican la utilización de células y microorganismos (*microarrays* de diseño).

Técnicas experimentales y equipamiento

En el Departamento se dispone de medios experimentales para la preparación y caracterización en profundidad de muestras biológicas.

Los laboratorios están equipados con las técnicas básicas necesarias para el aislamiento, clonación, expresión, purificación y concentración de proteínas y ácidos nucleicos. Además cuenta con un extenso equipamiento para la caracterización biofísica de estas macromoléculas: análisis inmunoquímico, cromatografía de media y alta presión, ultracentrifugación analítica, dispersión de luz (MALLS), espectropolarimetría (CD), espectroscopía UV-visible, espectroscopía de fluorescencia, microcalorimetría diferencial de barrido (DSC), calorimetría isoterma de valoración (ITC). Se cuenta también con un robot para la preparación de *microarrays*, un arrayer manual y un escáner para *microarrays*.

El Departamento también dispone de equipos de fluorescencia y micro-espectroscopía de fluorescencia con alta resolución temporal (fs-ms) y espacial (nm-sub mm) para el estudio de sistemas biológicos a diferentes niveles de organización. Se dispone además de dos espectrómetros de RMN de alto campo: uno de 600 MHz y otro de 800 MHz, ambos con gradientes de campo y criosonda. Para el tratamiento de datos, se cuenta con el software necesario para el procesado y análisis de espectros de RMN multidimensionales, el cálculo de la estructura de moléculas biológicas en disolución y el modelado de complejos proteína-proteína y proteína-ligando.

Estructura de Grupos

Estructura, Dinámica e Interacciones de Proteínas por RMN 64

Bioconformática y Ensamblajes 75

Bioinformática Estructural 80

Fluorescencia y Biofísica Molecular 88

Estructura y Termodinámica de Proteínas 96

Espectroscopía de RMN de Ácidos Nucleicos 104

Grupo de Estructura, Dinámica e Interacciones de Proteínas por RMN

Científicos en Plantilla

Manuel Rico Sarompas
(Profesor Ad honorem) († 01/12/2014)

Jorge Santoro Said
(Profesor de Investigación)

Marta Bruix Bayes
(Profesor de Investigación) ReID ORCID SCOPUS

María Ángeles Jiménez López
(Investigador científico) ReID ORCID SCOPUS

Subramanian Padmanabhan
(Investigador científico)

José Manuel Pérez Cañadillas
(Científico titular) ReID ORCID

Científicos Contratados

Mª Flor García Mayoral (hasta 15/11/2013)

Angélica Inés Partida Hanón
(desde 1/09/2014) ORCID

Aránzazu Gallego García (desde 1/10/2014)

Becarios pre-doctorales

Soraya Serrano Serrano (hasta 1/06/2014)

Hector Zamora Carreras

Santiago Martínez Lumbreras
(hasta 31/12/2013)

Juán Manuel Ortíz Guerrero
(hasta 31/12/2013)

Jesús Fernández Zapata (desde 1/01/2014)

Técnicos

David Pantoja Uceda (TSE)

Miguel Angel Treviño Avellaneda
(TSE) ReID ORCID SCOPUS

Cristina López García (hasta 20/04/2014)

Luis de la Vega Serrada

Resumen

El grupo es pionero en España en la aplicación de la RMN a la determinación de la estructura tridimensional, dinámica e interacciones de proteínas y péptidos (http://rmnpro.iqfr.csic.es). Este conocimiento es esencial para el esclarecimiento de las bases químico-físicas de su función biológica y de los mecanismos de regulación de su actividad. En este campo, el grupo aborda el estudio estructural y dinámico de diversos sistemas biológicos, en paralelo con la implementación y optimización de metodología de RMN. El grupo comparte con el de Espectroscopía de RMN de Ácidos Nucleicos la gestión y el mantenimiento del Laboratorio de RMN Manuel Rico (http://rmn.iqfr.csic.es). Este laboratorio cuenta con una instrumentación avanzada para el desarrollo de los proyectos y ha sido un referente de excelencia a nivel nacional e internacional. Históricamente se han desarrollado estudios relacionados con las interacciones proteína-lípido responsables de la citotoxicidad de ribonucleasas y actinoporinas, la caracterización estructural y dinámica de proteínas alergénicas y del centrosoma, así como de las que intervienen en la formación de ribonucleopartículas y el control post-transcripcional, y las interacciones entre proteínas reguladoras de la respuesta a la luz en bacterias fotosensibles. El diseño de péptidos y el plegamiento de proteínas (estados desplegados, no nativos e intermediarios) continúan siendo objeto de nuestra atención.

Objetivos Estratégicos

- Desarrollo de nuevas metodologías en RMN para la determinación rápida y eficiente de las estructuras 3D de biomoléculas y de sus complejos.
- Nuevos métodos para el estudio de proteínas intrínsecamente desplegadas.
- Diseño de péptidos con conformaciones bien definidas. Relaciones estructura-actividad.
- Estudio estructural de proteínas de interés biomédico: aplicaciones en cáncer y alergia.
- Estudio estructural de complejos proteína-ácido nucleico: aplicaciones en control y regulación de la expresión génica.
- Descripción de los mecanismos moleculares de la respuesta a la luz en bacteria y utilización de estos resultados en aplicaciones optogenéticas.

Resultados

Implementación y optimización de métodos de RMN

Las peculiaridades de las proteínas intrínsecamente desestructuradas hacen que los métodos tradicionales de RMN sean poco efectivos. Debido a ello, en la actualidad, hay un interés creciente en el desarrollo de técnicas experimentales de RMN específicas de IDPs. Nosotros hemos desarrollado secuencias de pulsos que permiten la asignación de los espectros RMN de IDPs mediante la correlación de las señales de dos grupos CO-N consecutivos en la secuencia de la proteína y que se han mostrado muy eficaces. Otro aspecto de la metodología de RMN que está alcanzando gran importancia es el de la obtención de espectros con muestreo no uniforme. En estos años hemos implementado y evaluado diversos métodos de muestreo no uniforme, seleccionando el denominado *Iterative soft thresholding* como el más adecuado para nuestro trabajo. Se han modificado más de dos docenas de secuencias de pulsos para la utilización del método citado, que permite obtener una reducción en el tiempo de obtención de espectros tridimensionales del orden del 80%.

Diseño y relaciones estructura-actividad en péptidos

El conocimiento estructural de péptidos biológicamente activos contribuye al esclarecimiento de los mecanismos de su función biológica y abre el camino al diseño racional de péptidos con aplicaciones farmacológicas. Entre nuestros estudios recientes destaca el diseño y estudio estructural de péptidos inhibidores de la interacción entre la proteína VEGF y sus receptores, de péptidos cíclicos derivados de αMSH, de péptidos correspondientes a las repeticiones de unión a colina de proteínas de neumococo, y de péptidos inmunogénicos derivados de la proteína gp41 del virus VIH-1, que participa en la fusión de las membranas vírica y de la célula-hospedadora, y que contiene varios epítopos lineales. Asimismo, se encuentran en curso estudios de interacciones péptido-lípido encaminadas a un mejor entendimiento de las relaciones estructura / actividad en péptidos antimicrobianos.

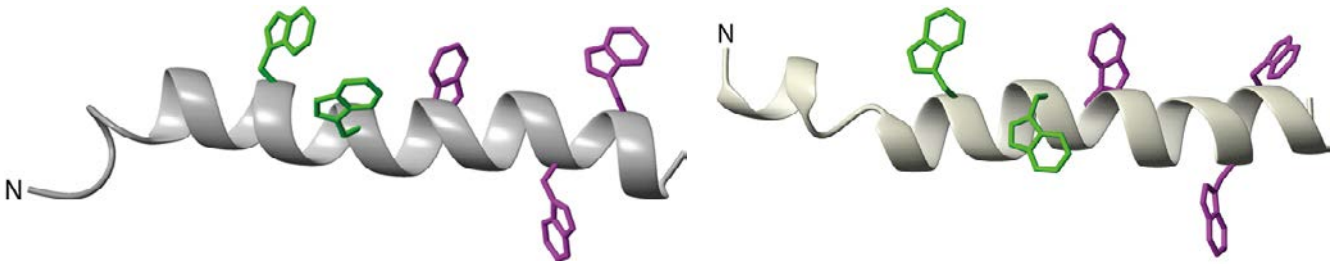


Figura 1. Estructura del péptido MPERp de gp41 en presencia de hexafluoroisopropanol (izquierda) y en micelas de dodecilfosfocolina (derecha) con las cadenas laterales de los triptófanos pertenecientes a los epítopos 2F5 (en verde) y 4E10 (en magenta). La "N" indica el extremo amino de la cadena peptídica.

Mecanismos moleculares de la respuesta a la luz

Nuestro objetivo es entender los mecanismos moleculares de la detección y la respuesta a la luz en las bacterias. Combinamos estudios estructurales y biofísicos de alta resolución con análisis funcionales (en colaboración con el grupo de Genética en la Universidad de Murcia) de varios factores proteicos que sirven como receptores y transductores de la señal luminosa, o son reguladores específicos o globales de la expresión génica en la bacteria modelo, *Myxococcus xanthus*. Muchos de los factores que estudiamos han resultado ser los prototipos de las familias de proteínas nuevas y ampliamente distribuidas. Nuestros estudios han conducido a la descripción estructural-funcional a alta resolución de los factores de transcripción y fotosensores que emplean 5'-desoxiadenosilcobalamina (la coenzima B_{12}) como el cromóforo y que actúan como un interruptor alostérico sensible a la luz, y cómo sus acciones pueden ser contrarrestadas por una proteína con una topología parecido a los dominios SH3 que imita al DNA. También hemos descubierto una gran familia de proteínas que unen a la polimerasa de RNA bacteriana con papeles cruciales en la expresión de genes esenciales, o los genes activados en respuesta a señales específicas de estrés tales como la luz.

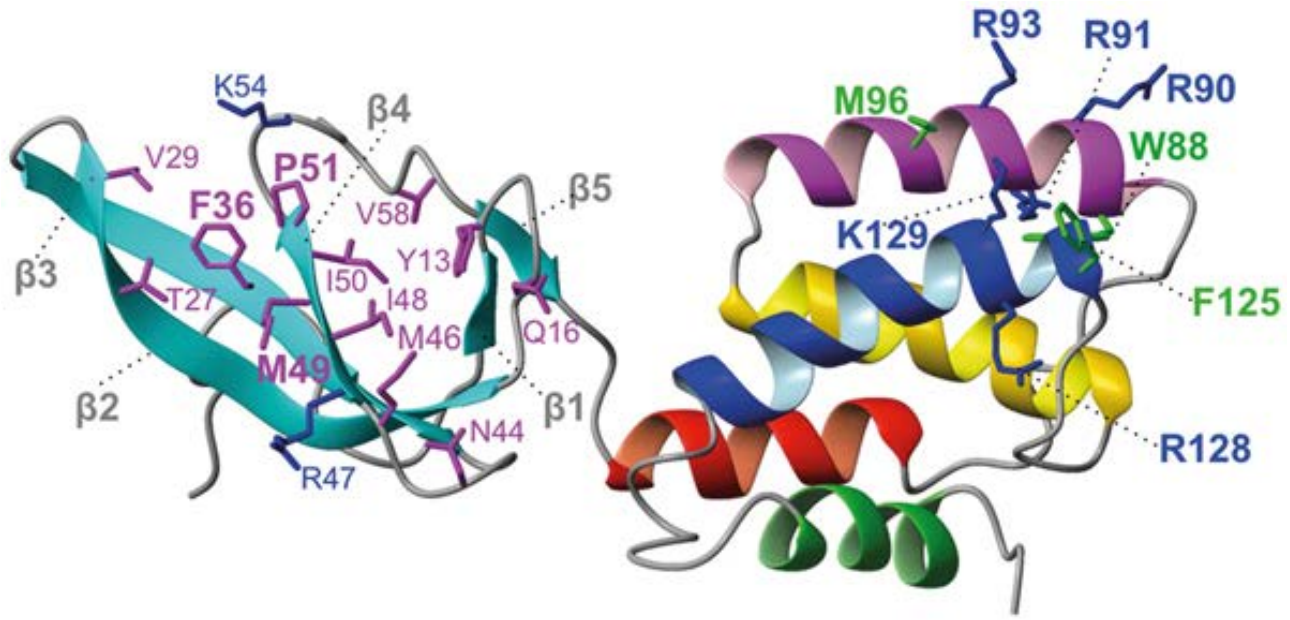


Figura 2. Estructura de la proteína CdnL de *M. xanthus* en representación de cinta. CdnL es miembro de la familia CarD_CdnL_TRCF, una familia larga de proteínas bacterianas de unión a la polimerasa de RNA que se ha demostrado ser esencial para el crecimiento celular y la supervivencia, y está implicado en la transcripción de rRNA en *M. xanthus* y en micobacterias, como la *Mycobacterium tuberculosis*. El dominio N-terminal, todo-β (etiquetado) y parecido a los dominios Tudor se muestra en cian a la izquierda, es el dominio de interacción a la polimerasa de RNA con cadenas laterales de residuos de contacto indicados. El dominio C-terminal todo-helicoidal se asemeja a algunos dominios TPR (tetratricopepetide), y los residuos indicados forman un parche básico-hidrófobo accesible al solvente que son cruciales para la función. Los α-hélices de estos dominios se muestran en rojo (α1), magenta (α2), amarillo (α3), azul (α4) y verde (α5).

Estructura e interacciones de proteínas del metabolismo de RNA

Se han investigado diversas proteínas/dominios implicados en la biogénesis de diferentes tipos de RNAs (mRNA, snoRNA,etc). Para el sistema Pub1/Tif4631, nucleador de gránulos de estrés, se ha obtenido la asignación de RMN de un fragmento de 20 KDa correspondiente a la región intrínsecamente desestructurada de Tif4631, así como la identificación de los motivos de reconocimiento molecular (MORFs) presentes en esta IDP. Se ha publicado la estructura y reconocimiento de RNA de parte de la región de los dedos de zinc de tipo CCCH de la proteína Nab2, una proteína clave en la regulación de la cola de poliadenina de los mRNAs. Como aspecto a destacar la estructura de los dedos 3 y 4 muestra un motivo de autoreconocimiento de las dos histidinas coordinadoras del metal (ver figura 3). También se han obtenido importantes resultados para otros sistemas entre ellos Gbp2/Hrb1, implicadas en el reclutamiento del sistema THO/TREX a los mRNAs nacientes en transcripción. Este trabajo se realizó en colaboración con el grupo de Bertrand Seraphin (IGBMC/CNRS, Francia).

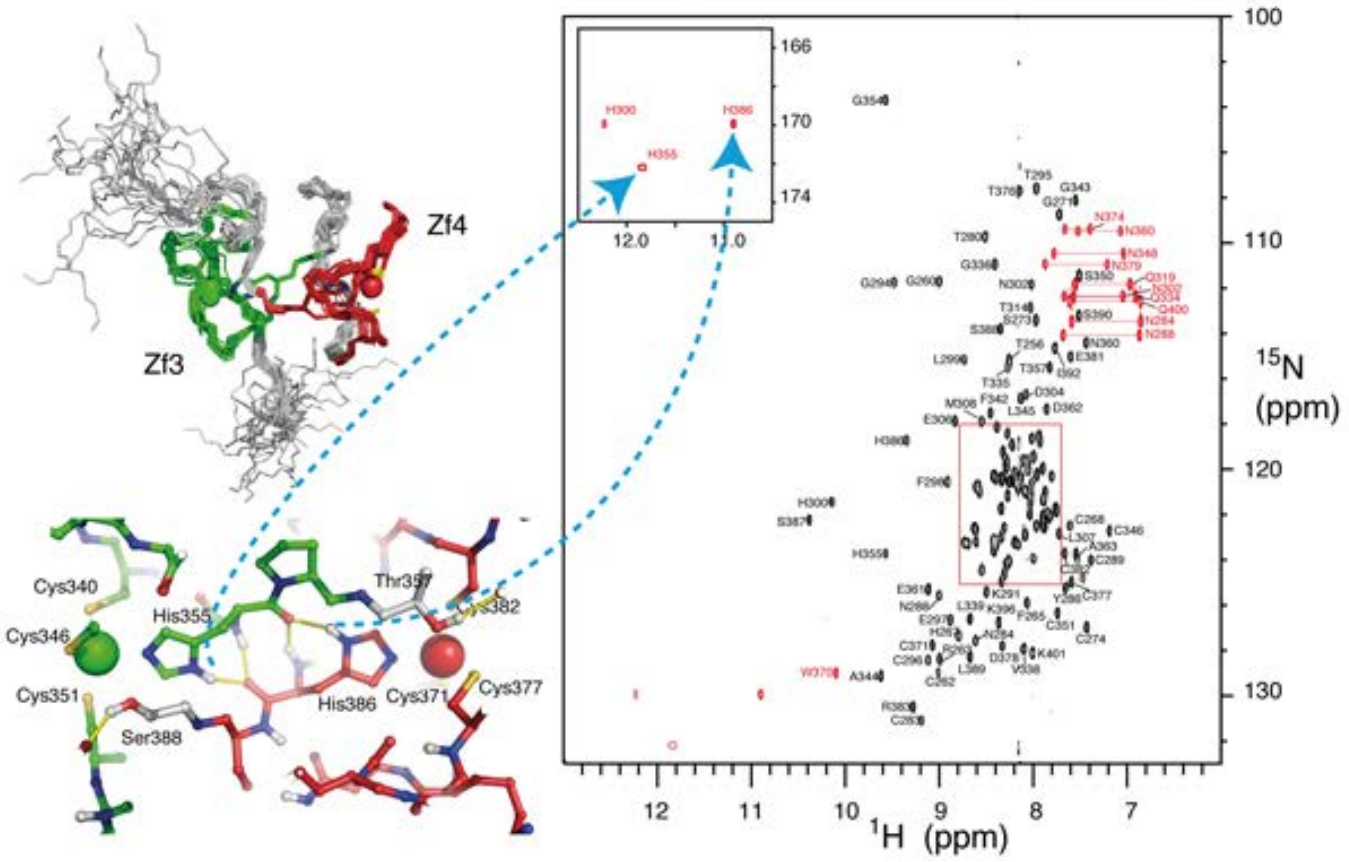


Figura 3. Estructura de RMN de los dedos de zinc 3 y 4 de Nab2 mostrando en detalle de la red de enlaces de hidrógeno entre las histidinas 355 y 386. El grado de protección de los protones Hd1 de ambas histidinas es tal que se observan los correspondientes picos de correlación con Nd1 en el espectro ^{1}H-^{15}N-HSQC.

Relaciones estructura-función en alérgenos de *Anisakis*

Entender la función de las biomoléculas requiere no sólo conocer la estructura aislada de cada una de ellas, sino también las interacciones con otras biomoléculas. En este campo estamos estudiando los alérgenos principales de *Anisakis*, causante de una de las alergias alimenticias más importantes del momento. Ani s 5 pertenece a la familia SXP/RAL-2, exclusiva de nematodos, es una proteína fuertemente antigénica y su función es por el momento desconocida. Hemos descrito la estructura y las principales regiones de unión a IgE y IgG4. Esta es la primera estructura resuelta de un alergeno de *Anisakis*. Presenta capacidad para unir metales divalentes lo que puede ser importante para su función. Las regiones de unión a IgE/IgG4 son lineales y se localizan en la superficie de la estructura. Estos datos pueden ayudar en el diseño de nuevos tests de diagnóstico y estrategias de inmunoterapia.

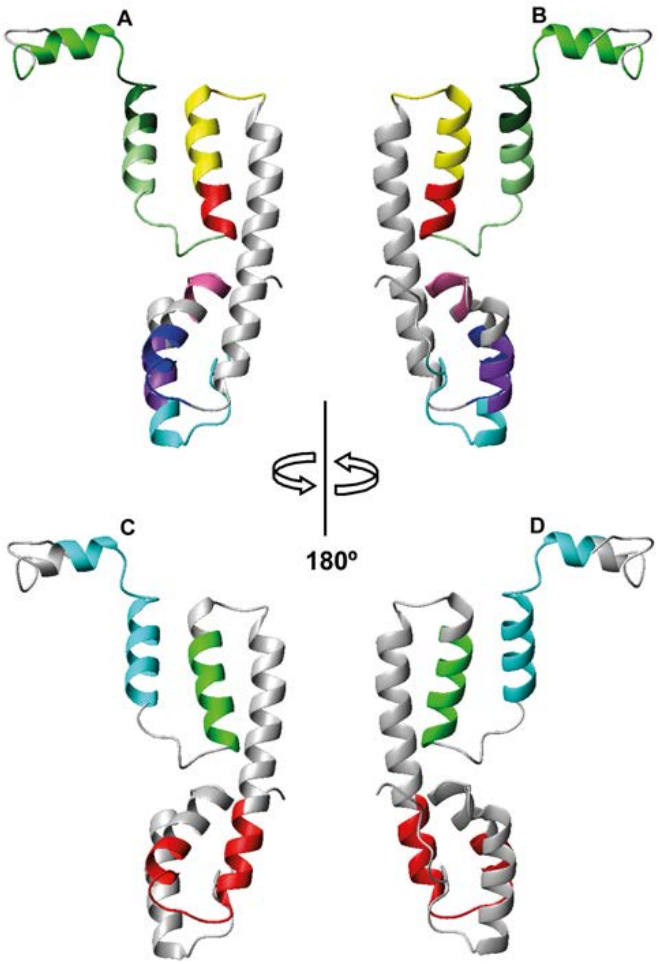


Figura 4. Estructura y mapeo epitópico de Ani s 5. **A, B**: Segmentos peptídicos que representan la unidad mínima necesaria para el reconocimiento de IgE/IgG$_4$ están coloreados en azul celeste (E1, 7-18), morado (E2, 19-24), rosa (E3, 31-36), azul (E4, 40-48), amarillo (E7, 79-90), rojo (E8, 91-102), verde (E9, 97-116) and verde oscuro (E11, 109-128). **C, D:** Segmentos peptídicos reconocidos simultáneamente por tres sueros diferentes se han coloreado en rojo (E5, 40-59), verde (E6, 85-96) y azul celeste (E10, 103-122). En cada panel, se representan vistas rotadas 0º y 180º.

Estructura y asociación de actinoporinas

Hemos continuado estudiando la estructura (StnI) y la asociación (StnII) de proteínas de la familia de las actinoporinas. Estos procesos que se dan en disolución y en la superficie celular, son fundamentales para entender su actividad hemolítica y tóxica a través de la formación de poros. Destacamos la caracterización a escala atómica de la interacción de Stn I con micelas, lo que ha permitido obtener información de las etapas iniciales de la formación de poros por estas proteínas.

RNasas de interés terapéutico

Siguiendo la línea de lo descrito en la pasada Memoria acerca de interacciones proteína-glicosaminoglicanos, hemos trabajado en la comprensión de la estructura e interacciones de un zimogeno de Onconasa de gran potencial terapéutico (ONCFLG), ya que puede ser selectivamente activado por la proteasa del VIH-1.Utilizando la RMN como herramienta, se ha llevado a cabo un estudio completo, se ha determinado la estructura tridimensional del zimógeno nativo y activado, se han realizado estudios de la dinámica interna y de estabilidad conformacional. Los cambios estructurales y dinámicos resultantes de la activación del zimógeno por la proteasa del VIH-1 han permitido describir la relación estructura-actividad, así como comprender los motivos estructurales responsables de su alta estabilidad conformacional, los cuales pueden ser importantes desde el punto de vista de su posible acción terapéutica.

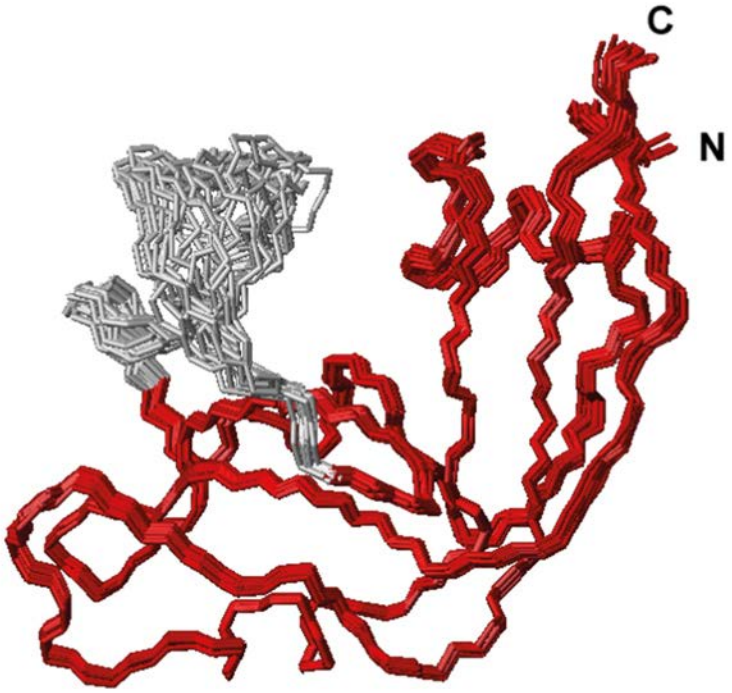


Figura 5. Representación de las estructuras finales del zimógeno ONCFLG. A la izquierda, superposición de los átomos del esqueleto de las 20 estructuras finales, la parte en gris representa la inserción de 16 residuos que bloquea el centro activo. A la derecha, representación en cinta de una de las estructuras con las regiones de las láminas en rojo.

Interacciones de proteínas centrosomales

El centrosoma es un orgánulo que juega un papel clave en la división celular, y cuya disfunción se encuentra en el origen de numerosas enfermedades. Nuestros estudios han ido en dos direcciones. En primer lugar, un estudio de fragmentos. Las proteínas del centrosoma humano tienen un porcentaje elevado de zonas desestructuradas y coiled-coils, y demostramos que estas características les permiten transiciones favorables entre ambos tipos de conformaciones cuando forman complejos intermoleculares. Se estudiaron las interacciones de diferentes fragmentos de proteínas centrosomales por RMN y CD demostrando que el polimorfismo conformacional modulado por las interacciones intermoleculares es una propiedad general de las proteínas de este orgánulo.

Por otra parte, hemos participado en un estudio encaminado a conocer las interacciones que regulan las propiedades dinámicas de los microtúbulos y su organización durante la mitosis. Hemos caracterizado la interacción molecular entre TACC3 y chTOG, proteínas clave para la formación del andamiaje interno celular que posibilita y sustenta la división de las células y su perpetuación en el tiempo. Por RMN hemos determinado los residuos claves para la interacción molecular. Los resultados podrían ayudar a mejorar las terapias oncológicas dirigidas a bloquear los procesos de división, y por tanto, limitar la proliferación y expansión de las células tumorales.

Publicaciones

Abellón-Ruiz, J., Bernal-Bernal, D., Abellán, M., Fontes, M., Padmanabhan, S., Murillo, F.J. and Elias-Arnanz, M. (2014). The CarD/CarG regulatory complex is required for the action of several members of the large set of *Myxococcus xanthus* extracytoplasmic function sigma factors. ***Environ. Microbiol.*** *16*, *2475-2490*.

Gallego-García, A., Mirassou, Y., García-Moreno, D., Elias-Arnanz, M., Jiménez, M.A. and Padmanabhan, S. (2014). Structural insights into RNA polymerase recognition and essential function of *Myxococcus xanthus* CdnL. ***PLoS One*** *9*, *e108946*.

García-Linares, S., Richmond, R., García-Mayoral, M.F., Bustamante, N., Bruix, M., Gavilanes, J.G. and Martínez-Del-Pozo, A. (2014). The sea anemone actinoporin (Arg-Gly-Asp) conserved motif is involved in maintaining the competent oligomerization state of these pore-forming toxins. ***FEBS J.*** *281*, *1465-1478*.

García-Mayoral, M.F., Treviño, M.A., Pérez-Pinar, T., Caballero, M.L., Knaute, T., Umpierrez, A., Bruix, M. and Rodríguez-Pérez, R. (2014). Relationships between IgE/IgG4 epitopes, structure and function in Anisakis simplex Ani s 5, a member of the SXP/RAL-2 protein family. ***PLoS Negl. Trop. Dis.*** *8*, *e2735*.

Jiménez, M.A. (2014). Design of Monomeric Water-Soluble beta-Hairpin and beta-Sheet Peptides. ***Methods Mol. Biol.*** *1216*, *15-52*.

Mortuza, G.B., Cavazza, T., García-Mayoral, M.F., Hermida, D., Peset, I., Pedrero, J.G., Merino, N., Blanco, F.J., Lyngso, J., Bruix, M., Pedersen, J.S., Vernos, I. and Montoya, G. (2014). XTACC3-XMAP215 association reveals an asymmetric interaction promoting microtubule elongation. ***Nat. Commun.*** *5*, *5072*.

Pantoja-Uceda, D. and Santoro, J. (2014). New 13C-detected experiments for the assignment of intrinsically disordered proteins. ***J. Biomol. NMR*** *59*, *43-50*.

Serrano, S., Araujo, A., Apellaniz, B., Bryson, S., Carravilla, P., de la Arada, I., Huarte, N., Rujas, E., Pai, E.F., Arrondo, J.L., Domene, C., Jiménez, M.A. and Nieva, J.L. (2014). Structure and immunogenicity of a peptide vaccine, including the complete HIV-1 gp41 2F5 epitope: implications for antibody recognition mechanism and immunogen design. ***J. Biol. Chem.*** *289*, *6565-6580*.

Treviño, M.A., García-Mayoral, M.F., Jiménez, M.A., Bastolla, U. and Bruix, M. (2014). Emergence of structure through protein-protein interactions and pH changes in dually predicted coiled-coil and disordered regions of centrosomal proteins. ***Biochim. Biophys. Acta*** *1844*, *1808-1819*.

Aguado-Llera, D., Hamidi, T., Domenech, R., Pantoja-Uceda, D., Gironella, M., Santoro, J., Velázquez-Campoy, A., Neira, J.L. and Iovanna, J.L. (2013). Deciphering the binding between Nupr1 and MSL1 and their DNA-repairing activity. ***PLoS One*** *8, e78101*.

Ardá, A., Blasco, P., Varon Silva, D., Schubert, V., Andre, S., Bruix, M., Canada, F.J., Gabius, H.J., Unverzagt, C. and Jiménez-Barbero, J. (2013). Molecular recognition of complex-type biantennary N-glycans by protein receptors: a three-dimensional view on epitope selection by NMR. ***J. Am. Chem. Soc.*** *135, 2667-2675.*

Bermel, W., Bruix, M., Felli, I.C., Kumar, M.V.V., Pierattelli, R. and Serrano, S. (2013). Improving the chemical shift dispersion of multidimensional NMR spectra of intrinsically disordered proteins. ***J. Biomol. NMR*** *55, 231-237*.

Callís, M., Serrano, S., Benito, A., Laurents, D.V., Vilanova, M., Bruix, M. and Ribó, M. (2013). Towards tricking a pathogen's protease into fighting infection: the 3D structure of a stable circularly permuted onconase variant cleavedby HIV-1 protease. ***PLoS One*** *8, e54568*.

Diez, A.I., Ortiz-Guerrero, J.M., Ortega, A., Elias-Arnanz, M., Padmanabhan, S. and de la Torre, J.G. (2013). Analytical ultracentrifugation studies of oligomerization and DNA-binding of TtCarH, a *Thermus thermophilus* coenzyme B12-based photosensory regulator. ***Eur. Biophys. J.*** *42, 463-476*.

Diez-García, F., Pantoja-Uceda, D., Jiménez, M.A., Chakrabartty, A. and Laurents, D.V. (2013). Structure of a simplified beta-hairpin and its ATP complex. ***Arch. Biochem. Biophys.*** *537, 62-71*.

Dos Santos, H.G., Abia, D., Janowski, R., Mortuza, G., Bertero, M.G., Boutin, M., Guarin, N., Méndez-Giráldez, R., Nuñez, A., Pedrero, J.G., Redondo, P., Sanz, M., Speroni, S., Teichert, F., Bruix, M., Carazo, J.M., González, C., Reina, J., Valpuesta, J.M., Vernos, I., Zabala, J.C., Montoya, G., Coll, M., Bastolla, U. and Serrano, L. (2013). Structure and non-structure of centrosomal proteins. ***PLoS One*** *8, e62633*.

García-Aranda, M.I., González-López, S., Santiveri, C.M., Gagey-Eilstein, N., Reille-Seroussi, M., Martín-Martinez, M., Inguimbert, N., Vidal, M., García-López, M.T., Jiménez, M.A., González-Muñiz, R. and Pérez de Vega, M.J. (2013). Helical peptides from VEGF and Vammin hotspots for modulating the VEGF-VEGFR interaction. ***Org. Biomol. Chem.*** *11, 1896-1905.*

García-Heras, F., Abellón-Ruiz, J., Murillo, F.J., Padmanabhan, S. and Elias-Arnanz, M. (2013). High-mobility-group a-like CarD binds to a DNA site optimized for affinity and position and to RNA polymerase to regulate a light-inducible promoter in *Myxococcus xanthus*. ***J. Bacteriol.*** *195, 378-388.*

García-Linares, S., Castrillo, I., Bruix, M., Menéndez, M., Alegre-Cebollada, J., Martínez-del-Pozo, A. and Gavilanes, J.G. (2013). Three-dimensional structure of the actinoporin sticholysin I. Influence of long-distance effects on protein function. ***Arch. Biochem. Biophys.*** *532, 39-45*.

García-Mayoral, M.F., Canales, A., Díaz, D., López-Prados, J., Moussaoui, M., de Paz, J.L., Angulo, J., Nieto, P.M., Jiménez-Barbero, J., Boix, E. and Bruix, M. (2013). Insights into the glycosaminoglycan-mediated cytotoxic mechanism of eosinophil cationic protein revealed by NMR. ***ACS Chem. Biol.*** *8, 144-151*.

Martínez-Lumbreras, S., Santiveri, C.M., Mirassou, Y., Zorrilla, S. and Pérez-Cañadillas, J.M. (2013). Two singular types of CCCH tandem zinc finger in Nab2p contribute to polyadenosine RNA recognition. ***Structure*** *21, 1800-1811.*

Mirassou, Y., Elias-Arnanz, M., Padmanabhan, S. and Jiménez, M.A. (2013). (1)H, (13)C and (15)N assignments of CdnL, an essential protein in *Myxococcus xanthus*. ***Biomol. NMR Assign.*** *7, 51-55.*

Morais, M., Oliveira, B.L., Correia, J.D., Oliveira, M.C., Jiménez, M.A., Santos, I. and Raposinho, P.D. (2013). Influence of the bifunctional chelator on the pharmacokinetic properties of 99mTc(CO)3-labeled cyclic alpha-melanocyte stimulating hormone analog. ***J. Med. Chem.*** *56, 1961-1973.*

Pantoja-Uceda, D. and Santoro, J. (2013). Direct correlation of consecutive C'-N groups in proteins: a method for the assignment of intrinsically disordered proteins. ***J. Biomol. NMR*** *57, 57-63.*

Pantoja-Uceda, D. and Santoro, J. (2013). A suite of amino acid residue type classification pulse sequences for 13C-detected NMR of proteins. ***J. Magn. Reson.*** *234, 190-196.*

San Sebastián, E., Zimmerman, T., Zubia, A., Vara, Y., Martin, E., Sirockin, F., Dejaegere, A., Stote, R.H., López, X., Pantoja-Uceda, D., Valcárcel, M., Mendoza, L., Vidal-Vanaclocha, F., Cossio, F.P. and Blanco, F.J. (2013). Design, synthesis, and functional evaluation of leukocyte function associated antigen-1 antagonists in early and late stages of cancer development. ***J. Med. Chem.*** *56*, 735-747.

Santiveri, C.M., García-Mayoral, M.F., Pérez-Cañadillas, J.M. and Jiménez, M.A. (2013). NMR structure note: PHD domain from death inducer obliterator protein and its interaction with H3K4me3. ***J. Biomol. NMR*** *56, 183-190.*

Serrano, S., Callís, M., Vilanova, M., Benito, A., Laurents, D.V., Ribó, M. and Bruix, M. (2013). (1)H, (13)C and (15)N resonance assignments of the Onconase FL-G zymogen. ***Biomol. NMR Assign.*** *7, 13-15.*

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
M.A. Jiménez	Bases estructurales del reconocimiento entre biomoléculas mediante RMN: proteínas y lípidos	CTQ2011-22514
M. Bruix	Red temática de estructura y función de proteínas	BFU2011-15733-E
J. M. Pérez Cañadillas	Papel de las interacciones proteína-proteína y proteína-RNA en la composición y dinámica de ribonucleoproteínas (RNPs)	CTQ2011-26665

Comunidad de Madrid

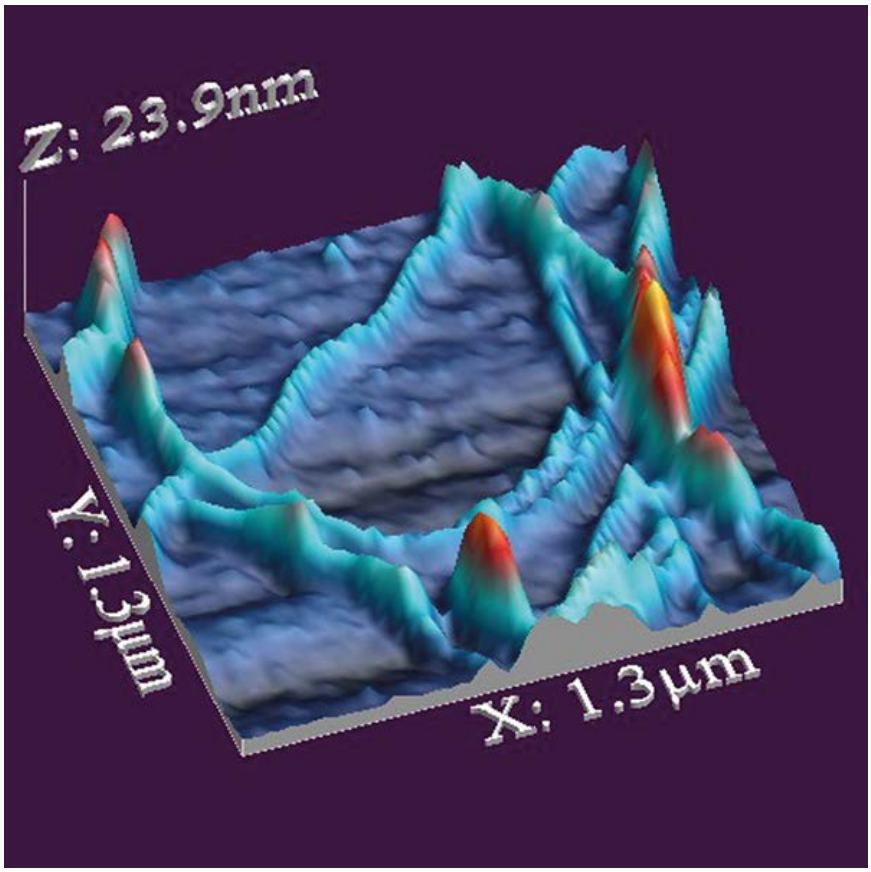
Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
M.A. Jiménez	Interactómica del centrosoma	S2010/BMD-2305

Proyectos nacionales: coordinados

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
S. Padmanabhan Iyer	Red reguladora de la respuesta a la luz y conexión con otras redes de regulación en la bacteria *Myxococcus xanthus*	BFU2012-40184-CO2-02

Grupo de Bioconformática y Ensamblajes



Científicos en Plantilla

María Gasset Vega (Investigador científico) ReID ORCID SCOPUS

Becarios pre-doctorales

Javier Martínez Férnandez (hasta 31/08/2014)

Técnicos

Silvia Lisa Ferrer

Rosa Sánchez Hereros (hasta 31/12/2013 y 15/03/2014-15/12/2014)

Resumen

Nuestro objetivo es descifrar los elementos básicos que constituyen el lenguaje de las enfermedades conformacionales de proteínas y emplearlos en la elaboración de terapias y en biotecnología. El grupo dispone del equipamiento adecuado para estudios de biología molecular, biología celular, producción de proteínas recombinantes y sus caracterizaciones biofísicas. Durante estos dos años se han mantenido colaboraciones con los grupos de los Prof. A. Aguzzi (UZ, Suiza), Ilia V. Baskakov (UM,USA), y V. Muñoz (IMDEA-CNB).

Objetivos Estratégicos

- Determinar las bases celulares de la toxicidad de agregados de proteína intracelulares (Ctm-PrP) con relevancia en enfermedades neurodegenerativas.
- Determinar las bases del polimorfismo de los amiloides de PrP y su relación con la capacidad autopropagativa.
- Generalizar la amiloidogénesis a otros patógenos cuya exposición es por vía oral.

Resultados

Bases celulares de la toxicidad de agregados intracelulares tóxicos (CtmPrP)

La expresión de mutantes artificiales de PrP que forman y se acumulan como CtmPrP intracelular cursa con la elevación de los marcadores de estrés de ER y una elevada mortalidad celular. El empleo de moduladores del estado redox intracelular, ha permitido identificar el nivel de actividad tipo PDI como elemento esencial para la citotoxicidad de los agregados intracelulares de CtmPrP (Figura 1).

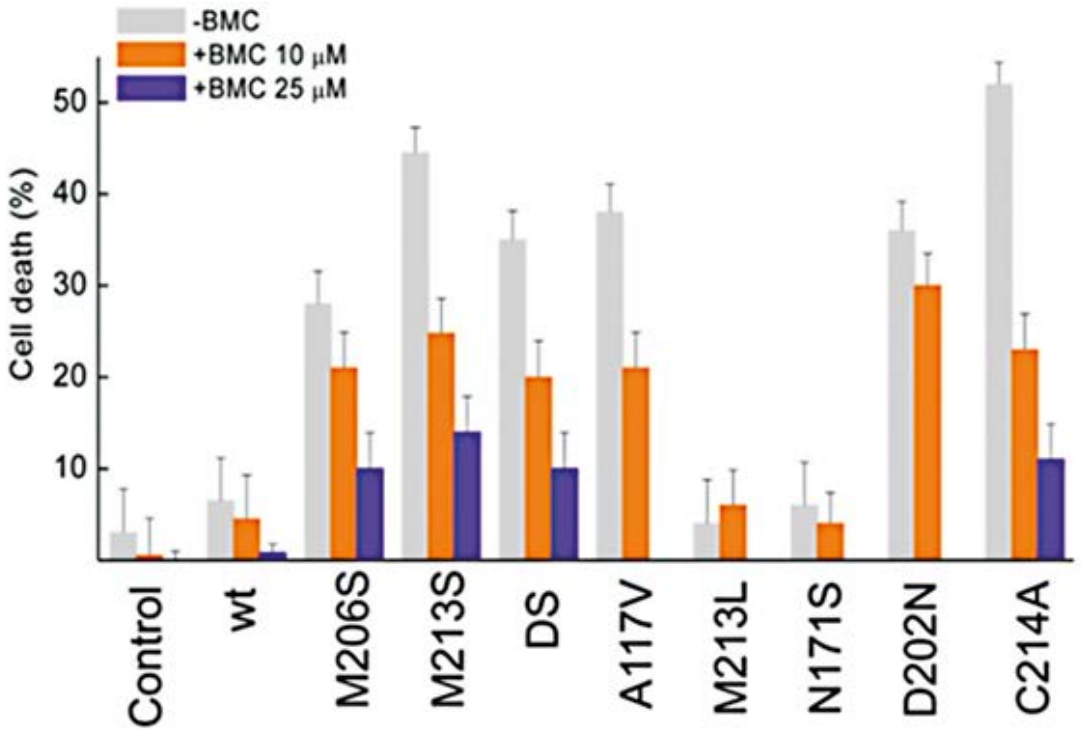


Figura 1. Neutralización de la citotoxicidad de CtmPrP por la BMC, molécula pequeña con actividad PDI.

Determinar las bases del polimorfismo de los amiloides de PrP y su correlación con la capacidad autopropagativa

En PrP, la estructura y secuencia de la región conocida como loop β2-α2 regulan la tendencia a la conversión y la transmisión de priones entre especies. Empleando rHaPrP(23-231) con NN (wt, loop rígido), SN (loop flexible tipo Mo) y NT (loop hiper-rígido tipo-elk) en las posiciones 170 y 174 hemos caracterizado la estabilidad de la forma α, la formación de fibras y el estado amiloide. Los resultados de estos estudios han permitido construir una hipótesis en la que los elementos reguladores asignados al loop β2-α2 lo hacen preferentemente a través del estado amiloide (Figura 2).

Generalizar la amiloidogénesis a otros patógenos cuya exposición es por vía oral

Debido a los cambios drásticos de condiciones de entorno que conlleva el proceso de digestión de alimentos, para generalizar el proceso de amiloidogénesis nos hemos centrado en los alérgenos alimentarios de tipo I y en particular en Gad m 1 (β-parvalbúmina de bacalao). El análisis de secuencias en búsqueda de hexapéptidos adhesivos, la caracterización conformacional en condiciones gástricas e intestinales y la evaluación de la alergénicidad, ha permitido revelar que la especie asociada a la alergenicidad es el estado amiloide de la proteína (Figura 3).

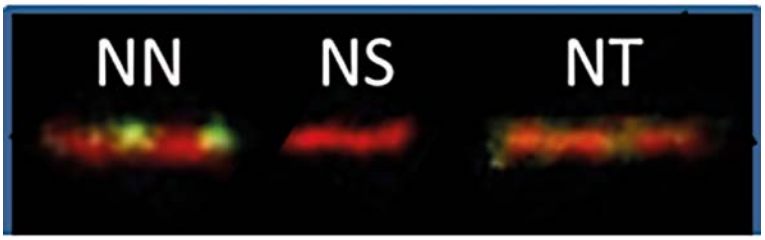


Figura 2. Inmunofluorescencia de las fibras amiloides formadas por las cadenas NN (wt), SN y NT

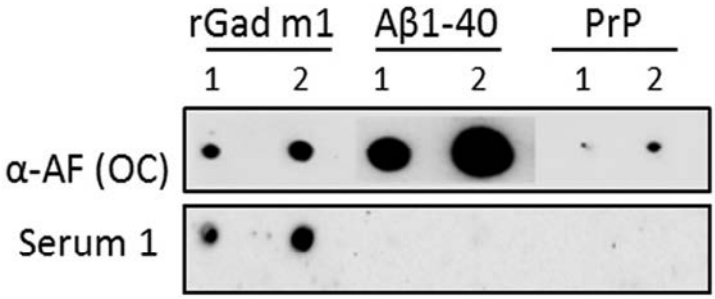


Figura 3. La estructura reconocida por la IgE de sueros de pacientes con alergia al pescado es la fibra amiloide de rGad m1

Proyectos nacionales: individuales

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN)

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
M. Gasset	Papel del ciclo redox de metioninas en las enfermedades conformacionales de proteínas	BFU2009-07571
M. Gasset	El procesamiento PrP^C como factor de riesgo de la disfunción cognitiva causada por los oligómeros de Aβ	FCIEN
M. Gasset	Agregados proteicos resistentes a SDS	Raman Health

Grupo de Bioinformática Estructural

Científicos en Plantilla

Pablo Chacón Montes *(Científico Titular)* ReID ORCID SCOPUS

Doctores Contratados

José Ramón López Blanco SCOPUS

Becarios Predoctorales

Erney Ramírez

Resumen

El Grupo de Bioinformática Estructural (http://chaconlab.org), en estrecho contacto con grupos experimentales, desarrolla nuevas metodologías para el modelado, análisis y simulación de estructuras moleculares. Particularmente, estamos interesados en grandes macromoléculas de composición y conformación variable cuyas acciones e interacciones son esenciales para la función celular. Para entender mejor estos sistemas, trabajamos en nuevas herramientas bioinformáticas que permitan integrar datos de estructura a resolución atómica con datos experimentales a media-baja resolución procedentes de diferentes técnicas biofísicas (e.g. Cristalografía de Rayos X, Microscopía Electrónica, SAXS etc.). Nuestras líneas de investigación también abordan el análisis y la predicción de la flexibilidad molecular. Trabajamos activamente para abordar con eficacia el estudio y simulación de la dinámica de estos grandes sistemas biomoleculares usando análisis de modos normales (NMA), álgebra geométrica y otras aproximaciones reduccionistas. También nuestro interés se extiende en comprender y predecir las interacciones moleculares proteína-proteína y proteína-ligando. Nuestro grupo emplea y desarrolla metodologías computacionales (i.e. cribado virtual) para facilitar el diseño racional de nuevos compuestos. Las metodologías desarrolladas se encuentran públicamente disponibles a través de distribuciones de software y servidores web.

Objetivos Estratégicos

- Desarrollo de métodos híbridos. Desarrollo de nuevos métodos computaciones para combinar la información estructural a distintas resoluciones en colaboración con varios laboratorios experimentales.
- Dinámica macromolecular multi-escala. Abordaje la simulación de la dinámica de grandes sistemas biomoleculares mediante NMA y otras aproximaciones reduccionistas.
- Nuestro grupo también utiliza métodos de simulación molecular para entender una gran variedad de fenómenos biológicos a nivel atómico incluyendo el estudio de interacción de proteínas y flexibilidad molecular de distintos colaboradores.
- Modelado de proteínas. Desarrollamos herramientas para el modelado de estructuras de proteínas y sus interacciones. Esto incluye nuevos métodos de ajuste proteína-proteína y modelado de regiones loop de proteína.
- Exploración de nuevas estrategias para el diseño racional de fármacos. Empleo y desarrollo de metodologías computacionales basadas en la estructura 3D para descubrimiento de nuevos fármacos.

Resultados

Métodos híbridos

Los avances en la biología y la medicina moderna dependen de la comprensión de las acciones e interacciones de los grandes complejos moleculares. La caracterización estructural de estas macromoléculas sólo puede ser abordada con la aplicación coordinada de distintas técnicas biofísicas complementarias. Los métodos híbridos permiten combinar computacionalmente y de una forma automática y reproducible la información estructural proporcionada por estas técnicas experimentales (López-Blanco et al. 2015). El ajuste macromolecular o "fitting" es la forma estándar de interpretar la información contenida en un mapa de microscopía electrónica (ME) de una determinada macromolécula con las estructuras atómicas disponibles de sus componentes. Se trata de un complicado rompecabezas en el que encajamos piezas a resolución atómica dentro del mapa a baja resolución. La resolución de este problema permite caracterizar a nivel atómico los diferentes estados funcionales de las macromoléculas en disolución y, por tanto, entender los mecanismos moleculares de los principales actores de las distintas funciones biológicas. Para tratar de resolver este rompecabezas hemos desarrollado distintas metodologías que son accesibles desde nuestra página web. Entre ellas, recientemente, hemos desarrollado IMODFIT (Lopez-Blanco y Chacon 2013), una herramienta para el ajuste flexible mediante el análisis de modo normales en coordenadas internas (ver Figura 1). Esta y otras herramientas híbridas desarrolladas por nosotros han permitido modelar una región compuesta por 12 hélices que es clave en el ensamble del proteasoma 26S (Estrin et al. 2013).

Figura 1. Ajuste flexible del mapa experimental de termosoma. La configuración de partida se ha obtenido con un ajuste de cuerpo rígido entre la estructura atómica cerrada (cian, PDB 1A6D) y el correspondiente mapa experimental de EM en conformación abierta (superficie transparente, EMDB 1396) usando ADP_EM. El ajuste flexible, representado en un diagrama de cintas en amarillo, se ha obtenido con iModfit, nuestra nueva herramienta de ajuste basada en NMA y coordenadas internas.

Simulación multi-escala

Flexibilidad estructural de las biomoléculas está estrechamente ligada a la función, como se evidencia por la importancia que tienen los cambios conformacionales en los principales procesos celulares. Siguiendo el principio básico de: si se sabe cómo se mueve se puede inferir cómo funciona, el conocimiento de la flexibilidad estructural ofrece una conexión directa entre estructura y función. Por lo tanto, predecir la flexibilidad molecular intrínseca a partir de una única conformación es de vital importante para entender posibles movimientos funcionales. Para abordar este problema hemos simulado la dinámica de los sistemas macromoleculares con el análisis de modos normales (NMA) (Lopez-Blanco y Chacon 2014), álgebra geométrica y otras aproximaciones múlti-escala. Por ejemplo, hemos desarrollado IMOD, que es un conjunto de herramientas muy versátil para realizar NMA de proteínas y ácidos nucleicos en coordenadas internas (espacio torsional) (López-Blanco et al. 2011). Nuestro servidor, iMODS (http://imods.chaconlab.org), facilita la exploración de estos modos normales en coordinadas internas (Lopez-Blanco et al. 2014). También hemos desarrollado nuevos métodos computacionales para utilizar NMA con grandes sistemas moleculares (ver Figura 2, López-Blanco et al. 2013b).

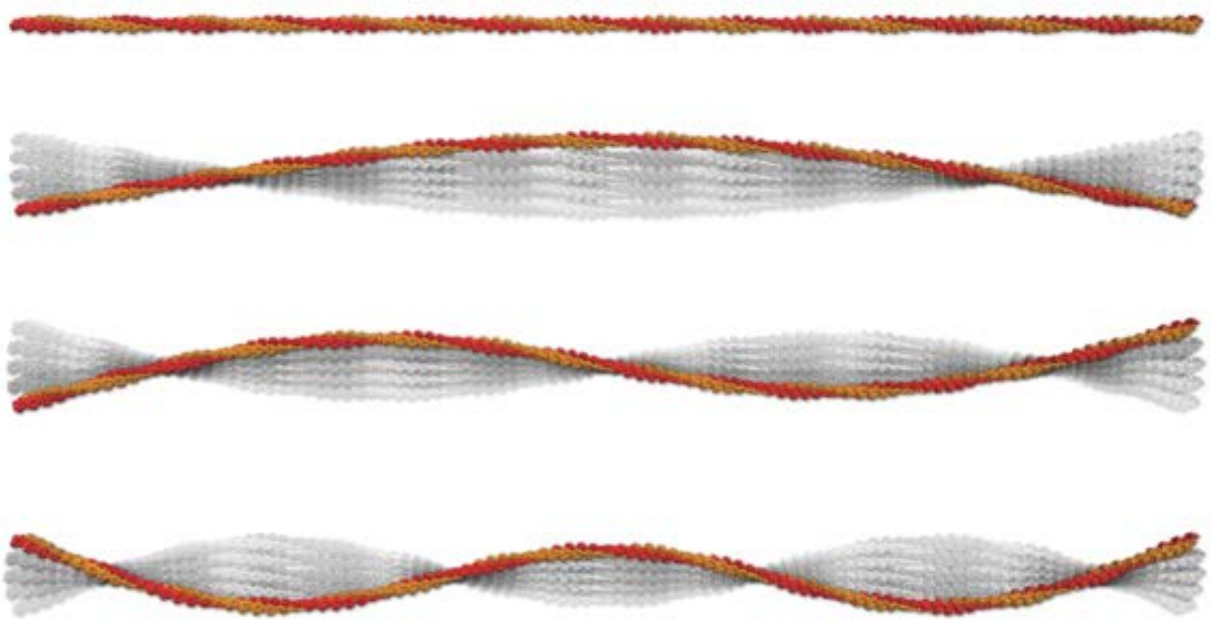


Figura 2. Principales modos de flexión de un filamento de actina (>70000 residuos) calculados usando iMOD. En la figura se ilustran los tres primeros modos de flexión obtenidos a partir de la estructura recta.

Modelado de proteínas

Desarrollamos herramientas para el modelado de estructuras de proteínas y sus interacciones. Predecir cómo dos o más proteínas pueden interactuar a partir de sus estructuras por separado puede revelar los principios básicos de su reconocimiento molecular. Además, predecir y conocer las interacciones proteína-proteína puede ser útil en el diseño de fármacos basado en la estructura. Nuestra investigación incluye el desarrollo de herramientas para hacer frente a este problema muy exigente computacional. Nuestra primera aproximación, FRODOCK, se centra en una etapa inicial de ajuste exhaustivo (Garzón et al. 2007). Esta etapa genera muchas soluciones potenciales que serán posteriormente cribadas y refinadas en una segunda etapa que estamos desarrollando en la actualidad (véase http://frodock.chaconlab.org). De forma paralela, estamos explorando nuevos potenciales de interacción (Krüge et al. 2013) y desarrollando algoritmos de docking proteína-ligando utilizando GPU (García et al. 2014).

También, hemos validado el uso del álgebra geométrica (GA) para introducir flexibilidad en el modelado macromolecular. Hemos creado un algoritmo recursivo reverso utilizando spinors (Chys y Chacón 2012) para manipular y mover una cadena de proteínas eficientemente. Ahora estamos trabajando en la incorporación efectiva de estas herramientas GA en nuestros desarrollos de simulación multiescala. También hemos explorado la aplicación de GA en problemas de cinemática inversa y en problemas de modelado regiones loop. Random Coordinate Descent (RCD) es una herramienta que generar eficientemente loops o lazos entre dos extremos de cadena libres de proteínas (Chys y Chacón 2013, véase Figura 3 y el servidor http://rcd.chaconlab.org).

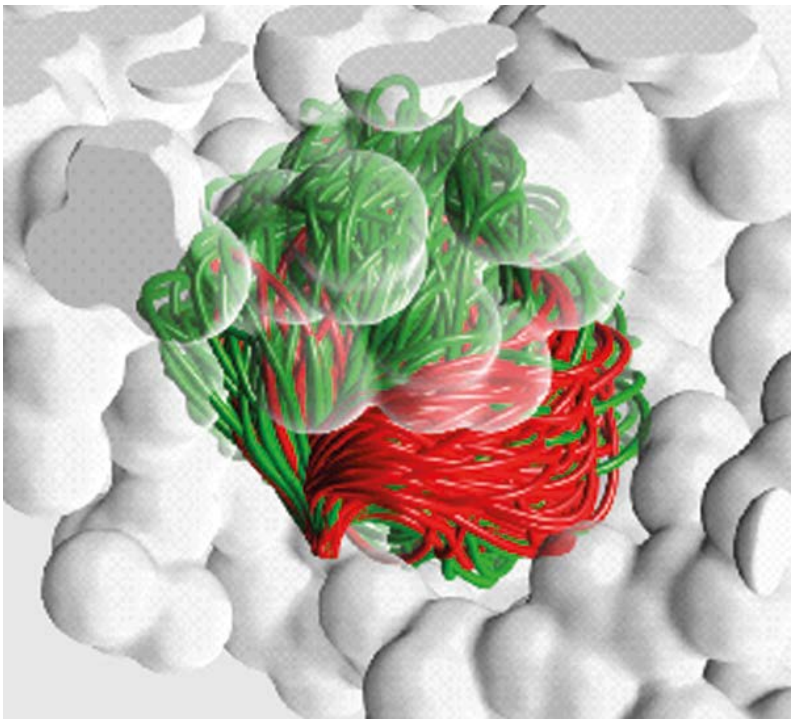


Figura 3. Soluciones de loop closure encontradas por RCD en el modelado de un loop (8-peptide,145–152) de la proteína test 1i0h. En rojo se disponen los loops generados con restricciones geométricas y, en verde sin ellas. Se puede observar que las restricciones geométricas claramente mejoran el muestreo hacia soluciones más reales y sin colisiones.

Descubrimiento y diseño de fármacos basado en estructura

El diseño y descubrimiento de fármacos basado en la estructura 3D del sitio de unión y en el ajuste computacional proteína-ligando son estrategias rentables y de muy bajo coste. Nuestro grupo emplea y desarrolla metodologías computacionales para el diseño racional de nuevos compuestos activos. Como desarrolladores, estamos especialmente interesados en el cribado virtual (VS) en donde las moléculas de ligando más interesantes y prometedoras son computacionalmente seleccionadas a partir de enormes bibliotecas de compuestos. Nuestras líneas de investigación incluyen el desarrollo de aproximaciones VS muy rápidas en GPUs (del inglés, Graphics Processing Units) (García et al. 2014). Como usuarios, colaboramos en proyectos multidisciplinares para el descubrimiento de nuevos fármacos utilizando las herramientas bioinformáticas más avanzadas disponibles. Tenemos resultados muy positivos en el diseño racional de antibióticos con la diana bacteria de división celular FtsZ (Schaffner-Barbero et al. 2012). En este contexto, hemos descubierto distintas cabezas de serie que seguimos optimizando actualmente (Artola et al. 2015, Ruiz-Avila 2013).

Dinámica molecular

Nuestro grupo utiliza métodos de simulación molecular para entender a nivel atómico una gran variedad de fenómenos biológicos incluyendo el estudio de interacción de proteínas y flexibilidad molecular. Recientemente, hemos publicado un estudio de la dinámica de los filamentos de Ftsz interpretada en el contexto de su ciclo de desensamblaje (Ramírez-Aportela et al. 2014). Al contrario que los estudios precedentes basados en la forma inactiva cuyo interruptor molecular estaba cerrado, nuestras simulaciones a gran escala muestran como los filamentos se curvan en función de la dinámica interfacial entre los monómeros la cual está regulada por el nucleótido. Además, hemos caracterizado, por primera vez, la relajación espontánea de la conformación activa a la inactiva cerrándose el interruptor molecular entre el domino C-terminal y la héclice H7. En consonancia con datos experimentales, estos nuevos resultados revelan el mecanismo natural del interruptor molecular del ensamblaje de FtsZ. La integración de este interruptor molecular con la dependencia de la estabilidad del filamento con la dinámica interfacial monómero regulada por nucleótido, este estudio ofrece una detallada interpretación del ciclo de ensamblaje y desesamblaje de FtsZ, y, así como de su inhibición. Por otra parte, y dentro de una colaboración interna, también utilizando técnicas de MD, hemos ayudado a interpretar el reconocimiento selectivo de polisacáridos microbianos por parte del receptor de macrófagos SIGN-R1 (Silva-Martín et al. 2014).

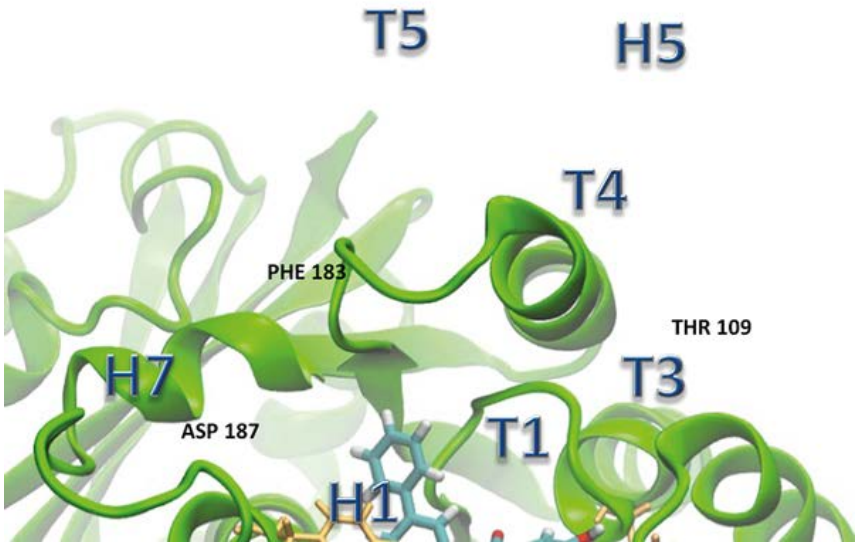


Figure 4. Modelo de interacción del compuesto 28 el sitio de unión de nucleótido de la proteína bacteriana FtsZ.

Publicaciones

Ramírez-Aportela E., López-Blanco J.R., Andreu J.M., and Chacón P. (2014). Understanding Nucleotide-Regulated FtsZ Filament Dynamics and the Monomer Assembly Switch with Large-Scale Atomistic Simulations. ***Biophys. J***. *107, 2164–2176*.

Silva-Martín N., Bartual S.G., Ramírez-Aportela E., Chacón P., Park C.G., and Hermoso J.A. (2014). Structural Basis for Selective Recognition of Endogenous and Microbial Polysaccharides by Macrophage Receptor SIGN-R1. ***Structure*** *22, 1595–1606*.

López-Blanco J.R., Miyashita O., Tama F. and Chacón P. (2014a) Normal mode analysis in structural biology (version 2.0). In: eLS. John Wiley and Sons, Ltd: Chichester.

López-Blanco J.R., Aliaga J., Quintana-Ortí E. and Chacón P. (2014b) iMODS: Internal Coordinates Normal Mode Analysis Server. ***Nucleic Acids Res***. *42, W271-276*

Krüger D.M., Garzón J.I., P. Chacon and H. Gohlke (2014) DrugScorePPI Knowledge-Based Potentials Used as Scoring and Objective Function in Protein-Protein Docking. ***Plos One***, *9(2):e89466*

López-Blanco J.R. and Chacón P. (2013). iMODFIT: efficient and robust flexible fitting based on vibrational analysis in internal coordinates. ***J. Struct. Biol.*** *184, 261–270*

Ruiz-Avila L., Huecas S., Artola M., Vergoñós A., Ramírez-Aportela E., Cercenado E., Barasoain I., Vazquez-Villa H., Martin-Fontecha M., Chacon P., Lopez-Rodriguez M.L. and Andreu JM (2013). Synthetic inhibitors of bacterial cell division targeting the GTP binding site of FtsZ. ***ACS Chem. Biol***. *8, 2072-2083*

Estrin E., J.R. López-Blanco, P. Chacón, A. Martin. (2013). Formation of an intricate helical bundle dictates the assembly of the 26S proteasome lid. ***Structure***, *21, 1624–1635*

López-Blanco J.R., R. Reyes, J.I. Aliaga, R.M Badia, P. Chacón, E.S. Quintana-Ortí (2013) Exploring Large Macromolecular Functional Motions on Clusters of Multicore Processors. ***J. Comp***. *246, 275–288*.

Chys P. and P. Chacón (2013). Random coordinate descent with spinor-matrices and geometric filters for efficient loop closure. ***J. Chem. Theory Comput***. *9, 1821–1829*

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
P. Chacón	Enhancing Macromolecular Sampling for Integrative Structural biology	BFU2013-44306P

Proyectos nacionales: coordinados

Comunidad de Madrid

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
M. L. Rodríguez	Discover and Validation of therapeutic targets: development of the MHIT Platform.	CM S2010/BMD-2353

Grupo de Fluorescencia y Biofísica Molecular

Científicos en Plantilla

Mª Pilar Lillo Villalobos (Científico Titular) ReID ORCID SCOPUS

A. Ulises Acuña Férnandez (Profesor Ad honorem)

Becarios Predoctorales

Sebastian Raja (hasta 08/10/2013)

Técnicos

Carolina García Rodríguez (TSE) ReID ORCID SCOPUS

Resumen

El objetivo global del Grupo es entender el funcionamiento de los sistemas biológicos en condiciones fisiológicas. Para ello desarrollamos e implementamos métodos de micro-espectroscopía de fluorescencia que permiten la caracterización cuantitativa estructural y dinámica de las biomoléculas, con alta resolución temporal (picosegundos-segundos) y espacial (subμm- nm), *in vitro*, en células vivas y en tejidos.

Objetivos Estratégicos

- Caracterización cuantitativa de las interacciones fármaco-biomolécula en las membranas celulares y en el interior de una célula viva. Estudio de su mecanismo de acción.
- Detección, identificación, localización y cuantificación de marcadores celulares *in vivo.*
- Detección de dominios en sistemas de membrana modelo y en célula viva. Caracterización de los cambios en la movilidad, orden y distribución de los lípidos inducidos por la interacción de compuestos bioactivos con las membranas celulares.
- Organización 3-D, dinámica conformacional y estequiometrías de complejos multicomponentes.
- Caracterización espectroscópica de materiales fluorescentes para aplicaciones biotecnológicas.
- Fotofísica fundamental. Diseño, síntesis, caracterización y aplicaciones de sondas moleculares y fármacos fluorescentes.

Resultados

Identificación de dianas de compuestos antitumorales en la membrana plasmática y en el interior celular. Contrato de colaboración para I+D PharmaMar

Estudio de las interacciones de Aplidin® en célula viva

Utilizando métodos de análisis de imágenes de vidas medias de fluorescencia (FLIM) y de análisis de fasores (FLIM-fasor), hemos detectado tres especies moleculares relevantes en el mecanismo de acción del compuesto antitumoral Aplidin®, que se localizan en la membrana plasmática (especie A), en la cara interior y/o regiones muy próximas a la membrana plasmática (especie B) y en el citoplasma (especie C) de células sensibles (HeLa wt) y resistentes (HeLa AplR), tratadas con el análogo fluorescente de Aplidin®, Apl-dmac (Figura 1).

Utilizando métodos de transferencia de energía resonante FLIM-FRET y células HeLa wt y HeLa AplR, que expresan el factor de elongación marcado con la proteína fluorescente eEGFP (eEF1A1-EGFP o eEF1A2-EGFP), hemos detectado complejos Apl-dmac/eEF1A1-EGFP y Apl-dmac/eEF1A2-EGFP en la membrana plasmática y en el interior celular, que coinciden con la distribución de las especies B y C respectivamente.

A tiempos cortos se observa la presencia de complejos Apl-dmac/eEF1A-EGFP en la membrana plasmática y regiones próximas a su cara interior, que se distribuyen con el tiempo por todo el citoplasma y finalmente se acumulan en regiones bien definidas. Estos resultados han permitido identificar al factor de elongación eEF1A como diana del compuesto antitumoral.

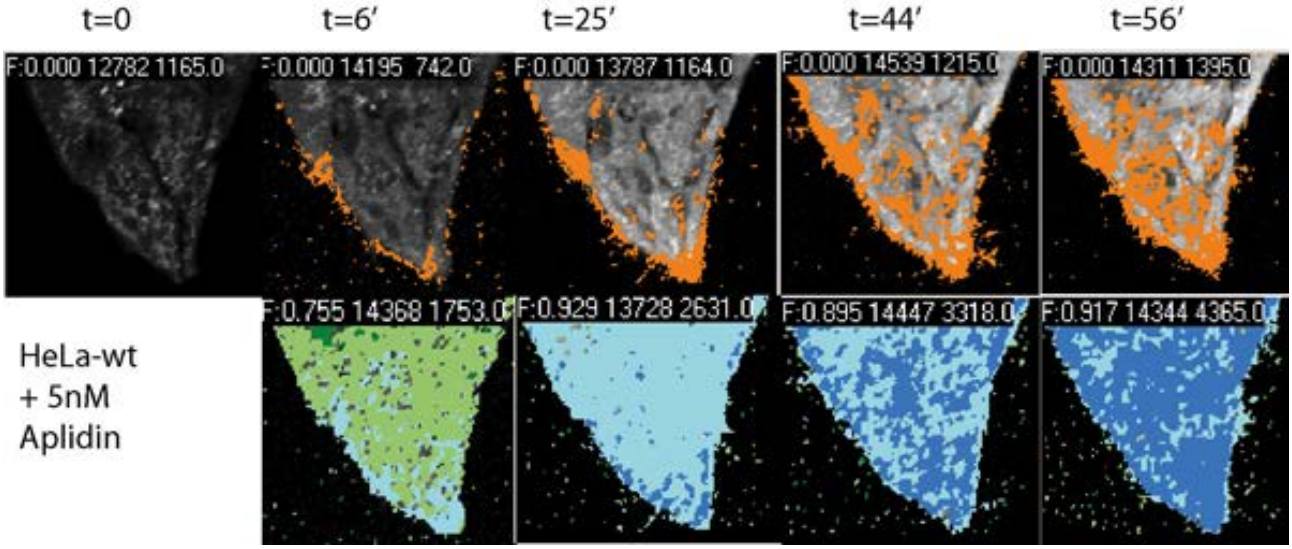


Figura 1. Especies moleculares de Aplidin® detectadas a diferentes tiempos de interacción, utilizando la aproximación FLIM-fasor en célula viva. A tiempos cortos la especie A (naranja) se localiza en la membrana plasmática y se mantiene durante toda la interacción. La concentración de la especie C aumenta con el tiempo, y se representa en la imagen de fasores por los colores verde (baja concentración), azul claro y azul oscuro (alta concentración). λ_{exc}=750 nm (82MHz); λ_{em}=520/35 nm; T=37ºC.

Organización 3D, dinámica y estequiometrías en homo- y hetero-asociaciones. Colaboración Dr. A.Felipe (Univ. Barcelona)

Kv1.3 es una proteína tetramérica de membrana que forma un canal que conduce iones K^+ a través de la membrana celular, en respuesta a cambios de voltaje en la membrana. Recientemente se ha propuesto que Kv1.3 interacciona con la proteína reguladora KCNE4 con estequiometria desconocida.

Hemos estudiado la homoasociación de Kv1.3 y su interacción con la proteína reguladora KCNE4, utilizando métodos de homo-FRET/imágenes de anisotropía de fluorescencia y FLIM-FRET, combinados con el método de fasores, en células vivas HEK293 transfectadas, que expresaban las proteínas de interés marcadas con las proteínas fluorescentes EGFP, mApple y mCherry.

En la Figura 2 se comparan las imágenes de vidas medias y de anisotropía de fluorescencia de una célula HEK293 representativa y de un detalle de su membrana. Se observa un aumento de la anisotropía de fluorescencia cuando la célula expresa una mezcla de Kv1.3-EGFP y Kv1.3, debido a la disminución del homo-FRET por la presencia de moléculas de Kv1.3 sin marcar en los complejos $[Kv1.3]_4$.

Utilizando el complejo $[Kv1.3\text{-}EGFP]_4$ como control de homo-FRET y hetero-FRET, hemos podido caracterizar el complejo [Kv1.3]-[KCNE4] y determinar su estequiometria.

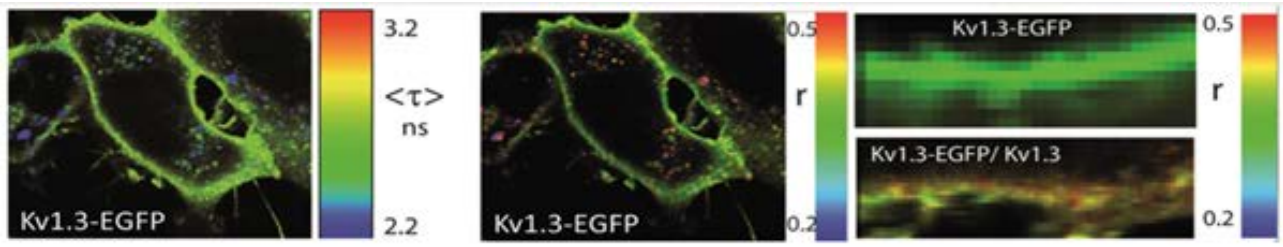


Figura 2. Imágenes de vidas medias de fluorescencia (<t>; FLIM) y de anisotropía de fluorescencia (r) de una célula HEK293 representativa, que expresa Kv1.3-EGFP o una mezcla de Kv1.3-EGFP/Kv1.3. λ_{exc}=850 nm (82MHz); λ_{em}=520/35 nm; T=37ºC.

Detección de dominios, dinámica y organización de los componentes lipídicos de las membranas celulares

La presencia de micro-dominios lipídicos ordenados y desordenados, en la membrana plasmática de células HeLa, se ha cuantificado utilizando imágenes de anisotropía de fluorescencia y sondas lipofílicas fluorescentes. El método utilizado está basado en que la movilidad rotacional de las sondas fluorescentes es sensible a cambios en la composición/ organización de los lípidos. Estos estudios se complementan con imágenes de polarización generalizada (GP) de sondas de membrana como el Laurdan, cuyas propiedades fotofísicas varían con el orden y la fluidez de la membrana.

En la figura 3 se muestra la disminución con el tiempo del orden promedio de los lípidos en un fragmento de la membrana plasmática de una célula HeLa tratada con un compuesto antitumoral.

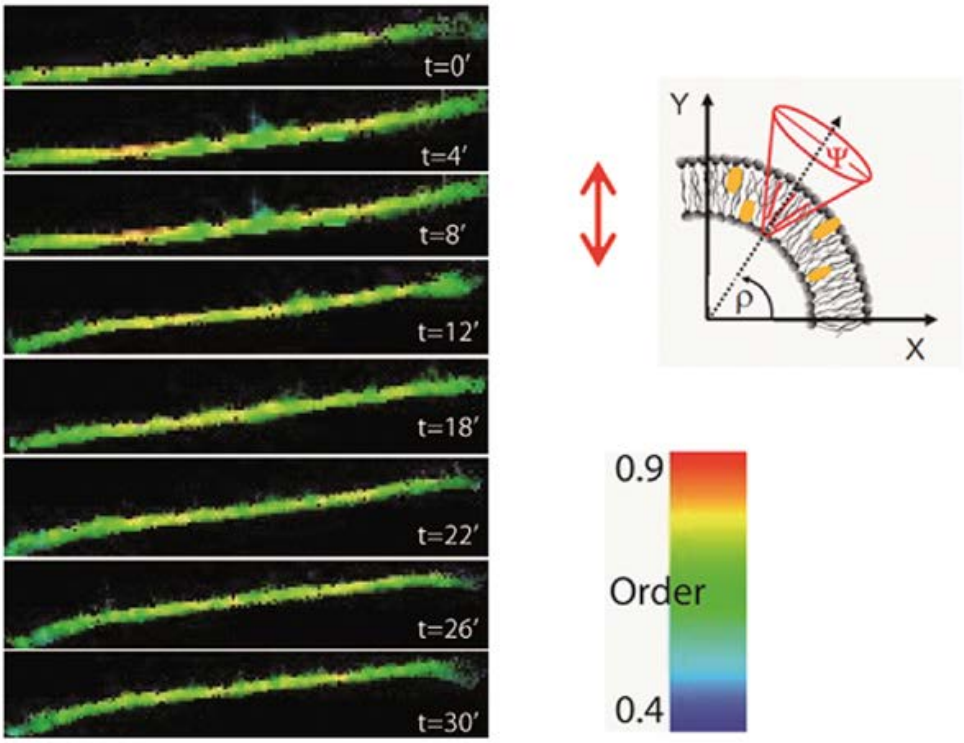


Figura 3. Variación con el tiempo del grado de orden lipídico (mínimo 0-máximo 1) de un fragmento de la membrana plasmática de una célula HeLa marcada con la sonda fluorescente TMA-DPH y tratada con un compuesto antitumoral que interacciona con un componente de la membrana celular. λ_{exc}=750 nm (82MHz); λ_{em}=483/32 nm; T=37ºC.

Fotofísica fundamental

En este período se concluyó la construcción del primer modelo mecanocuántico que describe correctamente el proceso de transferencia electrónica triplete-triplete en disolución (Zapata *et al.* 2014), en colaboración con los Drs. O. Castaño, J.M. Frutos y colaboradores, del Depto. de Química-Física de la Univ. de Alcalá de Henares. El modelo permite analizar la transferencia en función de parámetros estructurales y energéticos de las especies excitadas participantes. Asimismo, también en colaboración con el grupo citado, se completó un detallado estudio "*ab initio*", a nivel TD-DFT, HSE06-6311++G(d,p), de energías y conformación de los estados fundamental y excitado (S y T) de moléculas emisivas, sintetizadas en nuestros laboratorios, que presentan un comportamiento binario (0-1) de la intensidad de fluorescencia en función del pH (Acuña *et al*. 2013). Finalmente, en colaboración con miembros de la Comisión de Fotoquímica de IUPAC, se completó un documento de referencia sobre la medida de anisotropía de fluorescencia en estado estacionario y con resolución temporal (Ameloot *et al.* 2013).

Diseño, síntesis, caracterización y aplicaciones de sondas moleculares y fármacos fluorescentes

A lo largo de este período se pusieron a punto nuevos métodos de marcado fluorescente de los neurotransmisores dopamina y norefedrina, y del aminoácido neuroprecursor DOPA. Estos métodos son aplicables, además, al marcado de antioxidantes como hidroxitirosol y ácido salviánico. Asimismo, se estudió el comportamiento biofísico de varios fármacos fluorescentes de naturaleza lipídica (alquilfosfocolinas y lisofosfatidilcolinas) con actividad antitumoral ó antiparasitaria, previamente sintetizados en nuestros laboratorios. Algunos de estos análogos se utilizaron con éxito en la investigación del mecanismo de acción terapéutica, a nivel molecular, del correspondiente fármaco original.

Publicaciones

Martínez-Tong, D.E., Soccio, M., Sanz, A., García, C., Ezquerra, T.A., Nogales, A. (2013) Chain arrangement and glass transition temperature variations in polymer nanoparticles under 3D-confinement. ***Macromolecules*** *46, 4698-4705*.

Acuña, A.U., Álvarez-Pérez, M., Liras, M., Coto P.B., Amat-Guerri, F. (2013). Synthesis and photophysics of novel biocompatible fluorescent oxocines and azocines in aqueous solution. ***Phys. Chem. Chem. Phys****. 15, 16704-16712.*

Castro, B.M., Fedorov, A., Hornillos, V., Delgado, J., Acuña, A.U., Mollinedo, F., Prieto. M. (2013). Edelfosine and miltefosine effects on lipid raft properties: Membrane biophysics in cell death by anti-tumor lipids. ***J. Phys. Chem. B*** *117, 7929-7940.*

Cuesta-Marbán, A., Botet, J., Czyz, O., Cacharro, L. M., Gajate, C., Bitew, T., Hornillos, V., Delgado, J., Zhang, H., de la Iglesia-Vicente, J., Amat-Guerri, F., Acuña, A.U. McMaster, C.R., Revuelta, J.L., Zaremberg, V., Mollinedo, F. (2013). Drug uptake, lipid rafts and vesicle trafficking modulate resistance to an anticancer lysophosphatidylcholine analogue in yeast***. J. Biol. Chem****. 288, 8405-8418.*

Ameloot, M., vande Ven, M., Acuña A.U., Valeur, B. (2013). Fluorescence anisotropy measurements: methods and reference materials. ***Pure Appl. Chem.*** *85, 589-608.*

Acuña, A.U., Santiuste, J.M. (2013). M. J. Molera: cinética, fotoquímica y cromatografía en la España de 1940-1980. ***An. Quim.*** *109, 31-33.*

Martínez-Tong, D.E., Cui, J., Soccio, M., García, C., Ezquerra, T.A., Nogales, A. (2014) Does the glass transition of polymers change upon 3D-confinement? ***Macromol. Chem. Phys.*** *215, 1620-1624.*

Zapata, F., Maruzzi, M., Castaño, O., Acuña, A.U., Frutos, L.M. (2014). Definition and quantification of the Triplet-Triplet energy transfer reaction coordinate. ***J. Chem. Phys.*** *140, 34102-3411.*

de la Torre, B.G. , Hornillos, V., Luque-Ortega, J.R. , Abengózar, M., Amat-Guerri, F., Acuña, A.U., Rivas , L., Andreu, D. (2014) A BODIPY-embedding miltefosine analogue linked to cell-penetrating Tat(48-60) peptide favors intracellular delivery and visualization of the antiparasitic drug. ***Amino Acids*** *46, 1047-1058.*

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN)

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
M.P. Lillo	Dinámica e Interacciones de Biomoléculas mediante Espectroscopía de Fluorescencia Polarizada con resolución espacial	CTQ-2010-16457

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
A.U. Acuña, (S. Marcos, I.P.)	Implante de lentes intraoculares mediante técnicas de "photobonding"	FIS2013-49544-EXPLORA

Contratos y Convenios con la Industria

Contrato I+D CSIC-PharmaMar S.A.

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
M. P. Lillo	Estudio de las interacciones de Aplidina e Irvalec con la membrana celular	020101130001 MTA: OTT20100279

Grupo de Estructura y Termodinámica de Proteínas

Científicos en Plantilla

Margarita Menéndez Fernández (Investigador Científico) ReID ORCID SCOPUS

Mª Dolores Solís Sánchez (Investigador Científico) ReID ORCID SCOPUS

Científicos contratados

Mónica Álvarez Pérez ReID ORCID SCOPUS

Noemí Bustamante Spuch

Mª Asunción Campanero Rhodes (hasta 5/01/2014) ReID ORCID SCOPUS

Manuel Alberto Iglesias Bexiga

Begoña Morales Juanós (desde 11/02/2013)

Becarios Predoctorales

Radoslaw Borowski (desde 1/09/2013)

Cristina Gallego Páramo

Lara López Merino (hasta 31/10/2013)

Ioanna Kalograiaki

Palma Rico Lastres

Guadalupe García Medina (hasta 30/06/2014)

Técnicos

Mª Victoria López Moyano

Resumen

La caracterización de la estructura y energética de una proteína en solución proporciona información sobre las fuerzas que determinan su estabilidad o el reconocimiento de ligandos. Esta información es muy relevante en el caso de proteínas de interés biomédico, ya que facilita la producción de variantes con propiedades específicas o el diseño racional de ligandos. Entre las proteínas estudiadas en nuestro grupo se encuentran las galectinas, las enzimas que hidrolizan la pared celular (mureín hidrolasas) de neumococo y otras proteínas de interés biomédico. Del mismo modo, investigamos el reconocimiento de carbohidratos y otros ligandos por estas y otras proteínas con el fin último de esclarecer su papel en numerosos procesos de importancia biomédica y desarrollar nuevas estrategias diagnósticas o terapéuticas.

Objetivos Estratégicos

- Caracterización sistemática de la organización estructural, estabilidad y especificidad en el reconocimiento de ligandos de las galectinas y otras lectinas humanas.
- Establecimiento de las bases energéticas y estructurales que determinan el reconocimiento del sustrato en las hidrolasas de la pared celular de neumococo. Búsqueda de inhibidores y diseño de enzimas optimizadas con actividad antimicrobiana.
- Desarrollo de nuevos microarrays de diseño.

Resultados

Estudio de las relaciones estructura-función de las galectinas

Las galectinas son una familia de lectinas endógenas que reconocen β-galactósidos presentes en los glicoconjugados celulares y traducen las señales de los carbohidratos en respuestas celulares. Las galectinas juegan papeles clave en la respuesta inmune e inflamatoria, cáncer y otros procesos de relevancia biomédica. La caracterización de las relaciones estructura/función de las galectinas es un paso esencial para el diseño racional de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Las galectinas se clasifican en tres subgrupos estructurales. Las galectinas tipo proto contienen uno o dos (homodiméricas) dominios de unión a carbohidratos (CRD). La galectina-3 de tipo quimera consiste en un CRD unido a una región N-terminal compuesta por repeticiones tipo colágeno y un péptido N-terminal. Por último, las galectinas tipo tándem repetido contienen dos CRDs diferentes unidos covalentemente por un péptido conector. En colaboración con el Prof. H-J Gabius (Ludwig-Maximilians-Universität), hemos estudiado la organización estructural, estabilidad y propiedades de unión de galectinas humanas (hGal) de los tres subtipos.

Para definir la importancia estructural y funcional de la región N-terminal, hemos caracterizado la galectina hGal-3 completa, ocho variantes truncadas producidas por eliminación de repeticiones tipo colágeno (con o sin el segmento N-terminal) y el CRD aislado. Su estructura secundaria y terciaria ha sido investigada por dicroísmo circular (CD), encontrando características similares para todas las variantes y cambios comparables inducidos por lactosa. Sin embargo, hemos observado una tendencia general hacia un aumento en la estabilidad térmica a medida que se trunca la molécula. Además, en ausencia de un ligando se observa dimerización de algunas variantes, mientras que todas ellas se comportan como monómeros en presencia de lactosa. Estudios de precipitación con la glicoproteína asialofetuina (ASF), ligando multivalente de las galectinas, también revelan diferencias en la capacidad de entrecruzamiento de las variantes, aumentando en general la precipitación al aumentar la longitud de la proteína, lo que demuestra que la región N-terminal influye en la capacidad de unión a ligandos de la proteína.

Se han llevado a cabo estudios similares con la galectina de tipo tándem repetido hGal-4 y una variante con péptido conector más corto, hGal-4V. Hemos comprobado que hGal-4, pero no hGal-4V, dimeriza en condiciones no reductoras. El análisis de los tres mutantes C/S posibles de hGal-4 ha demostrado que la dimerización está mediada por el péptido conector por formación de enlaces disulfuro intermoleculares, y los ensayos de precipitación en presencia de ASF confirman un aumento significativo de la capacidad de entrecruzamiento como consecuencia de la dimerización.

Se han descrito dos conformaciones diferentes para la galectina hGal-7, de tipo proto homodimérica, debidas a un cambio en la conformación trans/cis de una prolina. El impacto de esta dualidad sobre las propiedades de la proteína y su unión a ligandos se ha examinado mediante cromatografía de exclusión molecular, CD e ITC. Cabe destacar que la abolición de esta posible isomerización trans/cis por sustitución de la prolina por leucina tiene como resultado una mayor estabilidad térmica de la proteína. Estos resultados abren el debate sobre la relevancia funcional de la dualidad conformacional de hGal-7.

Estudio de otras proteínas con especificidad de unión hacia galactosa

Hemos estudiado la organización estructural y estabilidad de la lectina específica de Gal de macrófagos humanos (hMGL), una proteína transmembrana de tipo II formada por un dominio citoplásmico, una región transmembrana y un dominio extracelular (ECD) consistente en un cuello y un CRD de tipo C (es decir, dependiente de Ca^{+2}) específico de Gal/GalNAc. HMGL es un receptor clave para el antígeno Tn, asociado a carcinomas. La aglutinación de sitios de unión a carbohidratos en éste y otros receptores de tipo C es crucial para aumentar la avidez de la unión y asegurar un reconocimiento eficiente de epítopos sencillos. Hemos encontrado que el ECD de la isoforma 1 de hMGL exhibe una extraordinaria capacidad de oligomerización, siendo la formación de enlaces disulfuro a través del cuello la que juega un papel crucial en la formación de multímeros. Los estudios de CD están de acuerdo con una estructura tipo coiled-coil para el cuello y revelan que los residuos aromáticos en las proximidades de los sitios de unión de alta afinidad para el Ca^{+2}, en el CRD, son marcadores inequívocos de la unión de Ca^{+2} a estos sitios. Además, experimentos de desnaturalización térmica utilizando CD han confirmado que tanto el ECD como el CRD aislado exhiben las

mismas preferencias de unión, siendo GalNAc el ligando que induce el mayor aumento de estabilidad. En conjunto, los resultados indican que el ECD es una proteína bien estructurada y funcional que une carbohidratos y forma ensamblados multiméricos de alto peso molecular, con importantes implicaciones funcionales.

El epítopo no humano Gal-α-(1-3)-Gal (o "glycotope") está directamente implicado en el rechazo hiperagudo (HAR) de xenoinjertos de órganos porcinos. Los órganos porcinos podrían ser sustitutos apropiados para compensar la crítica escasez de órganos humanos. Sin embargo, expresan una alta proporción del epítopo Gal-α-(1-3)-Gal y provocan una enérgica respuesta de anticuerpos anti-Gal-α-(1-3)-Gal. Hemos examinado el reconocimiento de α-3-O-galactobiosa por tres fragmentos de anticuerpo scFv diferentes utilizando CD. Para todos los scFvs se observa estructura secundaria tipo β y un entorno similar de los residuos aromáticos, pero la adición de Gal-α-(1-3)-Gal-β-1-OMe induce cambios en el espectro de CD específicos para cada scFv, estando la intensidad de los cambios directamente relacionada con la afinidad de unión. Los experimentos de desnaturalización térmica confirman la unión de los scFvs, mientras que el análisis mediante STD-NMR, realizado en paralelo por el Prof. F.J. Cañada (CIB-CSIC) ha permitido identificar los epítopos del azúcar reconocidos.

Desarrollo de nuevos microarrays de diseño

Hemos desarrollado nuevos microarrays de diseño para el estudio de las propiedades de las diferentes muestras en el array y su reconocimiento por receptores. Mediante esta tecnología, podemos incorporar y evaluar diferentes muestras en un solo chip, desde glicoproteínas, glicolípidos o lipopolisacáridos bacterianos hasta bacterias intactas o células. Hemos establecido un protocolo para la preparación y validación de microarrays de bacterias utilizando *Klebsiella pneumoniae* como patógeno humano modelo, en colaboración con el Dr. J.A. Bengoechea (Fundación Caubet-Cimera), demostrando el reconocimiento selectivo de una colección de mutantes de *K. pneumoniae* por anticuerpos anti-*Klebsiella* y por el subcomponente del complemento C1q, el cual une *Klebsiella* de manera no dependiente de anticuerpos. Además, el potencial de los microarrays de bacterias para investigar propiedades específicas de la superficie celular, por ejemplo los patrones de glicosilación, se ha comprobado examinando la unión de un panel de lectinas de plantas con especificidades de unión a carbohidratos diversas. Esta aproximación ha sido también utilizada para explorar los perfiles de glicosilación de cepas salvaje y mutantes de *Haemophilus influenzae* no-tipable (NT-*Hi*), en colaboración con la Dra. Junkal Garmendia (Instituto de Agrobiotecnología, CSIC), de potencial relevancia en infectividad y patogenicidad. Los resultados evidencian la presencia de β-galactósidos en la superficie bacteriana y proporcionan una base para explicar el reconocimiento de NT-*Hi* por galectinas.

El descubrimiento en anteriores estudios de un reconocimiento selectivo de NT-*Hi*, específico de galectina y de cepa, ha promovido el estudio de la unión de galectinas a nuevos mutantes de NT-*Hi* en los que el lipooligosacárido (LOS) ha sido truncado en posiciones seleccionadas. El LOS de la cepa salvaje y mutantes se ha aislado y cuantificado utilizando protocolos electroforéticos y colorimétricos optimizados. La bacteria entera y el LOS purificado se han incorporado en los microarrays y la unión se ha examinado en ausencia y en presencia de posibles inhibidores. De gran importancia, los resultados revelan que hGal-4 y hGal-8 reconocen diferentes epítopos del LOS, una observación que pudiera explicar el diferente reconocimiento de otras bacterias por estas dos galectinas.

Además se ha investigado el reconocimiento de *Streptococcus pneumoniae* (con y sin cápsula) y otros patógenos (*S. mitis, S. pyogenes* y *Staphylococcus aureus*) y diferentes tipos de paredes celulares (*S. pneumoniae, E. coli* y *Micrococcus spp.*), todos ellos incorporados en microarrays de diseño), por Cpl7, su dominio de unión a la pared celular C-Cpl7, el mutante R19A de C-Cpl7, y mutantes de Cpl-7 sin una (Cpl7Δ1) o dos repeticiones (Cpl7Δ2) del dominio de unión a la pared. Entre otros resultados, cabe destacar la fuerte disminución en la unión a bacterias y paredes celulares del mutante C-Cpl7-R19A. Estos mismos microarrays se han utilizado para investigar un posible reconocimiento de estas bacterias por diferentes galectinas, comprobando su especificidad mediante ensayos de inhibición con asialofetuina/lactosa.

Finalmente, también hemos adaptado la configuración de los microarrays para explorar los patrones de glicosilación de microvesículas y exosomas presentes en la sangre así como derivados de neutrófilos THP-1, en colaboración con la Prof. Edit Buzás (Semmelweis University). Para controlar la inmovilización y retención en los arrays, se han utilizado marcadores específicos para cada tipo de vesícula y la calidad del array e integridad de las vesículas se ha evaluado utilizando un anticuerpo anti-GAPDH biotinilado. Los ensayos de unión con lectinas de plantas han revelado diferentes motivos de glicosilación según el tipo de vesícula, lo que podría ser aprovechado para su fraccionamiento.

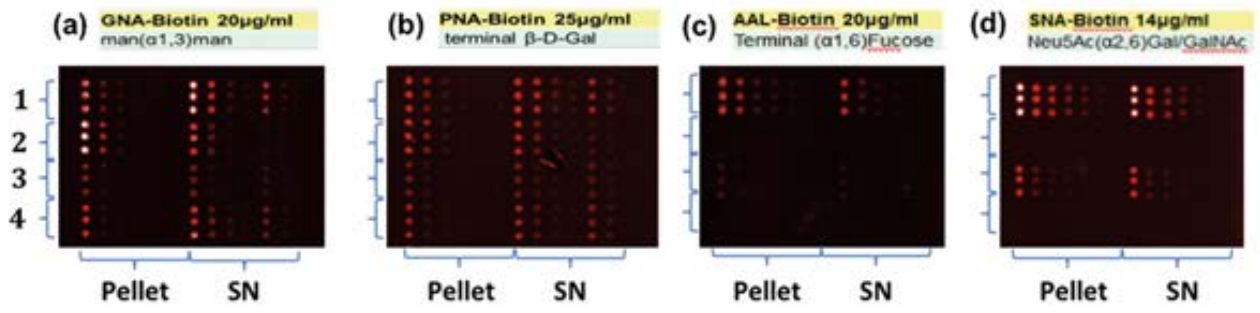


Figura 1. Unión de lectinas de plantas a diferentes poblaciones de vesículas. Diluciones seriadas del sedimento (pellet) y sobrenadante (SN) de exosomas (1,2) y microvesículas (3,4) procedentes de sangre (1,3) y de neutrófilos THP-1 (2,4) se imprimieron por triplicado en portas de cristal recubiertos con nitrocelulosa y se incubaron con las lectinas de plantas biotiniladas, a las concentraciones indicadas. La unión de las lectinas se determinó utilizando estreptavidina marcada con AlexaFluor647®.

Estudio de las relaciones estructura-función en las hidrolasas de la pared celular de neumococo. Identificación y diseño de nuevos antimicrobianos

Streptococcus pneumoniae, el neumococo, es el agente causal de infecciones oportunísticas y de procesos infecciosos severos cuyos índices de mortalidad superan a los de cualquier otro patógeno humano. Las murein-hidrolasas endógenas codificadas por neumococo, al igual que las producidas por sus bacteriófagos (endolisinas), son dianas potenciales en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas por su capacidad para modificar o degradar el muropéptido que forma la pared bacteriana, una estructura esencial para la supervivencia de las bacterianas ausente de las células eucariotas. El estudio en profundidad de las propiedades estructurales y funcionales de las murein hidrolasas puede aportar el conocimiento necesario para el desarrollo racional de nuevos aproximaciones terapéuticas basadas en *i*) la inhibición de la actividad de las murein-hidrolasas endógenas (implicadas en procesos esenciales para la supervivencia de la bacteria y en virulencia), y *ii*) la identificación o el diseño de nuevas enzimas murolíticas que, utilizadas en su forma purificada, puedan actuar como antimicrobianos (enzibióticos) efectivos en el control específico de las infecciones neumocócicas. El trabajo realizado con las murein hidrolasas de neumococo durante los dos últimos años se ha centrado en la caracterización funcional de glucosaminidasa LytB, la endolisina Cpl-7, y cuatro construcciones quiméricas (Cpl-711, Cpl-771, Cpl-117 and Cpl177) obtenidas por intercambio de los elementos estructurales de las endolisinas Cpl-1 y Cpl-7.

Dentro de la investigación de los determinantes de la especificidad de sustrato de las murein hidrolasas de la bacteria, se han caracterizado los residuos catalíticos de LytB, la naturaleza de los muropéptidos solubilizados por el tratamiento de paredes celulares de diferentes cepas de neumococo con LytB, y se ha investigado el sustrato mínimo hidrolizable. Entre otros resultados, se ha construido un modelo de la estructura de la región catalítica de LytB ($LytB_{CAT}$) unida a un tetrasacárido di-pentapéptido (Figura 2), y se propuesto un mecanismo de hidrólisis compatible con la posición del los residuos catalíticos, la especificidad de sustrato y la estereoquímica de los productos formados. Por otro lado, el estudio en paralelo del reconocimiento de la pared celular por las tres repeticiones completamente conservadas CW_7 de C-Cpl-7 ha puesto de manifiesto el papel clave de los residuos de arginina localizados en la posición 19 de cada repetición en el reconocimiento de la pared celular. El análisis se ha llevado a cabo por RMN (STD), en colaboración con la Dra. Marta Bruix del Departamento de Química-Física Biológica, y utilizando la tecnología de microarrays (ver apartado anterior), mientras que la estructura cristalográfica del triple mutante R19A de C-Cpl-7 se ha resuelto en colaboración con el Dr. Juan Hermoso del Departmento de Biologia Estructural.

Con el objetivo de obtener nuevos antimicrobianos específicos y más activos frente *S. pneumoniae* y otros patógenos, se construyeron cuatro lisozimas quiméricas funcionales con diferente rango de sustrato mediante el intercambio de los elementos estructurales de las endolisinas Cpl-1 y Cpl-7, en colaboración con el Dr. Pedro García del grupo de Genética Bacteriana del CIB (CSIC). Las quimeras Cpl-711 y Cpl-771 contie-

nen el dominio catalítico y el dominio de unión a colina de Cpl-7 y Cpl-1, respectivamente, unidos a través de los péptidos conectores de Cpl-1 (Cpl-711) o Cpl-7 (Cpl-771), mientras que Cpl-117 y Cpl-177 están formadas por el dominio catalítico de Cpl-1 y el dominio de unión a la pared celular de Cpl-7S (una variante más activa de la endolisina Cpl-7 construida anteriormente) unidos, de nuevo, por los péptidos conectores de Cpl-1 o Cpl-7, respectivamente. Según lo esperado, las actividades de Cpl-711 y Cpl-771 eran dependientes de colina mientras que las hidrólisis mediadas por Cpl-117 y Cpl-177 no lo eran, y sus actividades específicas sobre fragmentos de paredes eran similares. Sin embargo, la actividad bacteriolítica de la quimera Cpl-711 era significativamente superior a la de las enzimas parentales frente a neumococo, incluidas cepas multiresistentes a los antibióticos, tanto *in vitro* como *in vivo*. La protección aportada por una única inyección intraperitoneal de Cpl-711 realizar tras infectar ratones con la cepa D39 de neumococo superaba en un 50% a la de Cpl-1. Esto hace de Cpl-711 el enzibiótico más potente hasta ahora descrito contra neumococo, y abre nuevas perspectivas al tratamiento de infecciones neumónicas multiresistentes.

Por último, la realización de ensayos de actividad en presencia de los compuestos identificados, mediante la técnica de estabilización térmica, como posibles ligandos de la autolisina LytA, ha permitido identificar un inhibidor cuya afinidad de unión y mecanismo de unión están siendo investigados.

Otros sistemas de interés

La actividad del grupo incluye, asimismo, diversas colaboraciones con otros grupos de investigación cuyo objetivo es la caracterización estructural, funcional y termodinámica de biomoléculas y sus complejos. En el marco de estas colaboraciones, y por su relevancia a nivel biomédico o biotecnológico, pueden destacarse los trabajos realizados sobre la proteína CPEB y su ortólogo de tipo amiloide no tóxico Orb2, en colaboración con el Dr. Mariano Carrión (Instituto Cajal, CSIC); el reconocimiento de azúcares por el dominio C-terminal de la cabeza de la fibra de diferentes adenovirus, en colaboración con el Dr. van Raaij (CNB, CSIC); y la autoasociación de la proteína MgaSpn de *Streptococcus pneumonaie*, implicada en virulencia, en cooperación con la Dra. Alicia Bravo (CIB, CSIC).

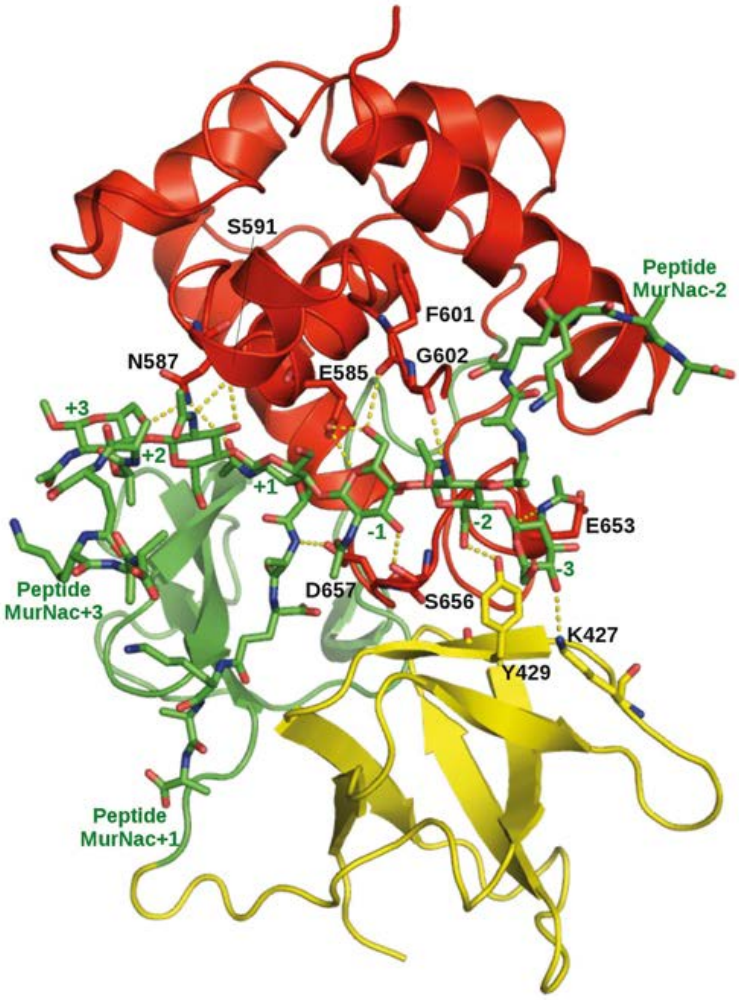


Figura 2. Modelo del complejo formado por la región catalítica de LytB y el tetrasacárido di-pentapéptido (NAG-NAM-L-Ala-D-isoGln-L-Lys-D-Ala-D-Ala)$_2$. El dominio GH73 está representado en rojo, el SH_{3B} en amarillo y el dominio tipo-WW en verde, y el ligando (modelo de varillas) se muestra con los carbonos coloreados en verde, los oxígenos en rojo y los nitrógenos en azul. Las líneas discontinuas indican los posibles enlaces de hidrógeno.

Publicaciones

Carrero, P., Arda, A., Alvarez, M., Doyaguez, E.G., Rivero-Buceta, E., Quesada, E., Prieto, A., Solís, D., Camarasa, M.J., Pérez-Pérez, M.J., Jiménez-Barbero, J., San-Felix, A. (2013). Differential recognition of mannose-based polysaccharides by tripodal receptors based on a triethylbenzene scaffold substituted with trihydroxybenzoyl moieties. ***European J. Org. Chem***. *1*, *65-76.*

Garcia-Linares, S., Castrillo, I., Bruix, M., Menéndez M., Alegre-Cebollada, J., Martínez-del-Pozo, A., Gavilanes, J.G. (2013) Three-dimensional structure of the actinoporin sticholysin I. Influence of long-distance effects on protein function. ***Arch. Biochem. Biophys***. *532*, *39-45*.

Ruiz, F.M., Fernández, I.S., López-Merino L., Lagartera, L., Kaltner, H., Menéndez, M., André, S., Solís D., Gabius, H.-J., Romero, A. (2013) Fine-tuning of prototype chicken galectins: Structure of CG-2 and structure-activity correlations. ***Acta Cryst. D: Biol. Cryst***. *69*, *1665-1676.*

Diez-Martínez, R., De Paz, H., Bustamante, N., García. E., Menéndez M., García P. (2013) Improving the lethal effect of Cpl-7, a pneumococcal phage lysozyme with broad bactericidal activity, by inverting the net charge of its cell wall-binding module. ***Antimicrob. Agents. Chemother***. *57*, *5355-5365*.

Ermakova, E., Miller, M.C., Nesmelova, I.V., López-Merino, L., Berbis, M.A., Nesmelov, Y., Tkachev, Y.V., Lagartera, L., Daragan, V.A., André, S., Cañada, F.J., Jiménez-Barbero, J., Solís, D., Gabius, H.-J., Mayo, K.H. (2013) Lactose binding to human galectin-7 (p53-induced gene 1) induces long-range effects through the protein resulting in increased dimer stability and evidence for positive cooperativity. ***Glycobiology*** *23*, *508–523*.

Ruiz, F.M., Scholz, B.A., Buzamet, E., Kopitz, J., André, S., Menéndez, M., Romero, A., Solís, D., Gabius, H-J. (2014) Natural single amino acid polymorphism (F19Y) in human galectin-8: Detection of structural alterations and increased growth-regulatory activity on tumor cells. ***FEBS J.*** *281*, *1446-1464.*

Moscoso, M., Esteban-Torres, M., Menéndez, M., Garcia, E. (2014) In vitro bactericidal and bacteriolytic activity of ceragenin CSA-13 against planktonic cultures and biofilms of *Streptococcus pneumoniae* and other pathogenic streptococci. ***PLos ONE*** *9, e101037.*

Solís, D., Bovin, N.V., Davis, A.P., Jiménez-Barbero, J.,Romero, A.,Roy, R., Smetana Jr. K., Gabius H.-J. (2014) A guide into glycosciences: How chemistry, biochemistry and biology cooperate to crack the sugar code. ***Biochim. Biophys. Acta*** (Epub 2014 Mar 28).

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

MINECO

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
M. Menéndez	Structural variability and substrate fine specificity of two families of biomedical relevant proteins	BFU2009-10052
M. Menéndez	Exploring exogenous and endogenous factors as tools for the control of infectious and immune processes	BFU2012-36825

Proyectos nacionales: coordinados

MINECO

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
F. Gago	Bioinformatics integrative platform for structure E-based drug discovery (BIPEDD2)	S2010/BMD-2457

Proyectos internacionales: coordinados

UE

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
L. Joshi	Glycomics by High-throughput Integrated Technologies: Development and validation of complementary and integrated technologies for glycomic analysis of serum in cancer, glycobiomarker discovery, diagnostics and glycotherapeutic monitoring (GlicoHIT)	(FP7-Health 2010-260600)
M. Barboiu	Dynamic interactive nanosystems (DYNANO)	FP7-ITN-GA:289003
D. Solís	The Sugar Code: from (bio)chemical concept to clinics (GLYCOPHARM	FP7-ITN-GA:317297

Grupo de Espectroscopía de RMN de Ácidos Nucleicos

Científicos en Plantilla

Carlos González Ibáñez (*Profesor de Investigación*) ReID ORCID

Douglas Vinson Laurents (*Científico titular)* ReID ORCID

Científicos contratados

Irene Gómez Pinto

Becarios Predoctorales

Miguel Garavís Cabello

Nerea Martín Pintado (until 13/06/2013)

Miguel Mompean García

Técnicos

David Pantoja Uceda (TSE)

Miguel Angel Treviño Avellaneda (TSE) ReID ORCID SCOPUS

Diana Velázquez Carreras (JAE-TEC)

Resumen

El objetivo general de nuestro grupo es contribuir a la comprensión de los fenómenos de reconocimiento molecular en los que intervienen ácidos nucleicos. Estos fenómenos están involucrados en multitud de procesos de interés en Biología, Nanociencia y en Química Supramolecular, y su conocimiento tiene un impacto directo en el desarrollo de nuevo fármacos.

Un elemento clave para entender estos procesos es conocer con el mayor detalle posible la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos (DNA, RNA y sus derivados). Por ello, nuestro grupo se dedica a la determinación de estructuras de oligonucleótidos tanto aislados, como en complejos con proteínas y otros ligandos. Para ello utilizamos diversas técnicas espectroscópicas, fundamentalmente espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Objetivos Estratégicos

- Estudios estructurales de análogos de ácidos nucleicos y estructuras no-canónicas de importancia en Biología y en Nanociencia.
- Estudio estructural de ácidos nucleicos implicados en enfermedades humanas y sus complejos con ligandos.
- Contribuir a dilucidar posibles procesos de reconocimiento molecular y de co-evolución entre RNA y proteínas en posibles condiciones prebióticas.
- Estudio de la formación y estabilidad de productos anormales de la traslación del RNA, como los amiloides.

Resultados

Estudios de interacción ligando - ácido nucleico

Los estudios de interacción ligando-RNAa lo largo de este bienio pueden clasificarse en dos apartados. Por un lado, hemos continuado nuestros estudios sobre el efecto de ligandos aromáticos sobre secuencias de DNA formadoras de cuádruplexes y hemos realizado notables avances en el estudio de diversos conjugados DNA-ligando, tanto en estrucutras de doble hélice como en cuádruplex de guanianas. Por otra parte, hemos llevado a cabo la identificación de nuevos ligandos de RNA para secuencias teloméricas humanas, mediante innovaciones metodológicas que se describen a continuación.

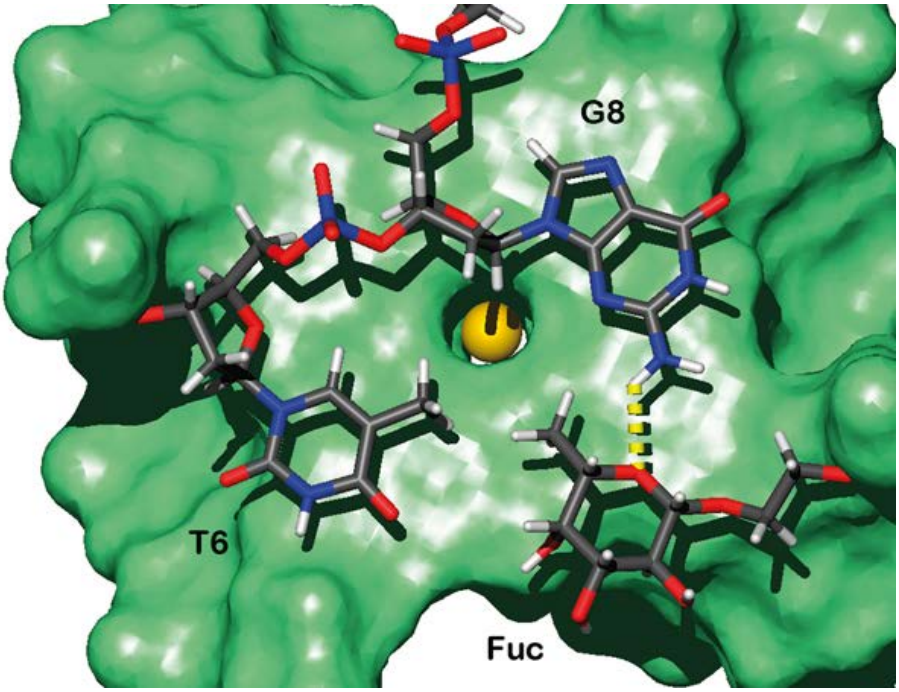
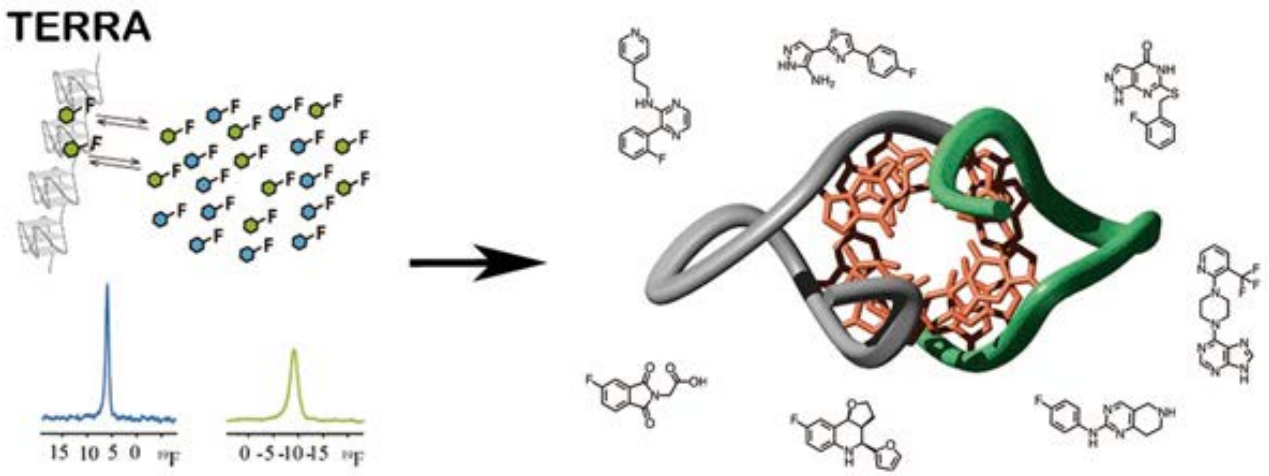


Figura: Detalle de la interaccion entre un carbohidrato y en cuádruplex de guanina.

Nuevas metodologías

Desde el punto de vista metodológico, hemos podido desarrollar la metodología de producción y purificación de fragmentos de RNA relativamente largos en la cantidad y pureza requeridos por estudios estructurales y la hemos empleado en la producción de RNAs teloméricos de unos 100 nucleótidos (TERRAs). En esta tarea ha sido fundamental la colaboración con el grupo de Alfredo Villasante (CBMSO-CSIC). Hemos realizado un estudio de estos fragmentos de TERRA mediante RMN, CD y métodos de pinzas ópticas, en colaboración con Ricardo Arias (IMDEA).

En colaboración con el Dr. Ramón Campos en el CNIO hemos desarrollado la metodología necesaria para detectar interacciones débiles entre ligandos fluorados y fragmentos grandes de RNA mediante la observación de cambios en la anchura del señal de RMN de ^{19}F. Esto nos ha permitido explorar la afinidad de una libreria de compuestos por el RNA telomérico humano e identificar nuevos ligandos de cuádruplex de RNA. Por otra parte, en colaboración con Juan Luís Asensio (IQO-CSIC), hemos contribuido a desarrollar una nueva estrategia de identificación de ligandos derivados de aminoglicósidos que interacciona de manera más eficiente con diversas dianas de RNA.



Esquema de la estructura de un fragmento de RNA telomérico humano (TERRA) y el efecto que produce su presencia en las señales de ^{19}F de aquellos compuestos químicos con los que que interacciona

Estudios de ácidos nucleicos con modificaciones químicas

Hemos continuado nuestros estudios con derivados fluorados de ácidos nucleicos, centrándonos en el efecto del fluor en la posición 2´ del anillo de pentosa. Hemos llevado a cabo la determinación estructural de dúplex quiméricos 2F´-ANA/2F´-RANA auto-complementarios con diversas secuencias alternadas de estos dos tipos de residuos. Estos estudios ayudan a comprender las bases estructurales de la estabilización que confieren las substituciones fluoradas en ribosas (2F´-RANA) y arabinosas (2F´-ANA) y cómo la combinación entre ellas se puede aprovechar para obtener mejores compuestos para terapias antisentido y en RNA de interferencia.

Además hemos realizado estudios estructurales de cuadruplex de guaninas conteniendo nucleótidos fluoro-substituidos. Nuestros resultados con secuencias teloméricas indican que la presencia de un único nucleótido fluorado es capaz de modificar la conformación del cuádruplex y estabilizar notablemente la estructura resultante.

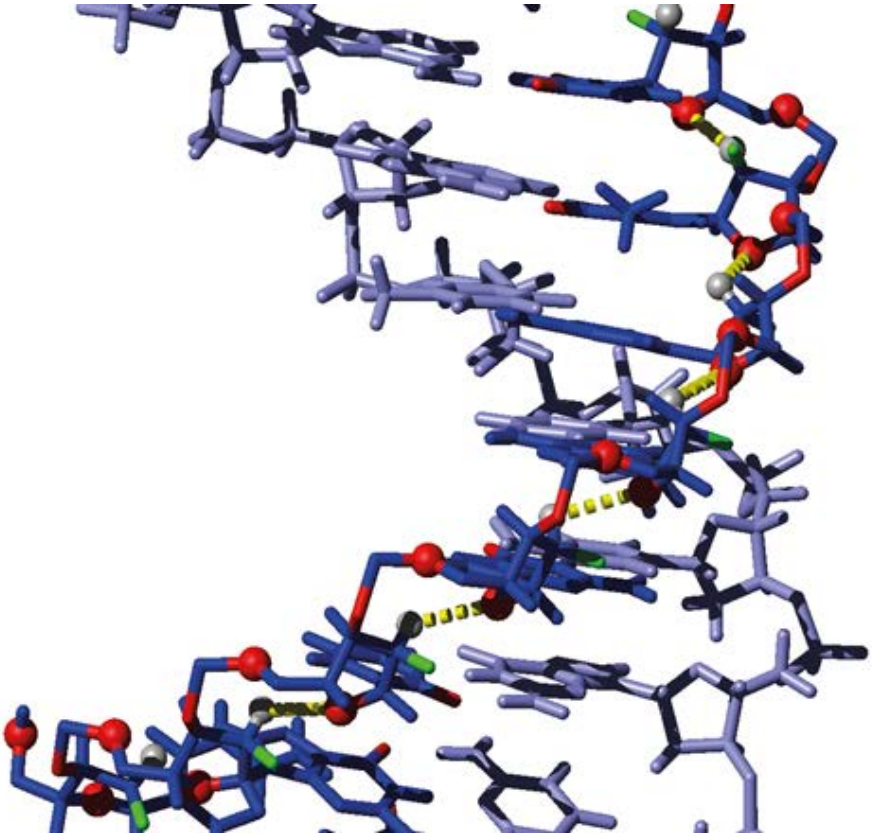
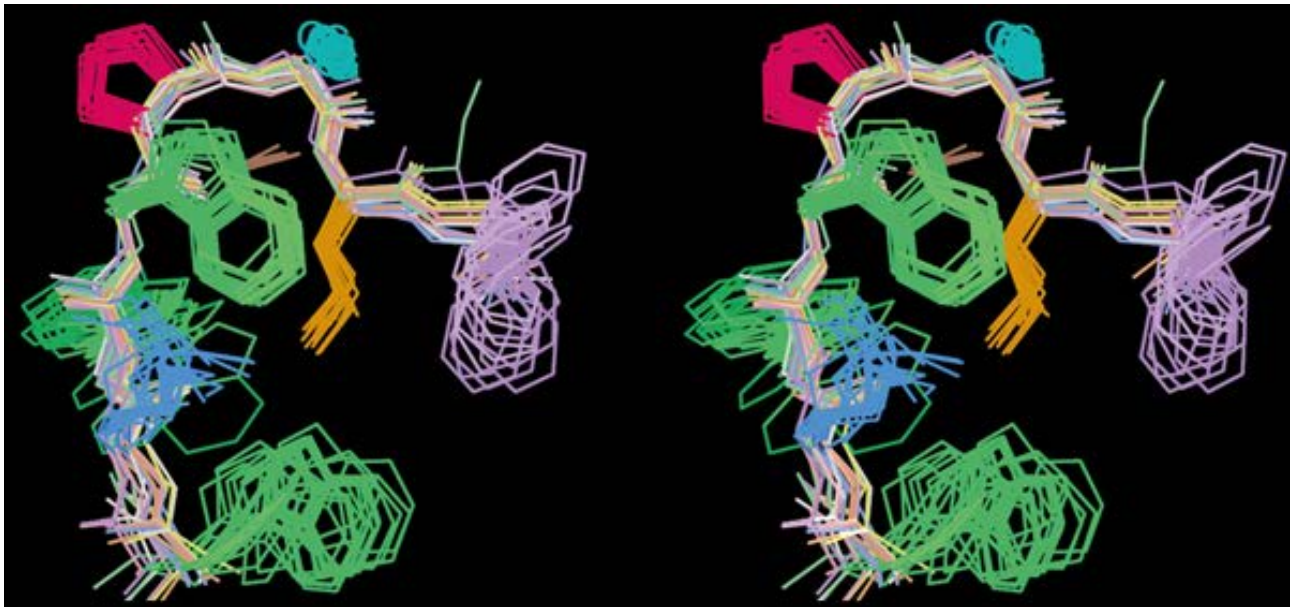


Figure: Estrucutra de un dúplex de RNA modificadon con 2'F-ANA y 2'F-RNA. Se representa el patrón de enlaces de hidrógeno no-convencionales en el esqueleto de azúcares provocados por la presencia del flúor.

Láminas β de amiloide

Nos hemos propuesto caracterizar los primeros pasos en la formación de amiloide mediante la RMN. No obstante, la baja concentración de los intermediarios clave y su rápida evolución hacia agregados grandes, hacen difícil el estudio de su estructura por métodos experimentales. Por este motivo, hemos realizado estos estudios mediante métodos computacionales. En concreto, utilizamos simulaciones largas (hasta ½ ms) de dinámica molecular para caracterizar los oligómeros más pequeños del amiloide Sup35 (secuencia: GNNQQNY) y cálculos cuánticos/semi-empíricos para determinar el aumento de estabilidad de los puentes de hidrógeno intralámina en función del tamaño de agregado. La experiencia ganada al estudiar este péptido, nos ha permitido abordar la identificación y caracterización de la zona amiloidogénica de TDP-43, una proteína humana de 414 residuos implicado en la enfermedad neurodegenerativa Esclerosis Lateral Amiotrófica.

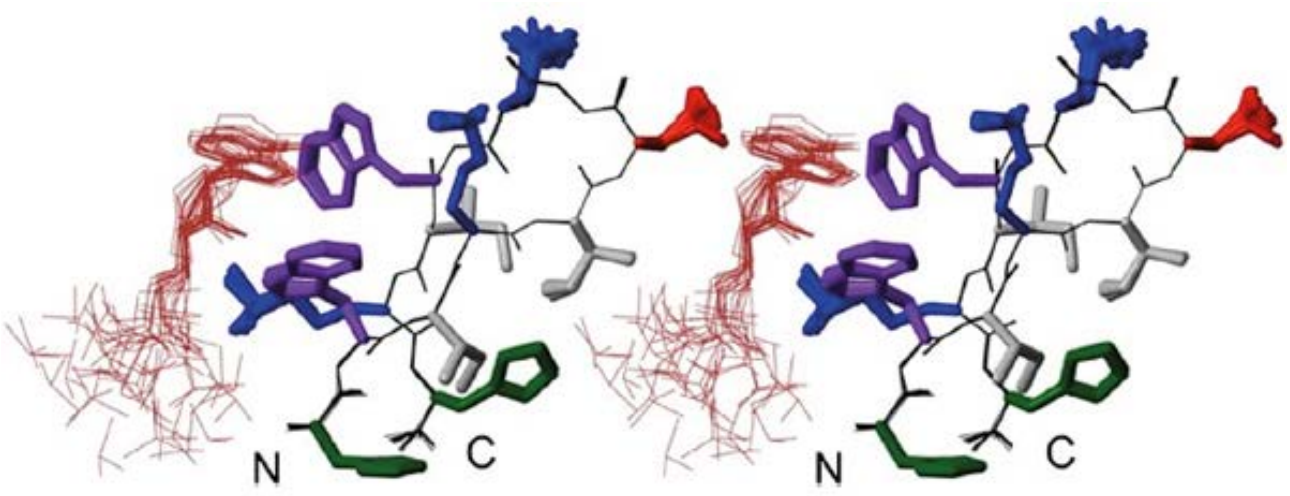
Por otra parte, en colaboración con Dr. M. Carrión-Vázquez hemos estudiado la diversidad conformacional presente en proteínas y péptidos amiloidogénicos implicados en diversas enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, Parkinson y Huntington. A pesar de la diversidad de sus secuencia, todas estas proteínas sufren una cambio conformacional parecido, pasando de estados desordenados a confórmeros ricos en lámina beta. Estos resultados nos llevaron a proponer que los cambios conformacionales en el monómero de estas proteínas son los que dirigen la formación del amiloide. En muchos casos, este cambio conformacional crucial se puede impedir mediante el inhibidor peptídico QBP1 (secuencia: WKWWPGIF). Como un primer paso hacia el desarrollo de inhibidores más eficaces y de utilidad terapéutica, hemos caracterizado la conformación del QPB1 mediante RMN.



Vista estereoscopica de la conformación preferida del péptido QBP1 (código de colores: W, K, P, G, I, F).

Péptidos potencialmente prebióticos

En los últimos años hemos estudiado diversos péptidos compuestos únicamente por amino ácidos que pudieron haberse formado en el mundo prebiótico. Algunos de ellos adoptan una estructura tetramérica bien plegada compuesta de cuatro hélices α. En este bienio nos propusimos comprobar si otros péptidos pequeños, con una composición de aminoácidos igualmente sencilla, pueden formar horquillas beta, el elemento de estructura fundamental de las láminas β. La secuencia general de esta serie de péptidos es: HϕIKIDGKϕIKH, donde ϕ es H, F ó W. Encontramos que únicamente el péptido con 2 Trp adopta una alta población de horquilla β. Además comprobamos que KIAbW y KIAβF (el variante con 2 Phe) se une a ATP y con menor afinidad a GTP formando complejos 1:1. La elucidación de la estructura del complejo KIAbW·ATP reveló que la base de adenina se inserta entre los anillos indólicos de los 2 Trp y que los fosfatos del ATP y las Lys se asocian mediante interacciones electrostáticas favorables. Esta estructura es el primer complejo observado entre una horquilla β y ATP.



Vista esterioscópica del complejo ATP(**rojo oscuro**)+ KIAbW (**W**, **K**, **H**, **D**, **I**)

Publicaciones

Hervás, R, Fernández-Ramírez, M.C., Abelleira, L.E., Laurents, D.V. and Carrión-Vázquez, M. (2014). Chapter 6: Nanomechanics of Neurotoxic Proteins: Insights at the Start of the Neurodegeneration Cascade. "Bio-nanoimaging: Protein Misfolding and Aggregation". Pages 57-68. ISBN: 978-0-12-394431-3.

Benabou, S., Avino, A., Eritja, R., Gonzalez, C. and Gargallo, R. (2014). Fundamental aspects of the nucleic acid i-motif structures. ***Rsc Advances*** *4*, *26956-26980*.

Benabou, S., Ferreira, R., Avino, A., Gonzalez, C., Lyonnais, S., Sola, M., Eritja, R., Jaumot, J. and Gargallo, R. (2014). Solution equilibria of cytosine- and guanine-rich sequences near the promoter region of the n-myc gene that contain stable hairpins within lateral loops. ***Biochim Biophys Acta*** *1840*, *41-52*.

Doluca, O., Hale, T.K., Edwards, P.J.B., González, C. and Filichev, V.V. (2014). Assembly-dependent fluorescence enhancing nucleic acids (AFENA) in sequence-specific detection of double-stranded DNA. ***ChemPlusChem*** *79*, *58-66*.

Garavis, M., Lopez-Mendez, B., Somoza, A., Oyarzabal, J., Dalvit, C., Villasante, A., Campos-Olivas, R. and Gonzalez, C. (2014). Discovery of selective ligands for telomeric RNA G-quadruplexes (TERRA) through 19F-NMR based fragment screening. ***ACS Chem Biol*** *9*, *1559-1566*.

Lucas, R., Penalver, P., Gomez-Pinto, I., Vengut-Climent, E., Mtashobya, L., Cousin, J., Maldonado, O.S., Perez, V., Reynes, V., Avino, A., Eritja, R., Gonzalez, C., Linclau, B. and Morales, J.C. (2014). Effects of sugar functional groups, hydrophobicity, and fluorination on carbohydrate-DNA stacking interactions in water. ***J Org Chem*** *79*, *2419-2429*.

Martinez-Montero, S., Deleavey, G.F., Kulkarni, A., Martin-Pintado, N., Lindovska, P., Thomson, M., Gonzalez, C., Gotte, M. and Damha, M.J. (2014). Rigid 2',4'-difluororibonucleosides: synthesis, conformational analysis, and incorporation into nascent RNA by HCV polymerase. ***J Org Chem*** *79*, *5627-5635*.

Mompean, M., Buratti, E., Guarnaccia, C., Brito, R.M., Chakrabartty, A., Baralle, F.E. and Laurents, D.V. (2014). Structural characterization of the minimal segment of TDP-43 competent for aggregation. ***Arch Biochem Biophys*** *545*, *53-62*.

Mompean, M., Gonzalez, C., Lomba, E. and Laurents, D.V. (2014). Combining Classical MD and QM calculations to elucidate complex system nucleation: a twisted, three-stranded, parallel beta-sheet seeds amyloid fibril conception. ***J Phys Chem B*** *118*, *7312-7316*.

Ramos-Martin, F., Hervas, R., Carrion-Vazquez, M. and Laurents, D.V. (2014). NMR spectroscopy reveals a preferred conformation with a defined hydrophobic cluster for polyglutamine binding peptide 1. ***Arch Biochem Biophys*** *558*, *104-110*.

Escaja, N., Gomez-Pinto, I., Viladoms, J., Pedroso, E. and Gonzalez, C. (2013). The effect of loop residues in four-stranded dimeric structures stabilized by minor groove tetrads. ***Org Biomol Chem*** *11*, *4804-4810*.

Garavis, M., Bocanegra, R., Herrero-Galan, E., Gonzalez, C., Villasante, A. and Arias-Gonzalez, J.R. (2013). Mechanical unfolding of long human telomeric RNA (TERRA). ***Chem Commun (Camb)*** *49*, *6397-6399*.

Garavis, M., Gonzalez, C. and Villasante, A. (2013). On the origin of the eukaryotic chromosome: the role of noncanonical DNA structures in telomere evolution. ***Genome Biol Evol*** *5*, *1142-1150*.

Gomez-Pinto, I., Vengut-Climent, E., Lucas, R., Avino, A., Eritja, R., Gonzalez, C. and Morales, J.C. (2013). Carbohydrate-DNA interactions at G-quadruplexes: folding and stability changes by attaching sugars at the 5'-end. ***Chemistry*** *19*, *1920-1927*.

Hospital, A., Faustino, I., Collepardo-Guevara, R., Gonzalez, C., Gelpi, J.L. and Orozco, M. (2013). NAFlex: a web server for the study of nucleic acid flexibility. ***Nucleic Acids Res*** *41*, *W47-W55*.

Jimenez-Moreno, E., Gomez-Pinto, I., Corzana, F., Santana, A.G., Revuelta, J., Bastida, A., Jimenez-Barbero, J., Gonzalez, C. and Asensio, J.L. (2013). Chemical interrogation of

drug/RNA complexes: from chemical reactivity to drug design. ***Angew Chem Int Ed Engl*** *52*, *3148-3151*.

Martin-Pintado, N., Deleavey, G.F., Portella, G., Campos-Olivas, R., Orozco, M., Damha, M.J. and Gonzalez, C. (2013). Backbone FC-H...O Hydrogen Bonds in 2'F-Substituted Nucleic Acids. ***Angew Chem Int Ed Engl*** *52*, *12065-12068*.

Martin-Pintado, N., Yahyaee-Anzahaee, M., Deleavey, G.F., Portella, G., Orozco, M., Damha, M.J. and Gonzalez, C. (2013). Dramatic effect of furanose C2' substitution on structure and stability: directing the folding of the human telomeric quadruplex with a single fluorine atom. ***J Am Chem Soc*** *135*, *5344-5347*.

Santana, A.G., Jimenez-Moreno, E., Gomez, A.M., Corzana, F., Gonzalez, C., Jimenez-Oses, G., Jimenez-Barbero, J. and Asensio, J.L. (2013). A Dynamic Combinatorial Approach for the Analysis of Weak Carbohydrate/Aromatic Complexes: Dissecting Facial Selectivity in CH/pi Stacking Interactions. ***J Am Chem Soc*** *135*, *3347-3350*.

Serrano, S., Callis, M., Vilanova, M., Benito, A., Laurents, D.V., Ribo, M. and Bruix, M. (2013). (1)H, (13)C and (15)N resonance assignments of the Onconase FL-G zymogen. ***Biomol NMR Assign*** *7*, *13-15*.

Amiri, R., Bordbar, A.K., Laurents, D.V. (2014) Gemini surfactants affect the structure, stability, and activity of ribonuclease Sa. ***J Phys Chem B***. 118, 10633-42.

Gotte, G., Laurents, D.V., Merlino, A., Picone, D., Spadaccini, R. (2013) Structural and functional relationships of natural and artificial dimeric bovine ribonucleases: new scaffolds for potential antitumor drugs ***FEBS Lett***. 587(22), 3601-8.

Diez-García, F., Pantoja-Uceda, D., Jiménez, M.Á., Chakrabartty, A., Laurents, D.V. (2013). Structure of a simplified β-hairpin and its ATP complex. ***Arch Biochem Biophys***. 537(1), 62-7.

Callís, M., Serrano, S., Benito, A., Laurents, D.V., Vilanova, M., Bruix, M., Ribó, M. (2013). Towards tricking a pathogen's protease into fighting infection: the 3D structure of a stable circularly permuted onconase variant cleavedby HIV-1 protease. ***PLoS One*** 8(1):e54568.

Proyectos nacionales: coordinados

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Laurents, D.V.	Estructura, estabilidad y optimizacion de complejos QBP1 + dominio prion de CPEB implicados en la inhibición de la consolidación de la memoria.	SAF2013-49179-C2-2-R
Laurents, D.V.	Estructura, solvatación y unión de ligandos de ARNes y proteínas con conformaciones malignas mediante RMN.	CTQ2010-21567-C02-02

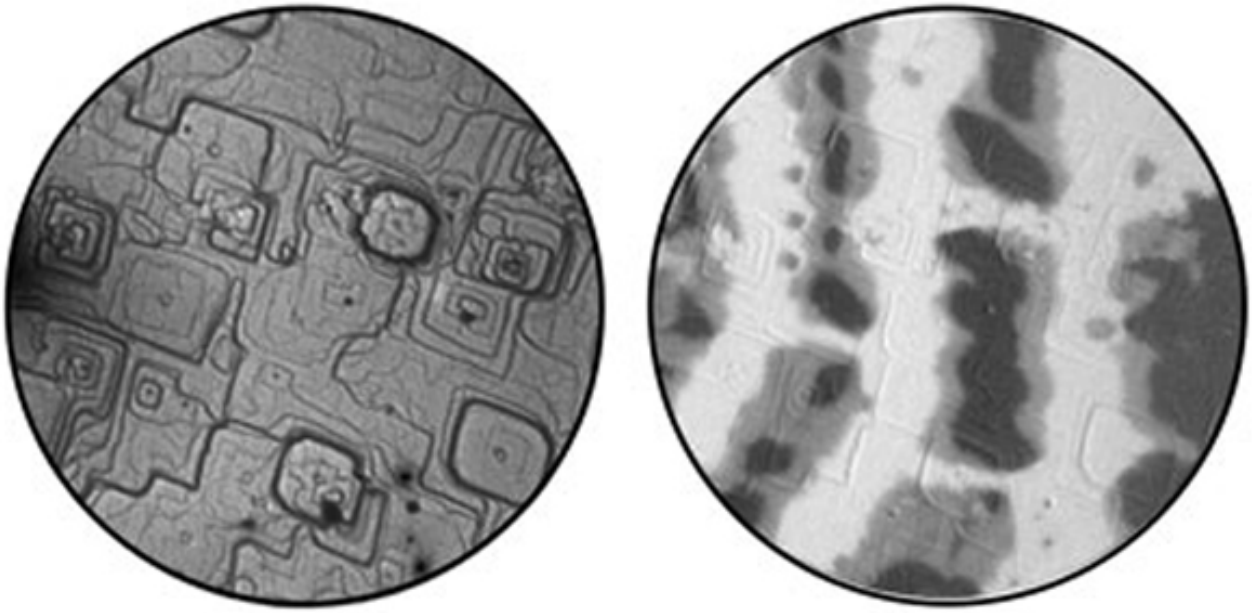
Proyectos internacionales: coordinados

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Carlos González Ibáñez	Estudios estructurales de oligonucleotidos modificados ricos en guaninas mediante RMN	PRI-AIBNZ-2011-0919 Acción integrada con Nueva Zelanda

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Departamento de Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada



Introducción

El Departamento de Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada está compuesto por diversos grupos del Instituto "Rocasolano" que comparten un interés común en Ciencia de Materiales. El Departamento cuenta con líneas de investigación bien definidas dedicadas a la síntesis, caracterización y modelización de materiales con aplicaciones en campos tales como: optoelectrónica, fotónica, biomedicina, magnetismo, catálisis, electrocatálisis y conversión o almacenamiento de energía, entre otros.

Una parte importante de la investigación de este Departamento se dedica al estudio de procesos inducidos por radiación láser en moléculas y materiales. El uso de ablación láser para la generación de nanoestructuras, la implementación de nuevas técnicas láser para el procesado de materiales o el estudio de nuevos colorantes orgánicos para emisión láser son sólo algunos de los múltiples aspectos desarrollados en el Departamento.

Otra gran parte de las actividades del Departamento es la constituida por el estudio teórico y experimental de superficies y películas delgadas, agregados moleculares y propiedades de la materia condensada, a escalas atómica y molecular, con el fin último de comprender fenómenos de reactividad superficial.

La investigación del Departamento no está constituida únicamente por la suma individual de las investigaciones de los diferentes grupos que lo componen. En el bienio al que se refiere esta memoria (2013-2014), y tal como ha venido ocurriendo en periodos anteriores, han tenido lugar un número significativo de colaboraciones intradepartamentales.

En este último bienio el Departamento ha sufrido una merma importante de su potencialidad. A las jubilaciones ocurridas en el bienio anterior (2011-2012) se han sumado la marcha del Dr. Angel Cuesta a la Universidad de Aberdeen (Reino Unido) y la del grupo del Prof. García de Abajo al ICFO de Cataluña. En la práctica eso ha supuesto, en el primer caso, el desmantelamiento completo del grupo de Electroquímica y, en el segundo, la desaparición del grupo de Nanofotónica. La desaparición del grupo de Electroquimica resulta particularmente dolorosa pues pone fin a la dedicación a una disciplina que, durante décadas, ha sido fundamental en el quehacer del Instituto "Rocasolano" y que le ha proporcionado renombre a nivel nacional e internacional.

Estructura de Grupos

Láseres, Nanoestructuras y Procesado de Materiales 118

Materiales Láser e Interacción Láser-Materiales 129

Mecánica Estadística y Materia Condensada 138

Análisis de Superficies y Espectroscopía Mössbauer 145

Grupo de Láseres, Nanoestructuras y Procesado de Materiales

Científicos en Plantilla

Marta Castillejo Striano
(Investigador Científico) ReID ORCID SCOPUS

Margarita Martín Muñoz
(Investigador Científico) ReID

Rebeca de Nalda Mínguez
(Científico Titular) ReID ORCID SCOPUS

Científicos contratados

Esther Rebollar González
(Ramón y Cajal) ReID ORCID SCOPUS

Mohamed Oujja Ayoubi
ReID ORCID SCOPUS

Mikel Sanz Monasterio (hasta 21/02/2014)

Personal en formación

Ignacio López Quintás

Técnicos

Antonio Benítez Cañete
(JAE-Tec. Hasta 16/10/2013)

Resumen

La actividad del Grupo se ha enfocado a la investigación sobre procesos físicos y químicos involucrados en la micro y nanofabricación de materiales por irradiación y ablación láser, en los dominios temporales del nano- y femtosegundo y longitud de onda del UV al IR. Nos hemos concentrado en la generación controlada de nanomateriales y nanoestructuras con funcionalidades específicas, basadas en polímeros, semiconductores, óxidos y composites polímero/inorgánicos. Nuestro trabajo ha desentrañado mecanismos de interacción láser/material permitiendo proponer nuevos métodos experimentales de control de composición, morfología y estructura de los nanomateriales fabricados. También hemos dirigido nuestro esfuerzo al desarrollo de nuevas metodologías experimentales para extraer información químico-física sobre los distintos tipos de nanoestructuras. Los resultados son de aplicación en biomedicina, dispositivos sensores y fotovoltaicos, fotónica, materiales magnéticos y Patrimonio Cultural.

Objetivos Estratégicos

El objetivo global es la fabricación controlada de nanomateriales y nanoestructuras con funcionalidades específicas, mediante irradiación láser, a partir de la comprensión fundamental de los procesos de escritura y ablación láser de materiales y del estudio de las propiedades del plasma de ablación. Los objetivos específicos son:

- Diseñar y fabricar nanoestructuras basadas en polímeros y en composites de fases polímero/inorgánico, con propiedades seleccionadas, mediante irradiación superficial con láser.
- Desarrollar estrategias de ablación láser para obtener depósitos nanoestructurados con orden magnético de óxidos de hierro y controlar el dopado de semiconductores II-VI con átomos de metales de transición.
- Desarrollar nuevas metodologías para la determinación in situ de los procesos de crecimiento y autoensamblado de nanomateriales generados por láser.
- Identificar blancos sólidos y condiciones de ablación que produzcan plasmas con alta eficiencia para generación de armónicos.
- Desarrollar y aplicar metodologías laser para el análisis y conservación de substratos y objetos del Patrimonio Cultural.

Resultados

Generación de nanoestructuras superficiales por irradiación láser

En este periodo hemos dado continuidad a nuestros estudios sobre la generación de nanoestructuras periódicas superficiales mediante irradiación láser (*laser induced periodic surface structures*, LIPSS). Además de substratos constituidos por filmes de polímeros sintéticos, hemos demostrado la fabricación de LIPSS en nuevos materiales, como biopolímeros biocompatibles y semiconductores.

Con el fin de desarrollar estrategias de control de la morfología y química superficial de las nanoestructuras periódicas generadas hemos abordado estudios de LIPSS utilizando láseres de pulsos ultracortos, de duración en la escala de femtosegundos, y distintas longitudes de onda del UV al IR. En este caso, hemos identificado la dependencia del periodo de las estructuras con la longitud de onda del láser de irradiación (Fig. 1). Con pulsos ultracortos hemos demostrado asimismo el control activo de las propiedades de nanoestructuras superficiales sobre substratos poliméricos dotando a los pulsos láser de perfiles temporales seleccionados (*temporally shaped pulses*).

En este apartado cabe también destacar la aplicación de la técnica de dispersión de rayos X a bajo ángulo e incidencia rasante (*grazing incidence small angle X ray scattering*, GISAXS) para monitorizar la formación de estructuras periódicas superficiales en filmes poliméricos mediante LIPSS y NIL (*nanoimprint lithography*), así como la demostración de adhesión y proliferación de células mesenquimales sobre filmes de PET (*polyethylene terephthalate*) dotados con LIPSS. En este caso hemos evaluado el efecto de la nanoestructura y de la química superficial y corroborado el interés de este tipo de substratos para el cultivo celular. Parte de los estudios reseñados en este apartado se han realizado en colaboración con el grupo del Prof. T. Ezquerra de Instituto de Estructura de la Materia del CSIC.

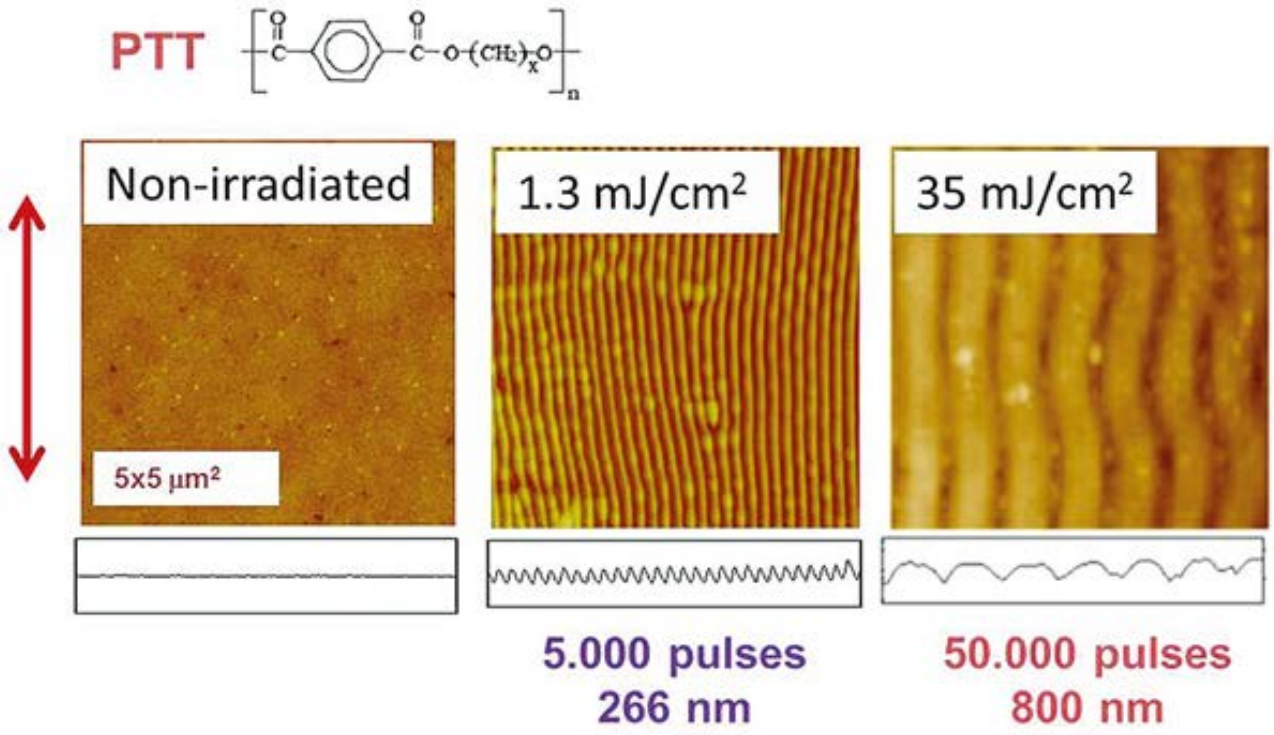


Figura 1. Imágenes de altura de microscopía de fuerza atómica (AFM) de filmes de polytrimetilen tereftalato (PTT) irradiados a las fluencias, número de pulsos y longitudes de onda indicados. Se muestra debajo de cada imagen el perfil de altura a lo largo de una línea de 5µm perpendicular a las estructuras periódicas (altura de la escala: 250 nm). La doble flecha indica la dirección de polarización del láser. Adaptado de Rebollar et al., 2013.

Ablación láser para la fabricación de filmes y nanoestructuras

Hemos utilizado técnicas de transferencia por láser basadas en el proceso de ablación de un blanco sólido para fabricar filmes o nanoestructuras con propiedades específicas. Mediante deposición por láser pulsado (*pulsed laser deposition*, PLD) con láser IR (1064 nm) de nanosegundos, y utilizando blancos de hematita, hemos estudiado la dependencia de la morfología, estructura y propiedades magnéticas de los depósitos con el tipo de substrato seleccionado. Mientras que sobre substratos de silicio hemos confirmado el crecimiento de magnetita estequiométrica, sobre substratos de $SrTiO_3$:Nb se depositan dominios de magnetita magnetizados a lo largo de las direcciones <100> del plano del film (Fig. 2). Las medidas de efecto Kerr magneto-óptico muestran asimismo máximos de coercitividad y remanencia a lo largo de dichas direcciones <100>. Esta orientación del eje magnético fácil difiere del correspondiente a magnetita masiva, o a filmes preparados por otras técnicas, lo que permite modular la anisotropía magnética mediante el proceso de crecimiento del film por PLD. Estos estudios han contado con la colaboración con los Dres. Juan de la Figuera y F.J. Marco del IQFR.

Mediante irradiación láser de blancos de ZnS/Co(2%), con pulsos de nanosegundos a 1064 nm, hemos realizado la primera observación experimental reseñada en plasmas de ablación de clústeres de $(ZnS)_n$ sustituidos por Co. Análisis mediante EDS y "*cross-sectional*" HRTEM de las especies del plasma, depositadas sobre un sustrato de Si, permiten identificar el depósito obtenido como nanopartículas cristalinas bien definidas cuya composición promedio es $Zn_{0.96}Co_{0.04}S$. Estos resultados abren una posible vía de control de la síntesis por PLD, basada en la hipótesis de que determinadas composiciones de los clústeres bimetálicos $Zn_nCo_mS_k$, formados en el plasma, pueden actuar como "bloques elementales" y ensamblarse en nanoestructuras con funcionalidad magnética manteniendo las propiedades de transporte de carga del semiconductor.

En el proceso de PLD, las características estructurales y químicas del depósito dependen de las propiedades de la pluma de ablación, la composición y dinámica de las distintas especies que abandonan el blanco en viaje hacia el substrato, y de los procesos de nucleación que tienen lugar sobre el mismo. En este periodo hemos caracterizado plasmas de ablación mediante las técnicas de espectroscopia óptica de emisión, espectrometría de masas por tiempo de vuelo y generación de armónicos de bajo orden de un láser de prueba. Con ello ha sido posible caracterizar plumas de ablación de SiO, ZnS-Co y TiO_2, donde hemos identificado poblaciones de átomos neutros y ionizados, clústeres o nanopartículas.

Utilizando una segunda técnica de transferencia por láser, como es la ablación en medio líquido (*pulsed laser ablation in liquid medium*, PLAL) hemos obtenido disoluciones coloidales de nanopartículas de platino. Con éstas hemos fabricado, en colaboración con el grupo del Prof. Bruno Martínez-Haya, de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, substratos fotoactivos que

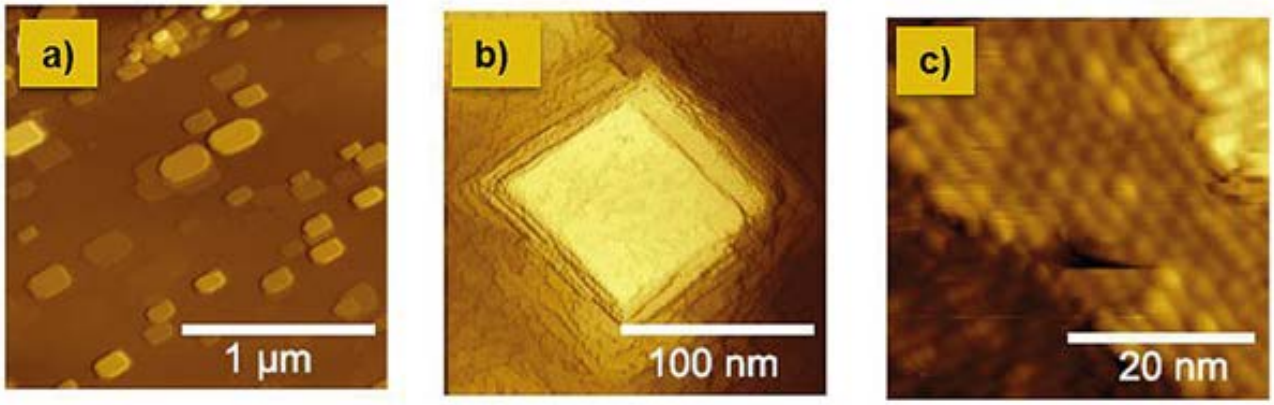


Figura 2. Magnetita sobre $SrTiO_3$:Nb. a) imagen de AFM. La escala térmica de alturas corresponde a 40 nm; b) imagen de STM (*Scanning Tunnelling Microscopy*) adquirida con I_t=0.7 nA y V_{bias}= 1 V. La altura mostrada en la imagen es de 10 nm; c) imagen de STM adquirida con I_t=0.5 nA y V_{bias}= 1.1 V que muestra las filas de átomos con diferente orientación em terrazas consecutivas. Adaptado de Monti et al., 2013.

sirven para incrementar de modo significativo la sensibilidad y respuesta en la detección de analitos utilizando las técnicas de NALDI (*nanoparticle-assisted laser desorption/ionization*), SERS (*surface enhanced Raman scattering*) y SEIRA (surface enhanced infrared absorption).

Generación de armónicos en plumas de ablación

Nuestra investigación en este ámbito se centra en la generación de armónicos de bajo orden (3º y 5º) de la radiación de un láser de prueba propagándose por la pluma de ablación inducida por una segunda fuente láser como técnica de diagnóstico espacio-temporal de las poblaciones presentes en la pluma. Esta metodología ha sido aplicada en el presente periodo a blancos de ablación de materiales que contienen carbono (grafito y carburo de boro) y a las nucleobases uracilo y timina.

Asimismo hemos abordado estudios de generación de altos armónicos (*high harmonic generation*, HHG) en plumas de ablación utilizando láseres de pulsos ultracortos como radiación fundamental, contando con la cooperación establecida con el Prof. J.P Marangos del Imperial College London y Prof. R.A. Ganeev. Hemos comparado la eficiencia del proceso de HHG en plumas de ablación fundamentalmente constituidas bien por especies atómicas o bien por nanopartículas y hemos demostrado un aumento significativo de la eficiencia para blancos de ablación de plata en el caso de estas últimas (Fig. 3). En la búsqueda de medios no lineales basados en plumas de ablación hemos identificado efectos de resonancia en las plumas de ablación de blancos de indio que conducen al incremento notable de la generación de armónicos de elevado orden.

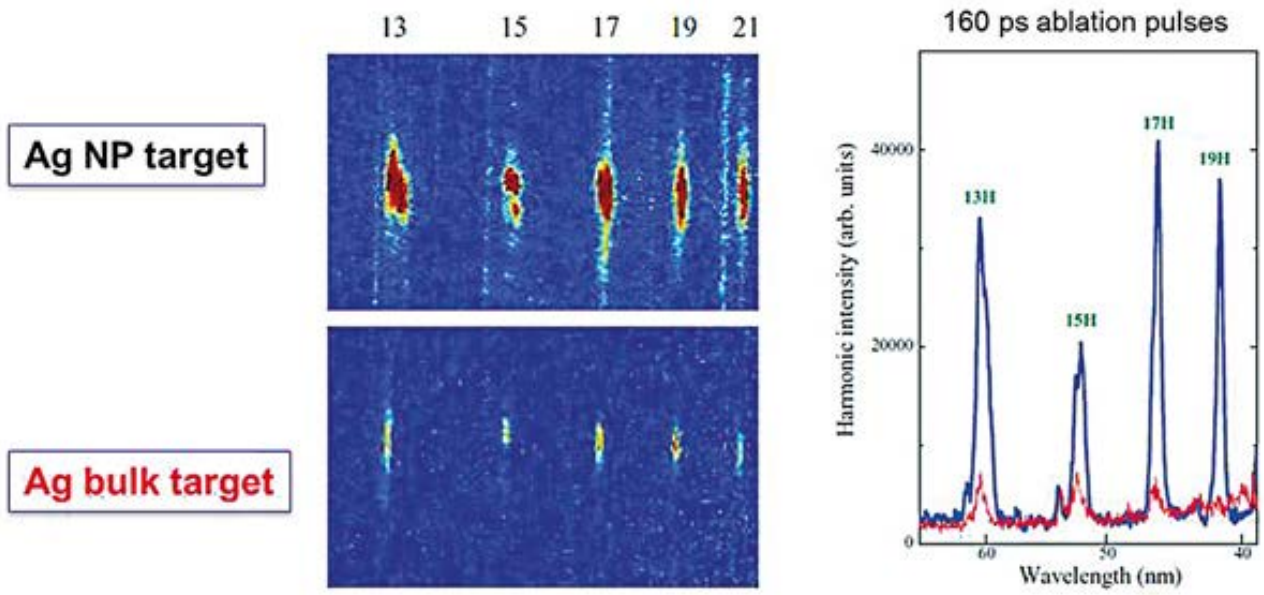


Figura 3. Comparación de la señal de HHG de plumas de ablación de plata constituidas por especies atómicas o por nanopartículas. Adaptado de Ganeev, Witting et al., 2013.

Dinámica y control de reacciones químicas ultrarrápidas

En este campo se han realizado en estos años avances notables, por una parte en el seguimiento de reacciones químicas rápidas fotoinducidas, y por otro, en el ámbito del control de reacciones con campos láser intensos. Se trata de experimentos que llevamos a cabo en el CLUR (Centro de Láseres Ultrarrápidos) en colaboración con el Prof. Luis Bañares, de la Universidad Complutense de Madrid. La metodología de trabajo está basada en el empleo de pulsos láser sintonizables y ultracortos, en esquemas de bombeo-prueba, o, en el ámbito de control, de bombeo-control-prueba. La técnica de observación es la detección de partículas cargadas en espectrómetros de tiempo de vuelo en configuración de mapa de velocidades, que proporciona una detallada información respecto a las energías disponibles en los distintos canales de reacción y respecto al carácter angular de los procesos.

Respecto al primero de los temas de investigación, quisiéramos destacar un trabajo sobre la dinámica de ruptura del enlace carbono-yodo en una serie de yoduros de alquilo, con cadenas tanto lineales como ramificadas. En él se puso de manifiesto el papel crucial de la estructura del radical sobre los procesos de distribución de la energía, y a su vez, el efecto de estos sobre la dinámica de reacción.

En el campo del control de reacciones con campos láser, estos años hemos realizado contribuciones de alto impacto que describen el control de observables como rendimientos cuánticos, tiempos de vida o distribuciones de energía cinética en procesos de fotodisociación molecular. El control se realiza a través de fenómenos como el efecto Stark dinámico, la creación de intersecciones cónicas inducidas por la luz, o la creación de auténticos potenciales inducidos por la luz. En el caso de la disociación de la molécula de yoduro de metilo, se ha podido probar experimentalmente, y también simular teóricamente, cómo la aplicación de un campo láser intenso y de propiedades controladas al detalle, cambia el "escenario" en el que transcurre la reacción química y por tanto modifica su resultado.

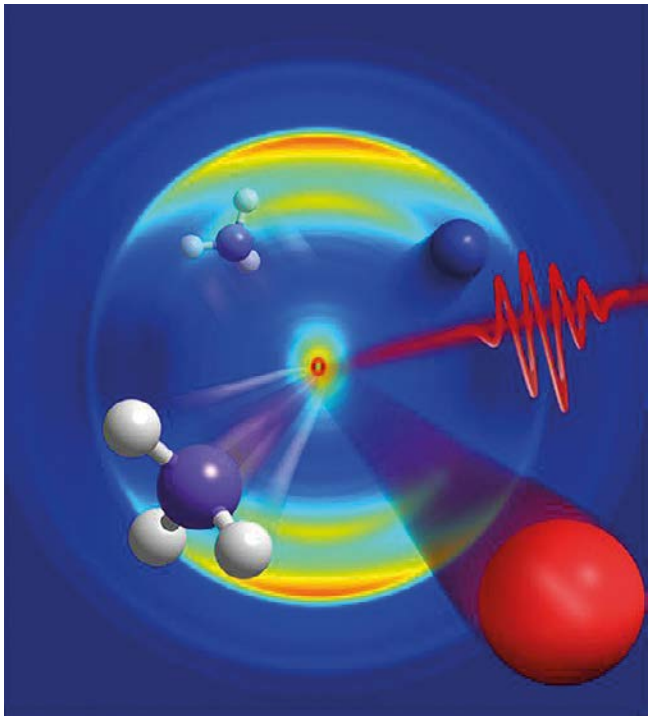


Figura 4. Imagen representativa de la idea de control láser de la dinámica molecular. La intervención del campo eléctrico intenso oscilante del láser modifica la reacción química de disociación. De fondo puede verse una imagen transformada de Abel del mapa de velocidades del fragmento metilo resultante de la disociación ultravioleta de yoduro de metilo en presencia de un campo infrarrojo intenso.

Métodos láser en la conservación del Patrimonio Cultural

Los resultados más relevantes se refieren a procesos de irradiación láser de substratos pictóricos y líticos con capas de biodeterioro. En el primer caso hemos identificado las modificaciones químico-físicas que ocasiona la irradiación láser directa de pigmentos utilizados en la pintura artística, y su dependencia con la longitud de onda de irradiación y la duración de los pulsos láser, en el rango del nano- al femtosegundo. En el segundo caso hemos demostrado la utilidad de irradiación láser en el IR con pulsos de nanosegundos para la eliminación de capas liquénicas sobre dolomías en muestras del patrimonio construido (Fig. 5). Asimismo, hemos conseguido analizar y caracterizar patologías de degradación de vidrios históricos del periodo romano aplicando la técnica de LIBS (*laser induced breakdown spectroscopy*) en combinación con otras técnicas convencionales de análisis de vidrios.

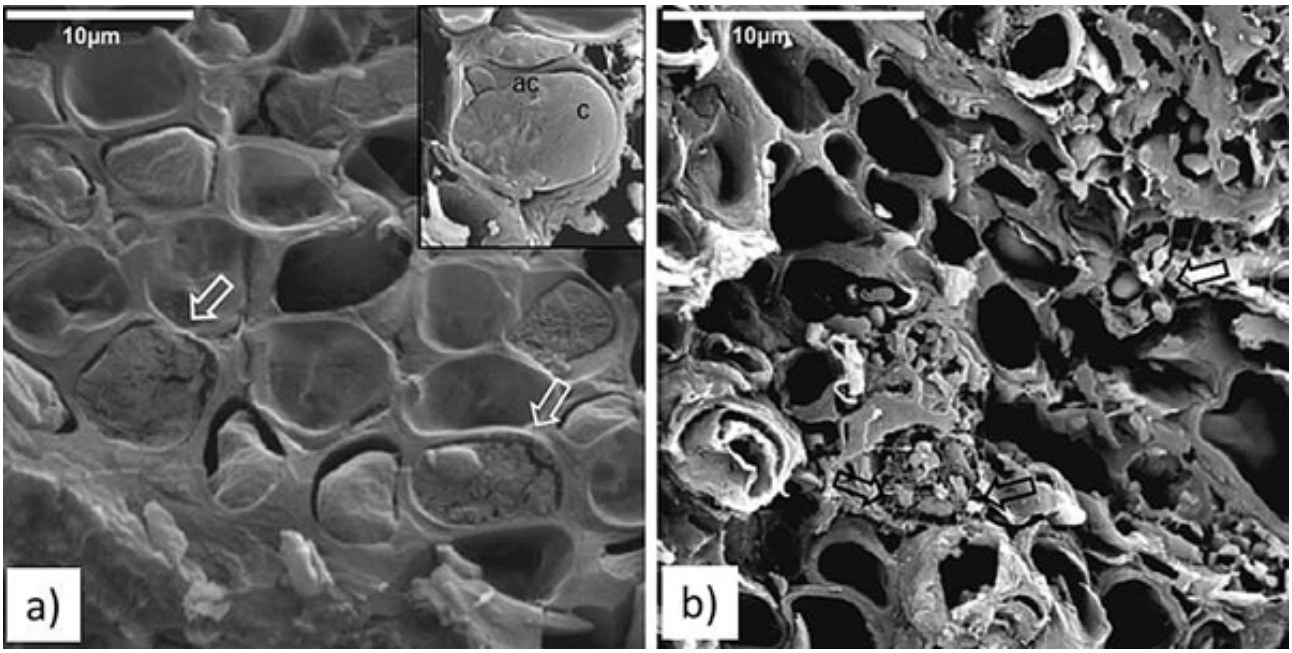


Figura 5. Imágenes de microscopia SEM-BSE (scanning electron microscopy-back-scattered electrons) de talos liquénicos de Verrucaria nigrescens sobre piedra dolomítica; a) talos hidratados de control que muestran las células de algas (ac) y clororoplastos (c) (flechas blancas y recuadro). En b) se aprecia la completa destrucción por láser de las células de algas y hongos con algunos restos de cuerpos lipídicos de hongos. Adaptado de Speranza et al., 2013.

Publicaciones

Oujja, M.; Sanz, M.; Rebollar, E.; Marco, J.F.; Domingo, C.; Pouli, P.; Kogou, S.; Fotakis, C.; Castillejo, M. (2013). Wavelength and pulse duration effects on laser induced changes on raw pigments used in paintings. ***Spectrochimica Acta A*** *102, 7-14.*

Pérez, S.; Rebollar, E.; Oujja, M.; Martín, M.; Castillejo, M. (2013). Laser induced periodic surface structuring of biopolymers. ***Appl. Phys. A*** *110, 683-690.*

Sanz, M.; Rebollar, E.; Ganeev, R.A.; Castillejo, M. (2013). Nanosecond laser-induced periodic surface structures on wide band-gap semiconductors. ***Appl. Surf. Sci.*** 278, 325-329.

López-Quintás, I.; Oujja, M.; Sanz, M.; Martín, M.; Ganeev, R.A.; Castillejo, M. (2013). Low-order harmonic generation in nanosecond laser ablation plasmas of carbon containing materials. ***Appl. Surf. Sci.*** *278, 33-37.*

Rebollar, E.; R. Vázquez de Aldana, J.; Martín-Fabiani, I.; Hernández, M.; Rueda, D.R.; Ezquerra, T.A.; Domingo, C.; Moreno, P.; Castillejo, M. (2013). Assessment of femtosecond laser induced periodic surface structures on polymer films. ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** *15 (27) 11287-11298.*

Sanz, M.; Oujja, M.; Rebollar, E.; Marco, J.F.; de la Figuera, J.; Monti, M.; Bollero, A.; Camarero, J.; Pedrosa, F.J.; García-Hernández, M.; Castillejo, M. (2013). Stoichiometric magnetite grown by infrared nanosecond pulsed laser deposition. ***Appl. Surf. Sci.*** *282, 642-651.*

Speranza, M.; Sanz, M.; Oujja, M.; de los Ríos, A.; Wierzchos, J.; Pérez-Ortega, S.; Castillejo, M.; Ascaso, C. (2013). Nd:YAG laser irradiation damage to Verrucaria nigrescens. ***Inter. Biodeterior. Biodegrad.*** *84, 281-290.*

Hutchison, C.; Ganeev, R.A.; Castillejo, M.; Lopez-Quintas, I.; Zaïr, A., Weber, S.J.; McGrath, F.; Abdelrahman, Z.; Oppermann, M.; Martin, M.; Lei, D.Y.; Maier, S.A.; Tisch, J.W.G.; Marangos, J.P. (2013). Comparison of high-order harmonic generation in uracil and thymine ablation plumes. ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** *15, 12308-12313.*

Díaz, L.; Camacho, J.J.; Sanz, M.; Hernández, M.; Jandova, V.; Castillejo, M. (2013). Temporal evolution study of the plasma induced by CO_2 pulsed laser on targets of titanium oxides. ***Spectrochimica Acta B.*** 86, 88-93.

Palomar, T.; Oujja, M.; García-Heras, M.; Villegas, M.A.; Castillejo, M. (2013). Laser induced breakdown spectroscopy for analysis and characterization of degradation pathologies of Roman glasses. ***Spectrochimica Acta B.*** *87, 114-120.*

Jadraque, M.; Evtushenko, A.B.; Ávila-Brande, D.; López-Arias, M.; Loriot, V.; Shukhov, Y.G.; Kibis, L.S.; Bulgakov, A.; Martín, M. (2013). Co-doped ZnS clusters and nanostructures produced by pulsed laser ablation. ***J. Phys. Chem. C.*** *117, 5416–5423.*

Ganeev, R.A.; Hutchison, C.; Lopez-Quintas, I.; McGrath, F.; Lei, D.Y.; Castillejo, M.; Marangos, J.P. (2013). Ablation of nanoparticles and efficient harmonic generation using 1 kHz laser. ***Phys. Rev. A.*** *88, 033803 (1-10).*

Ganeev, R.A.; Witting, T.; Hutchison, C.; Strelkov, V.V.; Frank, F.; Castillejo, M.; Lopez-Quintas, I.; Abdelrahman, Z.; Tisch, J.W.G.; Marangos, J.P. (2013). Comparative studies of resonance enhancement of harmonic radiation in indium plasma using multi-cycle and few-cycle pulses. ***Phys. Rev. A.*** *88, 033838 (1-11).*

de Buergo, M. A.; Gomez-Heras, M.;, Fort, R.; Ascaso, C.; de los Ríos, A.; Ortega, S. P.; Sanz, M.; Oujja, M.; Speranza, M.; Wierzchos, J.; Castillejo, M. (2013). Assessment of laser treatment on dolostones colonized by microorganisms and lichens. ***Science and Technology for the Conservation of Cultural Heritage***, *173.*

Oujja, M.; Sanz, M.; Castillejo, M.; Pouli, P.; Fotakis, C.; García, A.; Romero, C.; Vázquez de Aldana, J.R.; Moreno, P.; Domingo, C. (2013). Effect of wavelength and pulse duration on laser cleaning of paints. ***Science and Technology for the Conservation of Cultural Heritage***, *179.*

Palomar, T.; Oujja, M.; Castillejo, M.; Sabio, R.; Rincón, J.M.; García-Heras, M.; Villegas. M.A. (2013). Roman glasses from Augusta Emerita: Study of degradation pathologies using LIBS. ***Science and Technology for the Conservation of Cultural Heritage***, *251.*

Oujja, M.; García, A.; Romero, C.; R. Vázquez de Aldana, J.; Moreno, P.; Castillejo, M. (2013). Analysis of varnish removal on tempera paints by nanosecond and femtosecond UV lasers, in Saunders D., Strlic M., Korenberg C., Luxford N., Birkhölzer K. (Eds.), ***Proceedings of 9th***

International Conference of Lasers in the Conservation of Artworks, *Archetype Publications, p. 12-18.*

Monti, M.; Sanz, M.; Oujja, M.; Rebollar, E.; Castillejo, M.; Pedrosa, F.J.; Bollero, A.; Camarero, J.; Nemes, N.M.; Mompean, F.J.; García-Hernández, M.; Nie, S.; McCarty, K.F.; N´Diaye, A.T.; Chen, G.; Schmid, A.K.; Marco, J.F.; de la Figuera, J. (2013). In-plane <100> magnetic easy axis for $Fe_3O_4/SrTiO_3$(001):Nb grown by infrared PLD. ***J. Appl. Phys.*** *114, 223902 (1-5).*

Corrales, M.E.; Balerdi, G.; Loriot, V.; de Nalda, R.; Bañares, L. (2013). Strong field control of predissociation dynamics. ***Faraday Discussions*** *163, 447-460.*

Balerdi, G.; Corrales, M.E.; Gitzinger, G.; Gonzalez-Vazquez, J.; Sola, I.R.; Loriot, V.; de Nalda, R.; Bañares, L. (2013). Dynamic Stark shift of the R-3(1) Rydberg state of CH_3I. **EPJ Web of Conferences** *41, 02035.*

Ossi, P.; Castillejo, M.; Zhigilei, L. (Eds.) (2014). Lasers in Materials Science, ***Springer Series in Materials Science***, *Vol. 191.*

Castillejo, M.; Ezquerra, T.A;, Oujja, M.; Rebollar, E. (2014). Laser Nanofabrication of Soft Matter, in Lasers in Materials Science, ***Springer Series in Materials Science*** *191, 325-344.*

Rebollar, E.; Mildner, J.; Götte, N.; Otto, D.; Sarpe, C.; Köhler, J.; Wollenhaupt, M.; Baumert, T.; Castillejo, M. (2014). Microstucturing of soft organic matter by temporally shaped femtosecond laser pulses. ***Appl. Surf. Sci.*** *302, 231-235.*

Soccio, M.; Alayo, N.; Martín-Fabiani, I.; Rueda, D.R.; García-Gutiérrez, M.C.; Rebollar, E.; Martínez-Tong, D.E.; Pérez-Murano, F.; Ezquerra, T.A. (2014). On the assessment by Grazing Incidence Small Angle X-ray Scattering of replica quality in polymer gratings fabricated by nanoimprint lithography. ***J. Appl. Crystal.*** *47, 613-618.*

Lopez-Quintas, I.; Oujja, M.; Sanz, M.; Benitez-Cañete, A.; Hutchison, C.; de Nalda, R.; Martin, M.; Ganeev, R.A.; Marangos, J.P.; Castillejo, M. (2014). Characterization of laser-induced plasmas of nucleobases: uracil and thymine. ***Appl. Surf. Sci.*** *302, 299-302.*

Cueto, M.; Piedrahita, M.; Caro, C.; Martínez Haya, B.; Sanz, M.; Oujja, M.; Castillejo, M. (2014). Platinum Nanoparticles as Photoactive Substrates for Mass Spectrometry and Spectroscopy Sensors. ***J. Phys. Chem. C***. *118 (21), 11432-11439.*

Oujja, M.; Sanz, M.; Castillejo, M. (2014). Técnicas láser para análisis y conservación del patrimonio construido. ***Durabilidad y conservación de geomateriales del patrimonio construido***, *I.S.B.N: 978-84-615-7005-8.*

Rebollar, E.; Pérez, S.; Hernández, M.; Domingo, C.; Martín, M.; Ezquerra, T.A.; García-Ruiz, J.P.; Castillejo, M. (2014). Physicochemical modifications accompanying UV laser induced surface structures on poly(ethylene terephthalate) and their effect on adhesion of mesenchymal cells. ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** *16, 17551-17559.*

Diaz, L.; Camacho, J.J.; Cid, J.P.; Martin, M.; Poyato, J.M.L. (2014). Time evolution of the infrared laser ablation plasma plume of SiO. ***Appl. Phys. A.*** *117, 125-129.*

Corrales, M.E.; González-Vázquez, J.; Balerdi, G.; Solá, I.R.; de Nalda, R.; Bañares, L. (2014). Control of ultrafast molecular photodissociation by laser-field-induced potentials. ***Nature Chemistry*** *6, 785-790.*

McGrath, F.; Hawkins, P.; Simpson, E.; Siegel, T.; Diveki, Z.; Austin, D.; Zair, A.; Castillejo, M.; Marangos, J.P. (2014). Extending HHG spectroscopy to new molecular species. ***Proc. SPIE*** *8984, Ultrafast Phenomena and Nanophotonics XVIII, 89841B.*

Gitzinger, G.; Loriot, V.; Bañares, L.; de Nalda, R. (2014). Pulse shaping control of CH_3I multiphoton ionization at 540 nm. ***J. Mod. Opt.*** *61, 864-871.*

Loriot, V.; Mendoza-Yero, O.; Pérez-Vizcaíno, J.; Mínguez-Vega, G.; de Nalda, R.; Bañares, L.; Lancis, J. (2014). Fresnel phase retrieval method using an annular lens array on an SLM. ***Appl. Phys. B*** *117, 67-73.*

Corrales, M.E.; Loriot, V.; Balerdi, G.; Gonzalez-Vazquez, J.; de Nalda, R.; Bañares, L.; Zewail, A.H. (2014). Structural dynamics effects on the ultrafast chemical bond cleavage of a photodissociation reaction. ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** *16, 8812-8818.*

de Nalda, R.; Bañares, L. (Eds.) (2014). Ultrafast Phenomena in Molecular Sciences: Femtosecond Physics and Chemistry. ***Springer Series in Chemical Physics,*** *vol. 107.*

de Nalda, R.; Rubio-Lago, L.; Loriot, V.; Bañares, L. (2014). Femtosecond photodissociation dynamics by velocity map imaging: the methyl iodide case, in Ultrafast Phenomena in Molecular Sciences: Femtosecond Physics and Chemistry. ***Springer Series in Chemical Physics*** *107, 61-97.*

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

Ministerio de Ciencia e Innovación

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Marta Castillejo Striano	Caracterización y control de nanoestructuras generadas por irradiación láser	Hasta 31/12/2013 CTQ 2010-15680
Javier Aoiz Moleres	Dinámica de procesos químicos: experimentos fotoiniciados con láseres de nanosegundo y femtosegundo y métodos teóricos	CTQ2008-02578/BQU

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Marta Castillejo Striano	Control de Nanoestructuras Generadas por Láser: Interacción Láser-Material y Procesos en el Plasma.	Desde 01/01/2014 CTQ2013-43086
Miembro participante: Rebeca de Nalda Mínguez IP: Francisco Javier Aoiz Moleres (UCM, Madrid)	Dinámica de procesos moleculares con láser y métodos teóricos	Desde 01/01/2013 CTQ2012-37404-C02-01

Proyectos nacionales: coordinados

Ministerio de Ciencia e Innovación

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Cesáreo Sáiz Jiménez, Marta Castillejo Striano (IQFR).	Red Temática de Ciencia y Tecnología para la Conservación del Patrimonio Cultural (TechnoHeritage)	HAR2010-11432-E

Ministerio de Educación y Ciencia

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Felipe Criado-Boado, Marta Castillejo Striano (IFR-CSIC)	Programa de Investigación en Tecnologías para la conservación y revalorización del Patrimonio Cultural (Proyecto Consolider-Ingenio)	CSD2007-00058 Hasta 31/12/2013
Luis Roso Franco	Ciencia y aplicaciones de los láseres ultrarrápidos y ultraintensos (Proyecto Consolider Ingenio)	CSD2007-00013, Hasta 31/12/2013

Consejería de Educación, Juventud y Deporte de la Comunidad Autónoma de Madrid. Programas de Actividades de I+D entre grupos de investigación de la Comunidad de Madrid

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Rafael Fort, coordinadora nodo IQFR-CSIC: Marta Castillejo Striano	Durabilidad y conservación de geomateriales del patrimonio construido	S2009/MAT-1629, Hasta 31/12/2013
Rafael Fort, coordinadora nodo IQFR-CSIC: Marta Castillejo Striano	Tecnologías y Conservación de Geomateriales del Patrimonio	S2013/MIT-2914 Desde 01/10/2014
Participante: Rebeca de Nalda Mínguez. Coordinadora: María Teresa Pérez-Prado (Fundación IMDEA Materiales, Madrid)	Diseño multiescala de materiales avanzados	DIMMAT, S2013/MIT-2775 Desde 01/10/2014

Proyectos internacionales: individuales

European Synchrotron Radiation Facility

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Tiberio Ezquerra	Analysis in situ of Laser Induced Periodic Surface Structures (LIPSS) Formation on Spin-coated Polymer Films	SC3748
Tiberio Ezquerra	"In situ" monitoring of Laser Induced Periodic Surface Structures on conjugated polymers of interest in Organic Photovoltaics	SC3977

Swiss Light Source (SLS)

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Mari Cruz García-Gutiérrez	Effects of laser induced periodic surface structures on chain alignment and phase segregation in conjugated polymer blends	Proposal 20140340

Proyectos internacionales: coordinados

Unión Europea

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Miembro participante: Rebeca de Nalda Mínguez. IP: Manuel Alcamí (Universidad Autónoma, Madrid).	XLIC: XUV/X-ray light and fast ions for ultrafast chemistry	Desde13/05/2013 (COST Action CM1204)

Grupo de Materiales Láser e Interacción Láser-Materiales

Científicos en Plantilla

Ángel Costela González
(Profesor de Investigación)
ReID ORCID SCOPUS

Inmaculada García-Moreno Gonzalo
(Profesor de Investigación)

Clara Gómez Hernández
(Científico Titular)

Científicos contratados

Luis Cerdán Pedraza
(Contrato de Proyecto desde 01/03/2013) ReID

Personal en formación

Luis Cerdán Pedraza
(Contrato de Proyecto hasta 28/02/2013)

Mª Eugenia Pérez-Ojeda Rodríguez
(Beca JAE-Pre hasta 10/2013)

Gonzalo Durán Sampedro (Beca FPI)

Resumen

La investigación del grupo se centra en el diseño y desarrollo de nuevos sistemas fotónicos basados en materiales fotosensibilizados y nanoestructurados para dispositivos avanzados. Hemos continuado con el estudio de los procesos que controlan la síntesis, comportamiento y propiedades de materiales tanto orgánicos como híbridos orgánicos-inorgánicos, con propiedades específicas y aplicaciones en los campos de la biomedicina y optoelectrónica. En particular, hemos profundizado en el conocimiento de los procesos que regulan la preparación, comportamiento y propiedades de los nuevos materiales en relación con su estructura y nanoestructura. Hemos diseñado y sintetizado nuevos colorantes moleculares, basados en BODIPYs, que nos han permitido obtener emisión láser optimizada en una amplia región espectral que abarca desde el azul hasta el rojo. En el campo de la optoelectrónica, hemos demostrado mejoras muy notables en las propiedades láser de los nuevos materiales cuando se introducen en el medio partículas dispersantes de tamaño nanométrico, que en ciertas condiciones mejoran la acción láser convencional mediante procesos de retroalimentación no resonante y que en sistemas desordenados adecuados dan lugar a efectos coherentes que resultan en la llamada emisión láser "random", sin necesidad de utlizar cavidades resonantes externas al medio láser. Asimismo, hemos continuado profundizando en la comprensión de la operación láser basada en procesos de transferencia de energía donde las moléculas activas se encapsulan en nanopartículas poliméricas contenidas en suspensiones coloidales. En el campo de la biomedicina, investigamos la utilización de nanopartículas de oro en Terapia Fotodinámica y continuamos nuestros estudios sobre sistemas nanoestructurados para la liberación controlada de fármacos y sobre la interacción de radiación láser con tejidos biológicos.

Objetivos Estratégicos

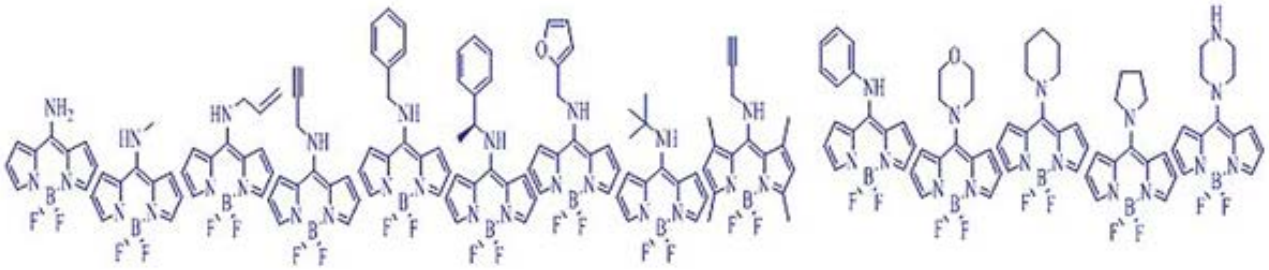
- Desarrollo de nuevos colorantes orgánicos con emisión eficiente y estable en las regiones espectrales del azul, rojo e infrarrojo cercano.
- Desarrollo de colorantes orgánicos en el rojo e infrarrojo cercano para aplicaciones en terapia fotodinámica.
- Diseño, síntesis y análisis de nuevos materiales fotosensibilizados, nanoestructurados mediante la incorporación a polímeros y copolímeros lineales y entrecruzados de partículas de silicio nanométricas (polyhedral oligomeric silsesquioxanoes, POSS), nanopartículas de óxidos (TiO_2, ZnO), o nanopartículas metálicas (oro y plata) tanto desnudas como recubiertas con polímeros dopados con colorantes orgánicos o con capas de óxidos (SiO_2,TiO_2, ZnO).
- Diseño, síntesis y análisis de sistemas basados en procesos de transferencia de energía entre moléculas activas encapsuladas en nanopartículas estructuradas.
- Caracterización estructural, morfológica, óptica, fotofísica y fotoquímica de los colorantes sintetizados, tanto en fase líquida como confinados en o unidos covalentemente a nanopartículas (poliméricas, POSS, metálicas), incorporados a matrices poliméricas (tanto en elementos macroscópicos con en películas delgadas), a nanopartículas poliméricas y a nanocanales (zeolita L).
- Caracterización de los nuevos materiales como sistemas láser, microláseres, recubrimientos fotónicos y láseres "random".
- Estudio de la utilización de sistemas nanoestructurados en aplicaciones biológicas (terapia fotodinámica y fototérmica; liberación controlada de fármacos).
- Desarrollo, en colaboración con la empresa LASING S.A. de sistemas láseres comerciales basados en nuestros materiales.
- Estudio de la interacción radiación láser-tejido biológico para maximizar las aplicaciones de la herramienta láser en Odontología.

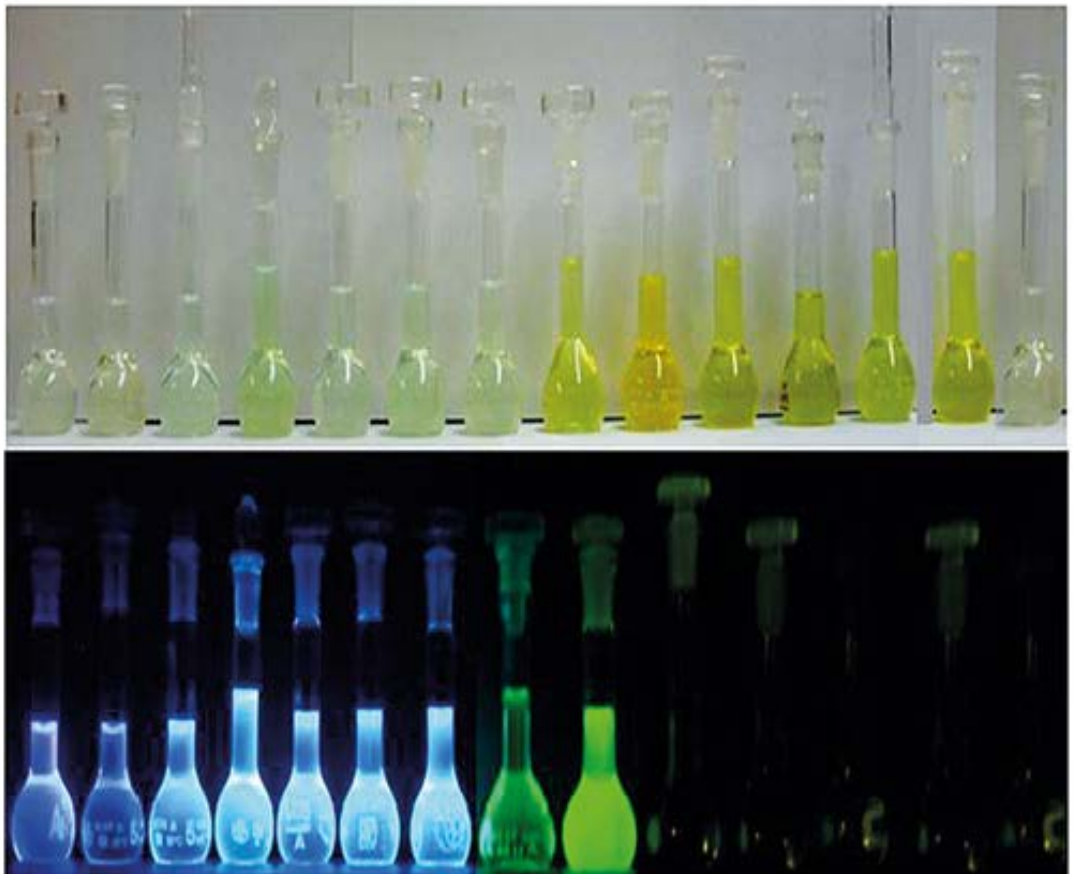
Resultados

Materiales fotosensibilizados y nanoestructurados para aplicaciones láser

Durante los años 2013 y 2014 hemos continuado con el estudio y desarrollo de materiales nanoestructurados, sensibilizados con colorantes orgánicos, donde las propiedades de la emisión se determinan por medio de modificaciones físicas y estructurales adecuadas. Asimismo, hemos profundizado en el estudio de la emisión láser "random" y en los procesos de transferencia de energía (FRET: Förster Resonance Energy Transfer) entre colorantes encapsulados en nanopartículas.

Se han obtenido nuevos colorantes, con emisión que abarca el rango espectral desde el azul hasta el rojo, mediante modificaciones en el esqueleto de colorantes dipirrometeno (BODIPYs), bien reemplazando uno o dos de los átomos de flúor presentes por derivados adecuados, o bien mediante la funcionalización en la posición 8. Asimismo, se han sintetizado y caracterizado casetes compuestas por diadas rodamina-BODIPY así como rosaminas, con emisión a longitudes de onda por encima de los 600 nm. Los nuevos colorantes fueron desarrollados en colaboración con los grupos del Dr. J.L.Chiara (Instituto de Química Orgánica, CSIC), la Prof. Mª José Ortiz (Departamento de Química Orgánica I, Univer-



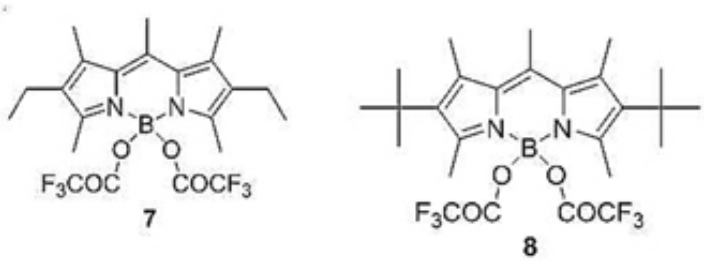


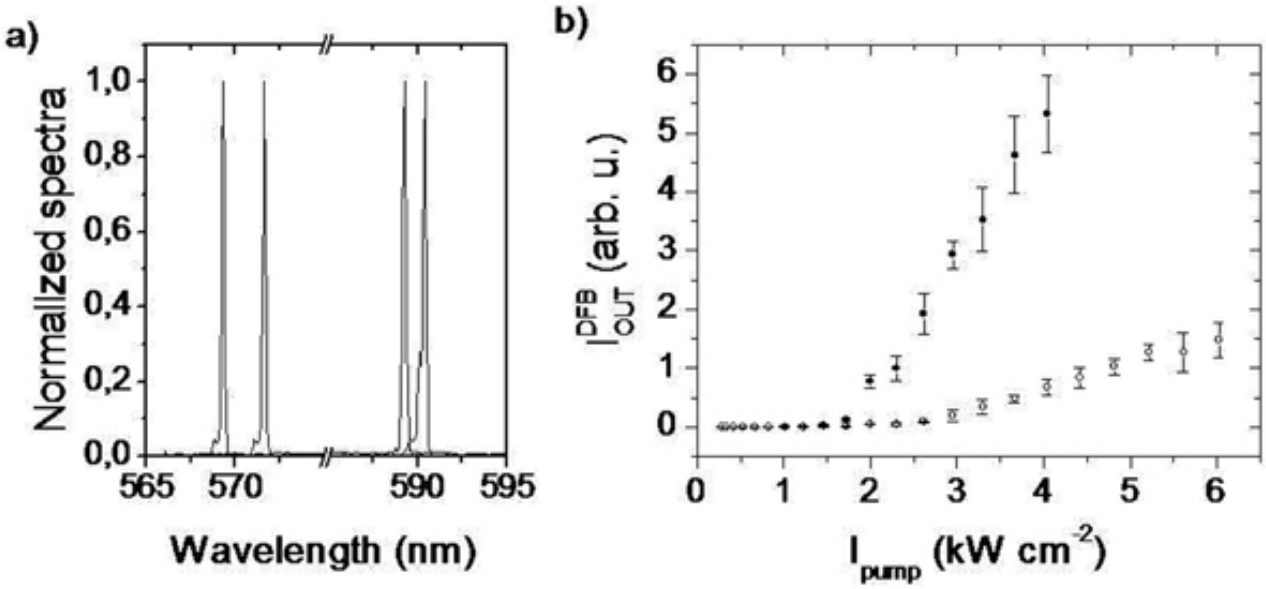
Respuesta fluorescente de colorantes 8-amino BODIPY (en disolución en acetato de etilo; excitación a 366 nm)

sidad Complutense de Madrid), Prof. I. López Arbeloa (Departamento de Química Física, Universidad del País Vasco), Prof. K. Burgess (Department of Chemistry, Texas A&M University, USA), Prof. E. Peña Cabrera (Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, México), y Prof. Xiao (State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, China).

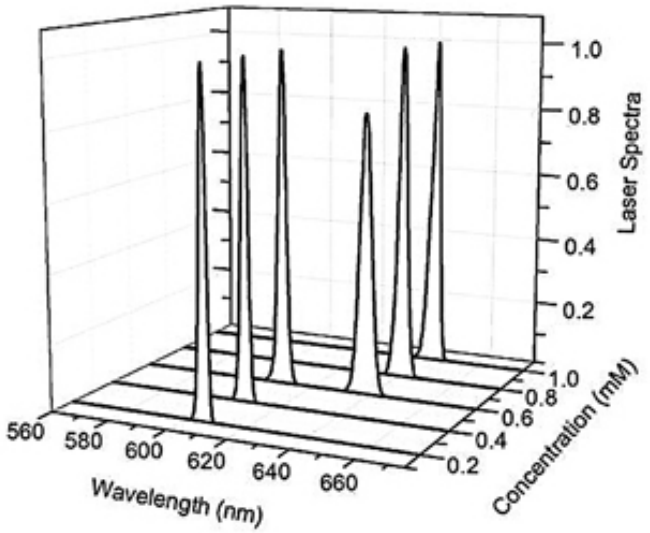
Las propiedades láser de los nuevos colorantes se evaluaron en primer lugar en disolución líquida, para ser posteriormente incorporados a diferentes medios poliméricos, híbridos y/o nanoestructurados. Así, estos nuevos materiales se evaluaron como emisores láser, tanto en matrices cilíndricas (1×1 cm) como dispuestos en láminas delgadas o en disolución coloidal de nanopartículas incorporando mezclas de colorantes. Se han demostrado consistentemente eficiencias láser más elevadas que en los correspondientes colorantes comerciales, a la vez que se mantiene una elevada fotoestabilidad. Por lo que respecta a la emisión láser "random" hemos estudiado la dependencia de sus propiedades con la fracción de empaquetamiento de las nanopartículas. Hemos analizado sistemáticamente la emisión asistida por procesos FRET en nanopartículas poliméricas dopadas con colorantes en términos de sus propiedades fotofísicas y láser y hemos utilizado la dinámica FRET para el estudio de la difusión de los colorantes en el interior de nanopartículas "core/shell".

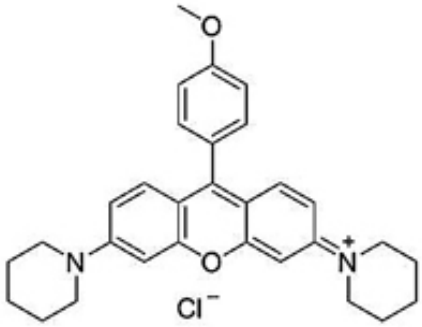
Finalmente, hemos desarrollado sistemas híbridos basados en nanopartículas de POSS etiquetadas con grupos cromofóricos de colorantes fluorescentes unidos al núcleo rígido inorgánico. Estos sistemas de nanopartículas de POSS a las que se unen covalentemente colorantes orgánicos funcionalizados han demostrado tener aplicación como biopruebas fluorescentes.



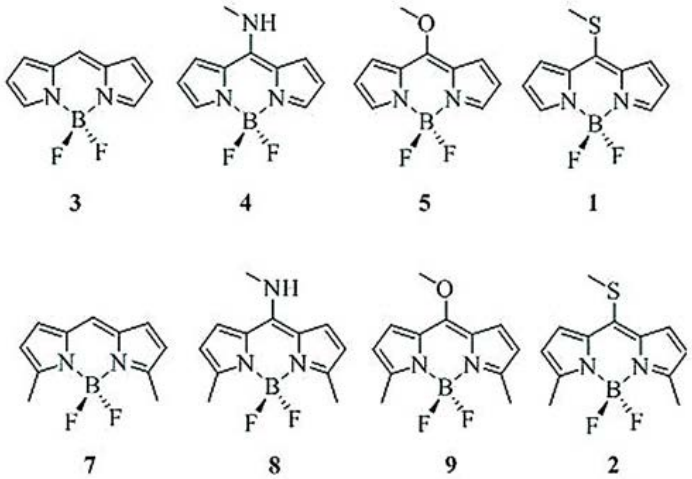


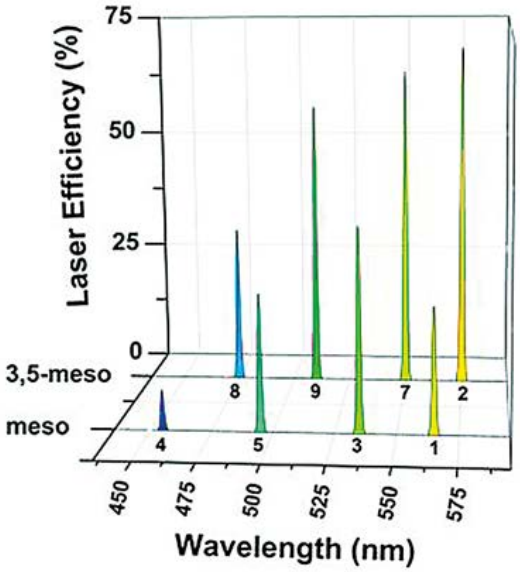
a) Emisión láser de los colorantes comerciales PM567 y PM597 (primero y tercero desde la izquierda) y sus derivados con grupos trifluoroacetoxi (a la derecha del correspondiente colorante comercial) en película delgada de PMMA estructurada para tener retroalimentación distribuida. b) Intensidad de la emisión en función de la intensidad de bombeo para PM567 (círculos vacios) y su derivado (círculos llenos).



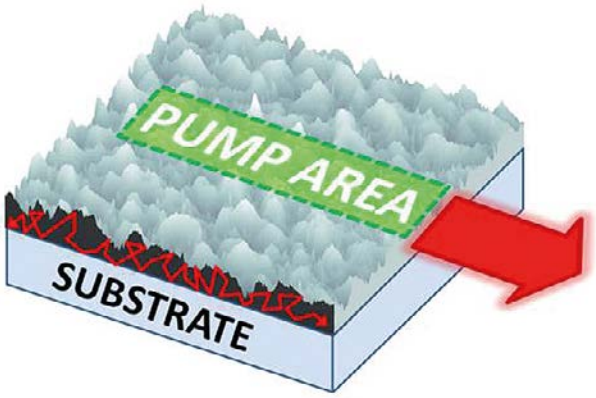


Emisión láser de una rosamina (estructura mostrada a la derecha) en disolución de etanol, en función de la concentración del colorante

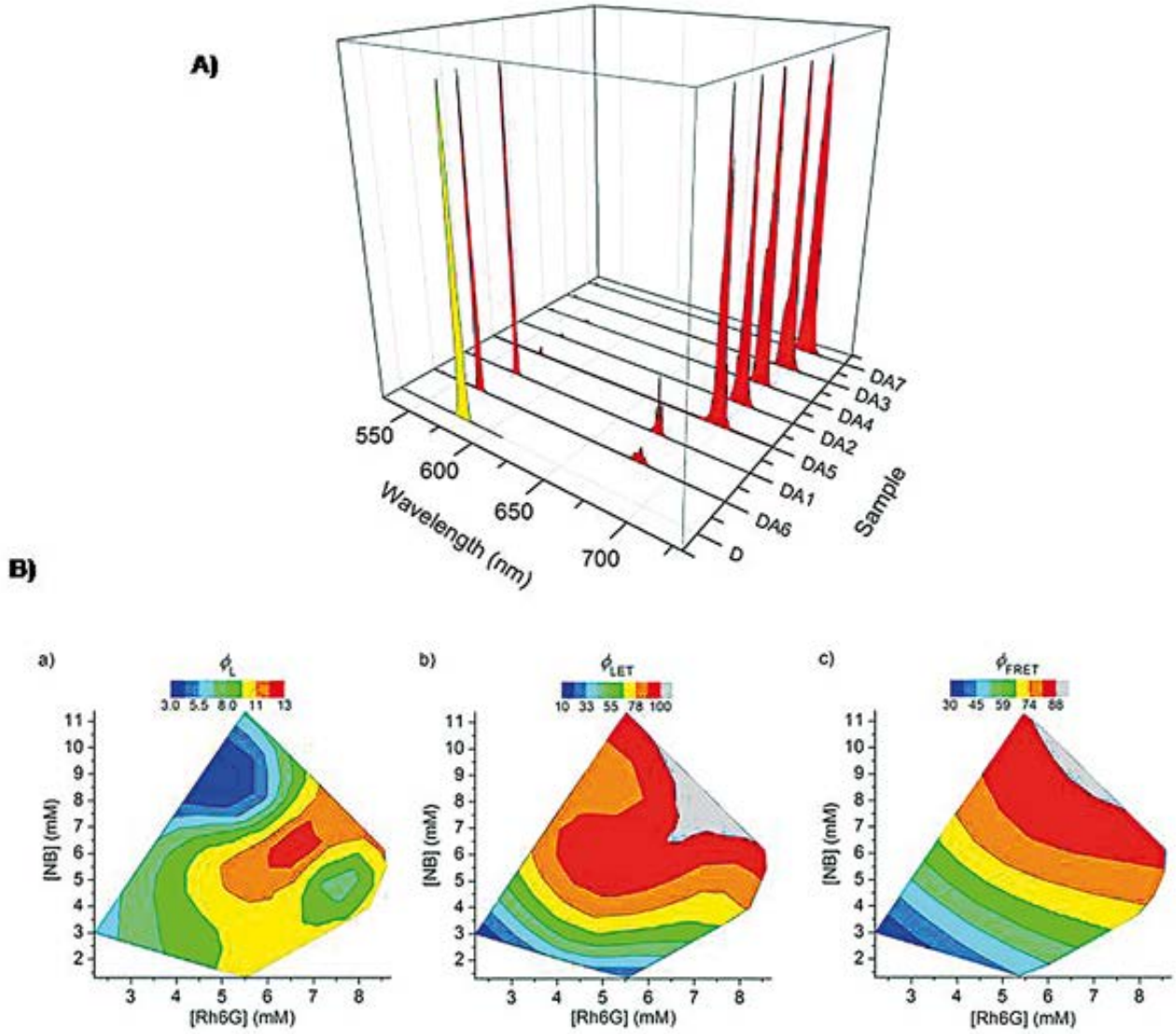




Eficiencia de la emisión láser de colorantes basados en BODIPYs con sustituyentes en *meso* y 3,5-*meso*, en disolución en acetato de etilo. Los números bajo los picos identifican al colorante correspondiente



Esquema de un láser "random" en estructura de guía de onda



A) Emisión láser normalizada de suspensiones coloidales de nanopartículas poliméricas dopadas con mezclas de los colorantes comerciales Nile blue y rodamina 6G con diferentes concentraciones relativas. El espectro láser en amarillo corresponde a la emisión de nanopartículas que contienen únicamente rodamina 6G. B) Contornos de a) eficiencia láser (f_L), b) eficiencia de la transferencia de energía bajo operación láser (f_{LET}), c) eficiencia FRET (f_{FRET}), en función de las concentraciones de donor y aceptor.

Aplicación complementaria de la radiación láser en Periodoncia y Ortodoncia

La terapia láser de baja energía (Fototerapia Láser FL), presenta un amplio abanico de posibilidades para su aplicación en el campo odontológico y concretamente en Periodoncia y Ortodoncia.

En colaboración con el Departamento de Estomatología III de la Facultad de Odontología de la UCM, se realizó un estudio con pacientes afectados de periodontitis crónica, evaluando los beneficios clínicos, anti-inflamatorios y osteoinmunológicos de la FL aplicada en dosis repetidas, en combinación con la terapia periodontal convencional de raspado y alisado radicular (RAR), frente al RAR aplicado como monoterapia. Los resultados obtenidos mostraron una mejoría clínica de la enfermedad con los dos tipos de tratamientos evaluados. La aplicación complementaria de FL causó mejora de los parámetros periodontales, inhibición de IL-1β y de TNF-α y una reducción del cociente RANKL/OPG en el fluido crevicular gingival (FCG).

En colaboración con el Departamento de Estomatología IV de la Facultad de Odontología de la UCM, se realizó un estudio con pacientes con problemas de maloclusión por apiñamiento dental severo en la arcada superior. El tratamiento implicó la extracción de los segundos premolares del maxilar y la colocación de aparatos fijos "multibrackets" y botón de Nance como anclaje para lograr la distalización de los primeros premolares. El cuadrante 1 recibió tratamiento complementario con FL en dosis repetidas. Se evaluaron las diferencias en cuanto al dolor, la velocidad del movimiento de distalización y las concentraciones de RANKL y OPG en el FCG entre el tratamiento ortodóncico y el tratamiento ortodóncico complementado con FL. Tras la aplicación de FL en dosis repetidas, se observó una disminución en la percepción del dolor, un incremento en la velocidad del movimiento de distalización y un ligero incremento de los valores de RANKL como consecuencia de una alta reasorción ósea originada por un movimiento ortodóncico rápido en las etapas tempranas.

Sonda periodontal compuesta por una punta difusora de la luz desechable que cubre una pieza de mano autoclavable acero inoxidable.

Publicaciones

Esnal, I.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Garzón, R.; Agarrabeitia, A.R.; Ortiz, M.J. (2013). Nitro and amino BODIPYs: crucial substituents to modulate their photonic behavior. ***RSC Adv.*** *3, 1547-1556.*

Cerdán, L.; Costela, A.; Enciso, E; García-Moreno, I. (2013). Random lasing in self-assembled dye-doped latex nanoparticles: packing density effects. ***Adv. Funct. Mater.*** *23, 3916-3924.*

Durán-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A.R.; Cerdán, L.; Pérez-Ojeda, M.E.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Esnal, I.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Ortiz, M.J. (2013). Carboxylates *versus* fluorines: boosting the emission properties of commercial BODIPYs in liquid and solid media. ***Adv. Funct. Mater.*** *23, 4195-4205.*

Esnal, I.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C.F.A.; Osorio-Martínez, C.A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Epelde, N.; López Arbeloa, I.; Hu, R.; Zhong Tang, B; Peña-Cabrera, E. (2013). Reaction of Amines with 8-MethylthioBODIPY. Dramatic Optical and Laser Response to Amine Substitution. ***Chem. Asian J.*** *8, 2691-2700.*

Gartzia, L.; Yu, H.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Xiao, Y. (2013). Photophysical and Laser properties of Cassettes Based on BODIPY and Rhodamine Pair. ***Chem. Asian J.*** *8, 3133-3141.*

Costela, A.; Cerdán, L.; García-Moreno, I. (2013). Solid state dye lasers with scattering feedback. ***Prog. Quantum Electron.*** *37, 348-382.*

Cerdán, L.; Martínez-Martínez, V.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Pérez-Ojeda, M.E.; López Arbeloa, I.; Wu, L.; Burgess, K. (2013). Naturally Assembled Excimers in Xanthenes as Singular and Highly Efficient Laser Dyes in Liquid and Solid Media. ***Adv. Opt. Mat.*** *1, 984-990.*

Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Gómez-Durán, C.F.A.; Urías-Benavides, A.; Betancourt-Mendiola, M.L.; López Arbeloa, I.; Bañuelos, J.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. (2013). Blue-to-orange wavelength tunable laser emission from BODIPYs tailored combining meso-substitutions and push-pull effects. ***ChemPhysChem****. 14, 4134-4142.*

Pérez-Ojeda, M.E.; Trastoy, B.; Rol, A.; Chiara, M.D.; García-Moreno, I.; Chiara, J.L. (2013). Controlled Click-Assembly of Well. Defined Hetero-Bifunctional Cubic Silsesquioxanes and Their Applications in Targeted Bioimaging. ***Chem. Eur. J.*** *19, 6630-6640.*

Calderín, S.; García-Núñez, J.A.; Gómez, C. (2013). Short-term clinical and osteoimmunological effects of scaling and root planing complemented by simple or repeated Laser Phototherapy in chronic periodontitis. ***Lasers Med. Sci.*** *28(1), 157-166.*

Benito, M.; Martín, V.; Blanco, M.D.; Teijón, J.M.; Gómez, C. (2013). Cooperative effect of 5-aminolevulinic acid and gold nanoparticles for photodynamic therapy of cancer. ***J. Pharm. Sci.*** *102(8), 2760-2769.*

Cerdán, L.; Gartzia-Rivero, L.; Enciso, E.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Costela, A.; García-Moreno, I. (2014). Focusing on charge-surface effects to enhance the laser properties of dye-doped nanoparticles. ***Laser Phys. Lett.*** *11, 015901 (6 pages).*

Durán-Sampedro, G.; Esnal, I.; Agarrabeitia, A.R.; Bañuelos, J.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; López Arbeloa, I.; Ortiz, M.J. (2014). First highly efficient and photostable E- and C-BODIPYs as dye lasers in liquid phase, thin films and solid state rods. ***Chem Eur. J.*** *20, 2646-2653.*

Cerdán, L.; Gartzia-Rivero, L.; Enciso, E.; López Arbeloa, I.; Costela, A.; García-Moreno, I. (2014). A FRET analysis of free dye diffusion in core/shell polymer nanoparticles. ***RCS Adv.*** *4, 22115- 22122.*

Gartzia-Rivero, L.; Cerdán, L.; Bañuelos, J.; Enciso, E.; López Arbeloa, I.; Costela, A.; García-Moreno, I. (2014). Förster Resonance Energy Transfer and Laser Efficiency in Colloidal Suspensions of Dye-Doped Nanoparticles: Concentration Effects. ***J. Phys. Chem. C*** *118, 13107-13117.*

Martínez-González, M.R.; Urías-Benavides, A.; Alvarado-Martínez, E.; Cristobal-Lopez, J.; Gómez, A.M.; del Rio, M.; García, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. (2014). Convenient Access to Carbohydrate-BODIPY Hybrids by Two Complementary Methods Involving One-Pot Assembly of "Clickable" BODIPY Dyes. ***Eur. J. Org. Chem.*** *5659-5663.*

Domínguez, A.; Gómez, C.; Palma, J.C. (2014). Efecto de la radiación láser de baja energía en la velocidad del movimiento dentario y en los niveles de RANKL y OPG en pacientes con tratamiento ortodóncico. ***Ortod. Esp.*** *52(2), 9-20.*

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: coordinados

Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN)

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Angel Costela González	Nuevos sistemas fotónicos basados en materiales fotosensibilizados y nanoestructurados para dispositivos avanzados. Diseño, síntesis y caracterización	MAT2010-20646-C04

Proyectos internacionales: coordinados

European Commission Framework Programmes

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
M.H. Delville, Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux, Université Bordeaux, Francia	Rational design of hybrid organic-inorganic interfaces: the next step towards advanced functional materials	COST Action MP1202

Grupo de Mecánica Estadística y Materia Condensada

Científicos en Plantilla

Noé García Almarza
(Científico Titular) ReID ORCID

Eva González Noya (Científico Titular) ReID

Enrique Lomba García
(Profesor de Investigación)
ReID ORCID SCOPUS

Claudio Martín Álvarez
(Científico Titular. Hasta 24/10/2013)

Científicos contratados

Carl McBride (01/05/2013 - 01/10/2013)

Personal en formación

Cecilia Bores Quijano

Alberto Gallardo Sanz

Vicente Sánchez Gil

Resumen

La investigación realizada por el grupo se centra en la aplicación de herramientas mecano-estadísticas, teoría de la materia condensada y métodos de simulación para el estudio de problemas de interés químicofísico, fundamentalmente ligados a los fenómenos de cambios de fase, tanto en sistemas confinados como no confinados, así como procesos de adsorción en materiales porosos nanoestructurados, incluyendo en este último caso la caracterización estructural de nuevos materiales a nivel atómico. Las contribuciones realizadas se engloban en tres líneas complementarias: metodología, sistemas de interés fundamental, sistemas de interés experimental.

Objetivos Estratégicos

- Desarrollo de nuevas metodologías para el estudio de transiciones de fase.
- Estudio de transiciones de fase en fluidos complejos (agua, cristales líquidos, líquidos anómalos).
- Estudio de fenómenos de autoensamblaje en modelos simples.
- Modelización de procesos de adsorción en medios porosos desordenados (carbones y arcillas con pilares) y ordenados (zeolitas).

Resultados

Sistemas con interacciones competitivas

Se estudiaron mediante procedimientos teóricos y de simulación los equilibrios de fase de un modelo reticular con interacciones competitivas: atractivas a corto alcance y repulsivas a medio alcance. Este tipo de interacción origina la formación de distintas mesofases (patrones) a baja temperatura: agregados, lamelas, etc… La aplicación de técnicas de simulación de tipo Monte Carlo permitió obtener por primera vez el diagrama de fases completo para un modelo de estas características. Estos sistemas fueron también estudiados en condiciones de confinamiento en medios porosos en colaboración con el Prof. Gerhard Kahl (TUW), proporcionando una descripción teórica explicita basada en ecuaciones integrales.

Equilibrios de fases en medios confinados

Utilizando métodos de simulación de Monte Carlo se determinó el diagrama de fases de un modelo simplificado de partículas con interacciones fuertemente anisótropas (modelo de Lebwhol-Lasher) en condiciones de confinamiento. Se estudiaron los efectos del grado de confinamiento y de la baja dimensionalidad en el tránsito entre las condiciones de baja temperatura (en las que se presenta un transición líquido-vapor típica) y las condiciones de alta temperatura, en las que la transición es análoga a las transiciones isótropo-nemático de los cristales líquidos.

Sistemas autoensamblables y microheterogéneos

Otra de las principales líneas de investigación del grupo se centra en el estudio mediante simulación de procesos de auto-ensamblado de partículas coloidales anisótropas. El objetivo en este caso es entender y predecir cuales son las estructuras cristalinas más estables que emergen dependiendo de la geometría de las partículas. Este es un tema muy relevante en el emergente campo de la ingeniería mediante auto-ensamblado que propone construir nuevos materiales mediante el diseño de sus partículas constituyentes. Utilizando métodos de optimización de estructuras cristalinas en conjunción con cálculos de energías libres, nosotros, en colaboración con el grupo de G. Kahl (TUW), nos hemos centrado en el estudio de partículas con superficies cargadas heterogéneamente, de forma que la interacción entre las partículas puede ser atractiva o repulsiva según su orientación mutua. Nuestros resultados mostraron que este tipo de partículas estabiliza múltiples fases cristalinas, incluyendo una inusual fase laminar con interesantes propiedades mecánicas y ópticas. Conjuntamente con el grupo de M.M. Telo da Gama, mediante simulación y teoría se estudió el equilibrio de fases de la versión reticular del denominado "modelo de Lisboa" para partículas coloidales con sitios activos. Estos sistemas presentan diagramas de fases con topologías exóticas: equilibrios líquido-vapor con dos temperaturas críticas, fases líquidas con densidades típicas de gas diluido, etc. Se inició en colaboración con el grupo de Marcia Barbosa (UFRGS), Aurélien Perera (UPMC) y Diego Salgado (U. Vigo) es estudio de singularidades y microheterogeneidades en mezclas de alcoholes/agua. Así mismo, en colaboración con el Lev Sarkisov (U. Edinburgh), hemos iniciado el estudio de líquidos iónicos confinados en carbonos nanoestructurados.

Adsorción en medios desordenados

En 2014 publicamos un extenso artículo (Gallardo et al., 2014) en el que recopilamos nuestro trabajo experimental -en colaboración con J.M. Guil (IQFR), J.Pires (U. Lisboa) y C. Cabrillo (IEM)- y de simulación aplicado la adsorción de moléculas de prueba en arcillas con pilares intercalados. El uso de la simulación permitió interpretar diversos resultados aparentemente anómalos encontrados en los experimentos de adsorción. La parte central de este trabajo formó parte de la tesis doctoral de Alberto Gallardo Sanz (doctorado en febrero de 2015). Así mismo, en colaboración con el J.M. Guil, se han realizado experimentos de adsorción de gases nobles, compuestos aromáticos y metano en la zeolita ZSM11. Estos experimentos mostraron que las isotermas de adsorción de diversos compuestos aromáticos (benceno, tolueno) y algunos gases simples (como el argón) presentan un salto en las curvas volumétricas y calorimétricas de adsorción, típicamente a medio llenado. Para intentar comprender el origen de dicho salto desde un punto de vista microscópico hemos medido experimentalmente el patrón de difracción para el tolueno (difracción de rayos-x, medidas realizadas en ALBA) y el argón (difracción de neutrones en ISIS). Análisis de patrones de

difracción con el método Reverse Monte Carlo, así como simulaciones Monte Carlo de la isoterma de adsorción sugieren que la flexibilidad de la zeolita tiene un papel muy relevante en los procesos de adsorción. Según esto el salto en las isotermas de adsorción se debería a un reordenamiento del adsorbato posibilitado por a la flexibilidad de la zeolita.

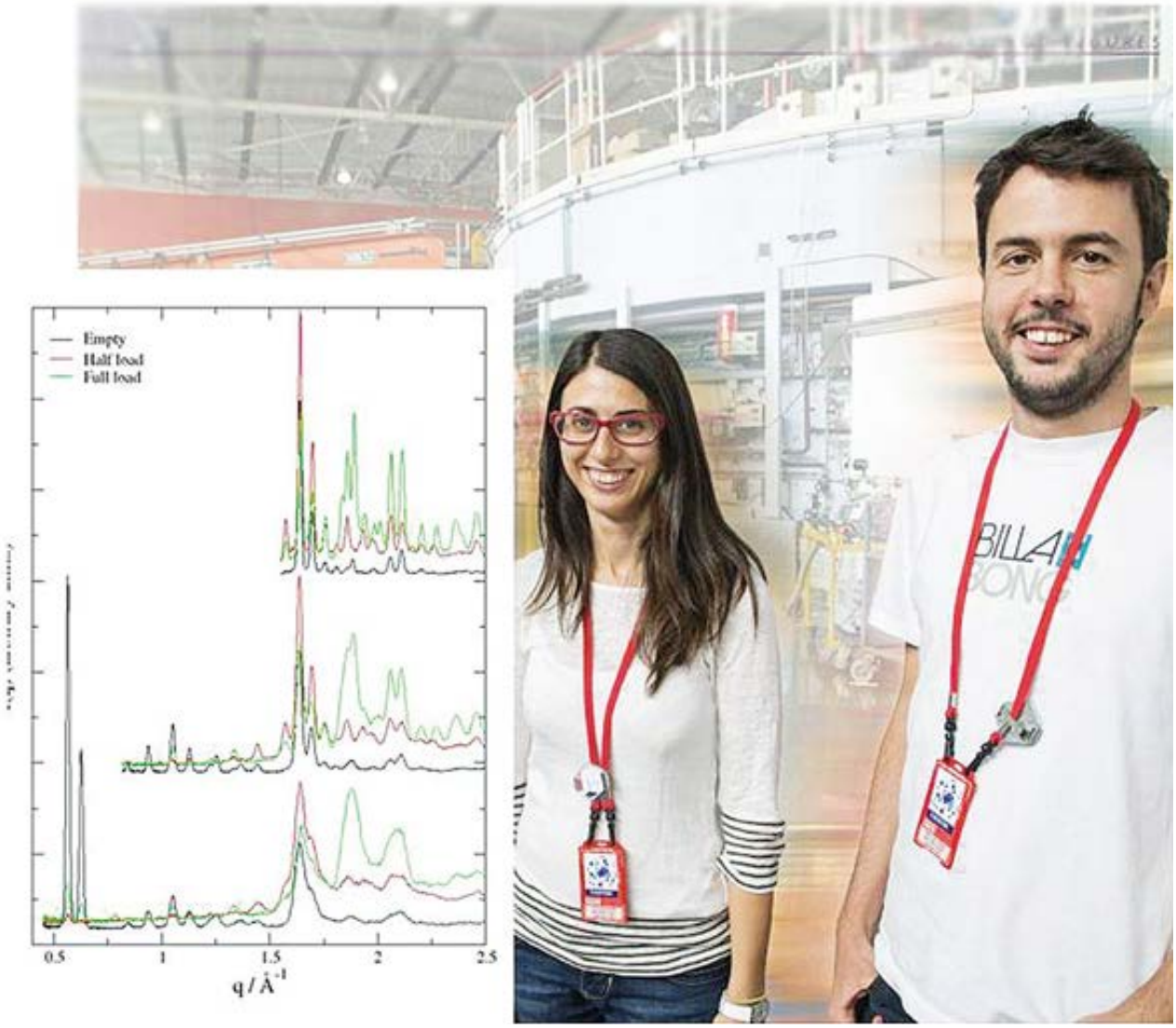


Figura 1. Experimentos de difracción de neutrones de adsorción de Ar y metano en ZSM11 realizados en ISIS.

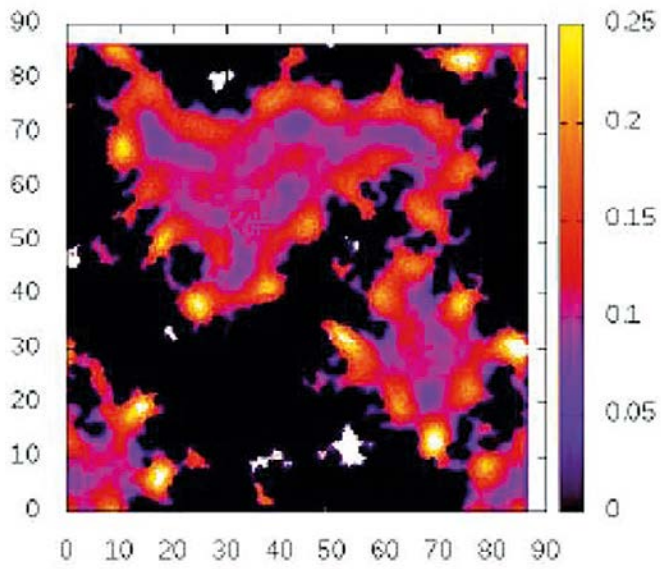


Figura 2. Mapa de densidad mostrando la formación de agregados en un sistema con competición de interacciones interacciones en un vidrio poroso.

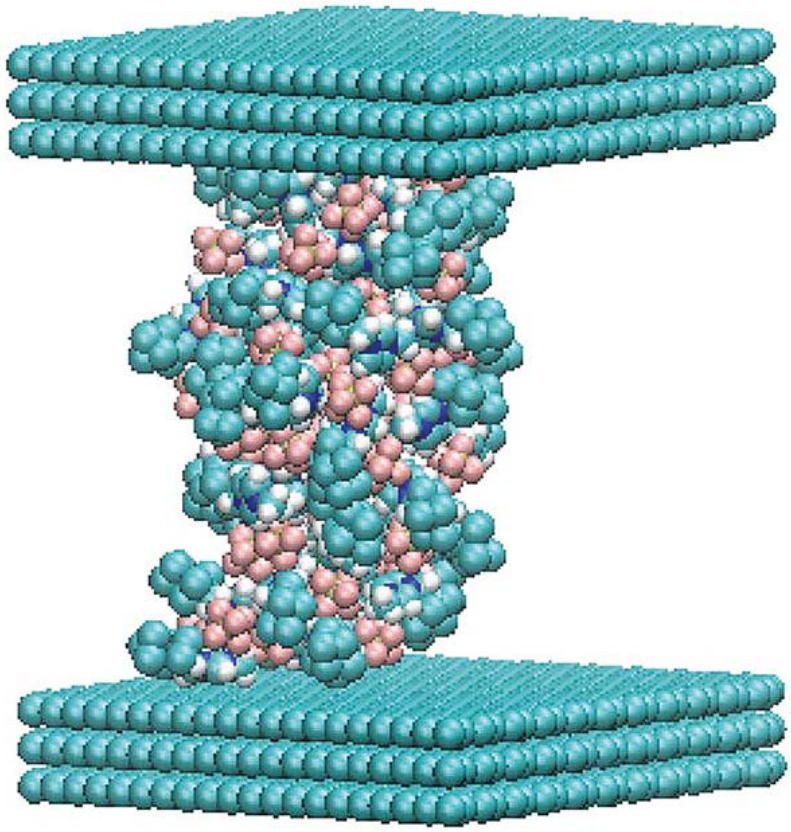


Figura 3. Formación de agregados de cationes de [1-butyl, 3-metyl imidazolio]+ y aniones de [PF6]- dentro de un material carbonoso con estructura grafítica.

Publicaciones

Aragones, J. L.; Noya, E. G.; Valeriani, C.; Vega, C. (2013). Free energy calculations for molecular solids using GROMACS. ***J. Chem. Phys***. *139*, *034104*.

Ashton, D.J.; Sánchez-Gil, V.; Wilding, N.B. (2013). Monte Carlo methods for estimating depletion potentials in highly size-asymmetrical hard sphere mixtures. ***J. Chem. Phys***. *139*, *144102.*

McBride, C.; Noya, E.G.; Vega, C. (2013). A computer program to evaluate the NVM propagator for rigid asymmetric tops for use in path integral simulations of rigid bodies. ***Comp. Phys. Comm***. *184*, *885-890.*

Pokalski, J.; Ciach, A.; Almarza, N.G. (2013). Periodic ordering of clusters in a one-dimensional lattice model. ***J. Chem. Phys.*** *138*, *144903.*

Lomba, E. (2014). Simple water-like lattice models in one dimension. ***Trans. R. Norw. Soc. Sci. Lett***. *3*, *63-74.*

Almarza, N.G.; Pokalski, J.; Ciach, A. (2014). Periodic ordering of clusters and stripes in a two-dimensional lattice model. II. Results of Monte Carlo simulation. ***J. Chem. Phys***. *140*, *164708.*

Gallardo, A.; Guil, J.M.; Lomba, E.; Almarza, N.G.; Khatib, S.J.; Cabrillo, C.; Sanz, A.; Pires, J. (2014). Adsorption of probe molecules in pillared interlayered clays: Experiment and computer simulation. ***J. Chem. Phys.*** *140, 224701.*

Lomba, E.; Bores, C.; Kahl, G. (2014). Explicit spatial description of fluid inclusions in porous matrices in terms of an inhomogeneous integral equation. ***J. Chem. Phys.*** *141, 164704*.

Lomba, E.; Høye, J.S. (2014). Critical region of D-dimensional spins: extension and analysis of the hierarchical reference theory. ***Mol. Phys***. *112, 2892–2905.*

Gonzalez, M.A.; Sanz, E.; McBride, C.; Abascal, J.L.F.; Vega, C.; Valeriani, C. (2014). Nucleation free-energy barriers with Hybrid Monte-Carlo/Umbrella Sampling. ***Phys. Chem. Chem. Phys.*** *16, 24913.*

Mompeán, M.; González, C.; Lomba, E.; Laurents, D.V. (2014). Combining Classical MD and QM Calculations to Elucidate Complex System Nucleation: A Twisted, Three Stranded, Parallel β-sheet Seeds Amyloid Fibril Conception. ***J. Phys. Chem. B.*** *118, 7312.*

Pokalski, J.; Ciach, A.; Almarza, N.G. (2014). Periodic ordering of clusters and stripes in a two-dimensional lattice model. I. Ground state, mean-field phase diagram and structure of the disordered phases. ***J. Chem. Phys***. *140, 114701.*

Sánchez-Gil, V.; Noya, E.G.; Lomba, E. (2014). Reverse Monte Carlo modeling in confined systems. ***J. Chem. Phys***. *140*, *024504.*

Tavares, J.M.; Almarza, N.G.; da Gama, M.M.T. (2014). Three-dimensional patchy lattice model: Ring formation and phase. ***J. Chem. Phys***. *140*, *044905*.

Almarza, N.; Martín, C.C.; Lomba, E. (2014). Phase behaviour of the confined lattice gas Lebwohl-Lasher model. ***Condens. Matter Phys. (Ukraine).*** *16*, *43602*.

FINANCIACIÓN COMPETITIVA

Proyectos nacionales: individuales

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Noé García Almarza	Teoría y Simulación de Sistemas Complejos	FIS2013-47350-C5-4-R
Enrique Lomba Garcia	Procesos físicos en condiciones de confinamiento. adsorción, autoensamblaje y transiciones de fase en medios porosos	FIS2010-15502

Proyectos nacionales: coordinados

Comunidad de Madrid

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Enrique Lomba Garcia	Modelización y simulación de sistemas complejos: MODELICO-CM.	S2009ESP-1691

Proyectos internacionales: coordinados

CSIC/CNPQ

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Enrique Lomba García	Comportamiento anómalo y estructuras emergentes en sistemas autoensamblables: del agua a los sistemas coloidales	2011BR0046

Grupo de Análisis de Superficies y Espectroscopía Mössbauer

Científicos en Plantilla

José Francisco Marco Sanz
(Investigador Científico) ReID ORCID

Juan de la Figuera Bayón
(Científico Titular) ReID ORCID SCOPUS

Científicos contratados

Raquel Gargallo
(Contrato desde 01/03/2014)

Personal en formación

Matteo Monti (Hasta 01/09/2014)

Laura Martín García (Desde 01/01/2014)

Técnicos

Carlos Alonso González

Resumen

La actividad científica de este grupo de investigación se centra en el estudio y caracterización de procesos superficiales de naturaleza muy diversa mediante la utilización de técnicas de microscopía y espectroscopía en ultraalto vacío (incluidas técnicas de nanoespectroscopía basadas en radiación sincrotrón). En particular y en el periodo considerado nuestro interés se ha dirigido al estudio del crecimiento de películas delgadas de óxidos sobre diferentes substratos y al estudio de su magnetismo superficial e interfacial. La caracterización química, estructural y magnética de óxidos de metales de transición con diferentes estructuras (espinela, perovskita…) y de interés en el campo de conversión y almacenamiento de energía es otra línea de investigación importante de este grupo. Un aspecto destacable de nuestra actividad es la construcción de instrumentación para análisis de superficies. Destacamos que el grupo es uno de los contados grupos que disponen de espectroscopía Mössbauer en sus diversas variantes (transmisión, integral conversion electron Mössbauer spectroscopy, y integral low energy electron Mössbauer spectroscopy), y es el grupo de referencia en España en microscopía de electrones de baja energía (LEEM), mediante colaboraciones con los grupos de Lucía Aballe (sincrotrón Alba, Barcelona), Kevin F. McCarty (Sandia National Laboratories, EE.UU.) y Andreas K. Schmid (Berkeley National Laboratory, EE.UU.).

Objetivos Estratégicos

- Comprensión del modo y dinámica de crecimiento de películas delgadas (unas pocas atómicas) de óxidos sobre substratos metálicos y substratos de óxidos. Determinación de las propiedades estructurales y magnéticas de dichas películas.
- Modificación de las propiedades magnéticas de películas delgadas de óxidos por medio de la variación de sus parámetros de crecimiento. Eventualmente, diseño de dispositivos y sensores basados en la modificación de estas propiedades.
- Determinación de la influencia que la estequiometria y el método de preparación ejercen sobre la distribución catiónica y propiedades magnéticas de óxidos complejos de metales de transición.
- Construcción e implementación de instrumentación para análisis de superficies.

Resultados

Control del crecimiento de películas delgadas y heteroestructuras de alta calidad

Se ha trabajado en determinar las condiciones para crecer láminas delgadas y ultradelgadas de alta calidad de diversos óxidos. Para ello se han combinado técnicas de crecimiento muy diversas.

Epitaxia de haces moleculares (MBE-O_2) y oxidación de películas metálicas (MBE+ O_2)

Los experimentos de crecimiento de MBE se han realizado tanto en el sistema de XPS/STM/LEED del grupo en Madrid, como en microscopios LEEM. En el primer caso se ha montado una campana de preparación auxiliar en la que se han crecido óxidos de hierro sobre Ru por depósito de Fe en atmósfera de oxígeno (MBE reactivo) y por depósito de Fe seguido de un paso de oxidación de la película metálica. En el segundo, se han crecido óxidos mixtos de Co y Fe sobre Ru(0001) determinándose que en los estadios iniciales crecen una o dos capas de monóxido mixto de Fe-Co, y en etapas posteriores aparecen islas tridimensionales de fase espinela.

Evaporación con cañón de electrones (evapE)

En colaboración con la Dra. P. Prieto del Departamento de Física Aplicada de la UAM, y dentro del proyecto de investigación vigente, se han crecido películas delgadas de óxido de hierro por evaporación de Fe en atmósfera reactiva, variando la presión parcial de O_2, la temperatura del sustrato (300-400ºC) y la velocidad de crecimiento. Se han obtenido películas de Fe_3O_4 no estequiométrica sobre sustratos de vidrio y sobre MgO que muestran anisotropía magnética biaxial. Se ha probado que la asistencia con iones durante el crecimiento produce la amorfización de las películas.

Sputtering reactivo con haz de iones (sputt- O_2)

También en colaboración con el grupo de P. Prieto se han crecido y caracterizado películas delgadas de óxidos de hierro por sputtering a partir de un blanco de Fe. Asimismo se ha realizado el crecimiento de películas con la asistencia de un segundo haz de iones de energía y contenido de O_2^+ variables. Se han utilizado tres tipos de sustrato: MgO, vidrio y Si, y temperaturas >300ºC. Se han optimizado las condiciones de crecimiento para obtener películas con anisotropía magnética biaxial sobre sustratos de MgO, característica de un crecimiento epitaxial. Aparte de óxidos de hierro se ha intentado, además, el crecimiento de películas de ferrita de cobalto llevándose a cabo un estudio comparativo de la utilización de un blanco metálico de $CoFe_2$ y un blanco aislante de $CoFe_2O_4$. Hemos descubierto que la utilización de una capa "buffer" de TiN optimiza el crecimiento cristalino sobre Si, lo que posibilita la integracion de magnetita en dispositivos basados en Si. Hemos comenzado el crecimiento de láminas delgadas de $BiFeO_3$ y de bicapas óxido/metal ($CoFe_2O_4$/$CoFe_2$) y óxido/óxido ($CoFe_2O_4$/Fe_3O_4) sobre sustratos de silicio.

Crecimiento por laser pulsado (PLD)

En colaboración con el grupo de M. Castillejo del IQFR se ha puesto a funcionar una cámara de crecimiento por PLD conectada directamente con el sistema de caracterización de superficies del grupo. Se han crecido capas de hasta 20 nm de FeO monocristalino de baja concentración de vacantes, a diferencia de la forma de volumen.

Sol-gel (SLG)

En colaboración con el grupo de Ciencia de Superficies de la UCM se han sintetizado y caracterizado nanopartículas de óxidos de Fe embebidas en una lámina delgada de sílice crecida sobre un substrato de Si. Se ha obtenido evidencia experimental de la síntesis de hematita (α-Fe_2O_3), maghemita (γ-Fe_2O_3), β-Fe_2O_3 y magnetita (Fe_3O_4). La fase β es un raro polimorfo de Fe^{+3}, y es la primera vez que se sintetiza por sol-gel y que se identifica su espectro Raman. Se está trabajando en la optimización de las condiciones para favorecer la síntesis monofásica, intentando crecer láminas más delgadas y homogéneas que las actuales. De modo remarcable, queremos hacer constar que se ha optimizado el proceso de síntesis de partículas de e-Fe_2O_3, fase metastable en volumen, en una matriz de sílice sobre substratos de Si, obteniendo muestras con una baja concentración de otras fases. Las partículas son de tamaño tanto nano- como (de forma inusual para esta fase) micro-métrico permitiendo por tanto su caracterización detallada por espectroscopía Raman.

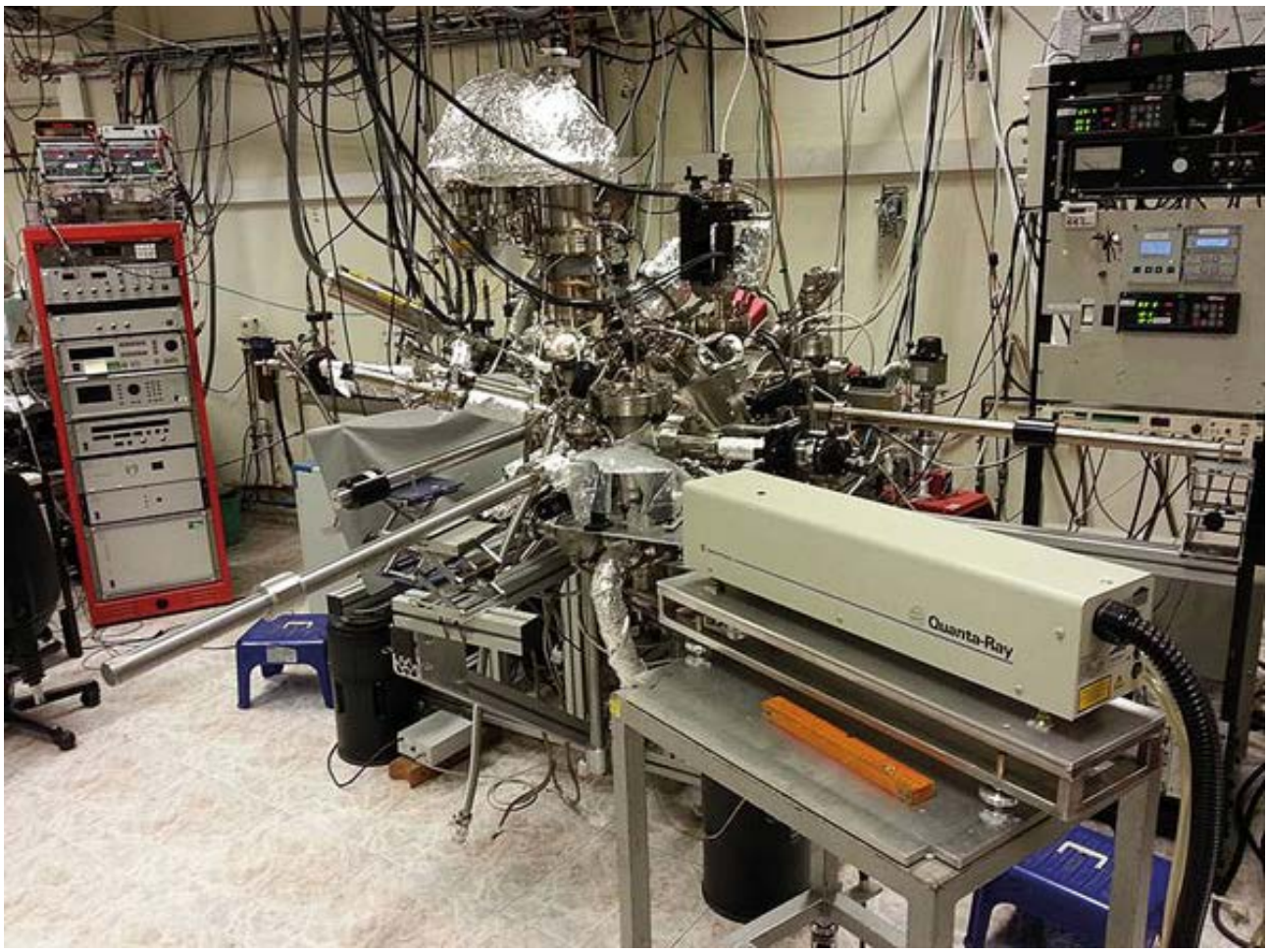


Figura 1.- Imagen del sistema de análisis de superficies con la nueva cámara de preparación de muestras por PLD.

Propiedades estructurales, electrónicas y magnéticas de superficies de óxidos tanto en láminas delgadas como en cristales volúmicos. Efectos de espesor y superficie

Una parte importante de la actividad ha ido encaminada a identificar las fases de óxidos de Fe obtenidas mediante las técnicas descritas en el apartado anterior, así como a estudiar el comportamiento de superficies de magnetita. La espectroscopía Mössbauer ha sido aplicada a películas fabricadas por todos los métodos y también a óxidos complejos de la familia de las perovskitas (este trabajo en colaboración con el Departamento de Química de la Universidad de Birmingham, Reino Unido)

Las películas de óxidos de Fe (y de hierro-cobalto) crecidas por MBE-O_2 y MBE+O_2 se han estudiado específicamente por STM, XPS, LEED, LEEM, PEEM y XMCD, lo que ha permitido identificar que corresponden a una capa de FeO ($Fe_{x-}Co_{1-x}O$) e islas de Fe_3O_4 ($Fe_{3-x}Co_xO_4$). Mediante LEEM se ha investigado la influencia del flujo de Fe y de oxígeno en los óxidos crecidos por MBE-O_2, encontrándose una fuerte dependencia de la composición relativa y la morfología de FeO/Fe_3O_4. En el primer caso de los óxidos mixtos de hierro y cobalto, se ha detectado el dicroismo circular de origen magnético en el oxigeno, y se ha medido el momento magnético de spin y orbital tanto del Fe como del Co. Está en curso su estudio combinando MFM ex-situ y XMCD-PEEM in-situ, en las mismas islas micrométricas. Asímismo, se están caracterizando láminas delgadas de $CoFe_2O_4$ sobre TiN/Si(100), y determinando su grado de cristalinidad median-

te channeling en RBS. Estas laminas muestran un campo coercitivo sorprendentemente alto, >6KOe.

La caracterización de las películas de magnetita crecidas por evapE se ha llevado a cabo por MOKE y XRD, medidas de reflectancia y transmitancia, resistividad y, en algunas muestras, coeficiente Seebeck. Se ha observado una correlación entre el parámetro de red, campo coercitivo y el coeficiente Seebeck en evapE/vidrio y una conductividad tipo n. La caracterización de las películas crecidas por sputt- O_2 se ha llevado a cabo por MOKE, XRD, y medidas de resistividad. Se ha correlacionado el bajo contenido de O_2 en el haz de asistencia con la existencia de tensiones en las películas de magnetita. Las muestras SIG/vidrio se han caracterizado por XRD, espectroscopía-microscopía Raman, AFM y medidas magnéticas -Mössbauer, SQUID y VSM.

Se ha prestado especial atención al estudio de la anisotropía magnética de Fe_3O_4, comparando muestras monocristalinas con las películas delgadas crecidas. Las películas presentan propiedades usualmente asignadas a la presencia de fronteras de antifase, y una simetría biaxial en los ejes fáciles de imanación dentro del plano de la película, determinados mediante MOKE y, en algunos casos, SPLEEM y FMR, presentando direcciones que no coinciden con las de volumen ni con las reportadas más frecuentemente en películas por otros grupos. Además las muestras policristalinas crecidas por sputt- O_2 sobre silicio no presentan anisotropía, mientras que las crecidas sobre vidrio muestran anisotropía magnética uniaxial en el plano. Actualmente se está estudiando el origen de estas discrepancias, con el fin de controlar la anisotropía magnética en aplicaciones. Dentro de las posibilidades de control, y dado el papel determinante de las fronteras de antifase en las propiedades magnéticas de películas de espinelas de hierro o hierro-cobalto, se esta utilizando la combinación de crecimiento por MBE-O_2 con observación directa del frente de crecimiento por LEEM, como se ha descrito para magnetita y oxidos mixtos de hierro y cobalto. Esta aproximación permite obtener islas de gran perfección y que carecen de fronteras de antifase al provenir de un único centro de nucleación.

Como referencia, y también por su interés intrínseco, se ha caracterizado la superficie de cristales volúmicos de magnetita, con especial énfasis en la superficie (100). Así se ha observado el efecto de la transición metal-aislante (transición de Verwey) de la magnetita en esa superficie, y se ha descubierto una transición orden-desorden superficial a alta temperatura. La exposición a oxigeno da lugar a una evolución de la superficie que localmente crece debido a la oxidación a hematita en regiones macroscópicamente separadas entre si, resultado que tiene implicaciones en el uso de la magnetita como catalizador. También se han medido tanto el momento magnético en superficie como el micromagnetismo mediante XMCD-PEEM y SPLEEM, respectivamente. En el primer caso se observa una disminución del momento de espín, explicado en términos de la reconstrucción de la superficie, y que ha dado lugar a la primera publicación de la estación LEEM/PEEM del sincrotrón Alba. El descubrimiento de una sorprendente evolución con la temperatura de los dominios magnéticos en esta superficie ha sido tentativamente explicada con los fuertes cambios en la anisotropía magnetocristalina.

Publicaciones

de la Figuera J.; McCarty K.F. (2013). Low-energy electron microscopy, in Surface Science Techniques, Eds. G. Bracco and B. Holst, Springer ***Series in Surface Sciences***, *51, 531.*

de la Figuera J.; Vergara L.; N'Diaye, A.T; Quesada A.; Schmid, A. K. (2013). Micromagnetism in (001) magnetite by spin-polarized low-energy electron microscopy. ***Ultramicroscopy*** *130, 77-81.*

Gautier, J.L.; Monrás, J.P.; Osorio-Román, I.O.; Vásquez, C.C.; Bravo, D.; Herranz, T.; Marco, J.F.; Pérez-Donoso, J.M. (2013). Surface characterization of GSH-CdTe quantum dots. ***Mat. Chem. Phys.*** *140, 113-118.*

Alcázar, G.A.P.; Zamora, L.E.; Tabares, J.A.; Piamba, J.F.; González, J.M.; Grenèche, J.M.; Martínez, A.; Romero J.J.; Marco, J.F. (2013). Evidence of magnetic dipolar interaction in micrometric powders of the $Fe_{50}Mn_{10}Al_{40}$ system: melted alloys. ***J. Magn. Magn. Mater.*** *327, 137-145.*

Whitaker, M.J.; Marco, J.F.; Berry, F.J.; Taith, C.; Blackburn, E.; Greaves, C. (2013). Structural and magnetic characterisation of the pryrochlores $Bi_{2-x}Fe_x(FeSb)O_7$, (x=0.1, 0.2, 0.3), Nd1.8Fe0.2(FeSb)O7 and $Pr_2(FeSb)O_7$. ***J. Solid State Chem.*** *198, 316-322.*

Prieto, P.; de la Figuera, J; Sanz, J.M.; Marco, J.F. (2013). Effects of low energy ion bombardment on the formation of cubic iron mononitride thin films. ***Thin Solid Films*** *539, 35-40.*

Oujja, M.; Sanz, M.; Rebollar, E.; Marco, J.F.; Castillejo, M.; Domingo, C.; Pouli, P.; Kogou, S.; Fotakis, C. (2013). Wavelength and pulse duration effect on laser induced changes on raw pigments used in paintings. ***Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spec***. *102, 7-14.*

Gurushinge, N.N.M.; de la Figuera, J.; Marco, J.F.; Thomas, M.F; Berry, F.J.; Greaves, C. (2013). Synthesis and characterisation of the Ruddlesden-Popper phases $Ln_2Sr(Ba)Fe_2O_7$ (Ln=La, Nd, Eu). ***Mater. Res. Bull.*** *48, 3537-3544.*

Sanz, M.; Oujja, M.; Rebollar, E.; Marco, J.F.; de la Figuera, J.; Monti, M.; Bollero, A.; Camarero, J.; Pedrosa, F.J.; García-Hernández, M.; Castillejo, M. (2013). Stoichiometric magnetite grown by infrared nanosecond pulsed laser deposition. ***Appl. Surf. Sci.*** *282, 642-651.*

Palacio, I.; Monti, M.; Marco, J.F.; McCarty K.F.; de la Figuera, J. (2013). Initial stages of FeO growth on Ru (0001). ***J. Phys.: Condens. Matter*** *25, 484001.*

Marco, J.F.; Gancedo, J.R.; Monti, M.; de la Figuera, J. (2013). Mössbauer spectroscopy and surface analysis en ***Mössbauer Spectroscopy: Applications in Chemistry, Biology and Nanotechnology***, First edition. *Cap. 22, pp. 455-469.* V.K. Sharma, G. Klingelhofer y T. Nishida, eds. John Wiley & Sons.

Nie, S.; Starodub, E.; Monti, M.; Siegel, D.A.; Vergara, L.; El Gabaly, F.; Bartelt, N. C.; de la Figuera, J.; McCarty, K.F. (2013). Insight into Magnetite's Redox Catalysis from Observing Surface Morphology during Oxidation. ***J. Amer. Chem. Soc.*** *135, 10091-10098.*

Monti, M.; Sanz, M.; Oujja, M.; Rebollar, E.; Castillejo, M.; Pedrosa, F. J.; Bollero, A.; Camarero, J.; Cuñado, J.L.F.; Nemes, N.M.; Mompean, F.J.; Garcia-Hernandez, M.; Nie, S.; McCarty, K.F.; N'Diaye, A.T.; Chen, G.; Schmid, A.K.; Marco, J.F.; de la Figuera, J. (2013). Room Temperature In-plane <100> Magnetic Easy Axis for $Fe_3O_4/SrTiO_3$(001):Nb Grown by Infrared pulsed laser deposition. ***J. App. Phys.*** *114, 223902.*

Siegel, D.A.; Chueh, W.C.; El Gabaly, F.; McCarty, K.F.; de la Figuera, J.; Blanco-Rey, M. (2013). Determination of the structure of CeO_2(111) by low-energy electron diffraction. ***J. Chem. Phys.*** *139, 114703.*

de la Figuera, J; Novotny, Z.; Setvin, M.; Liu, T.; Mao, Z.; Chen, G.; N'Diaye, A.T.; Schmid, M.; Diebold, U.; Schmid, A.K.; Parkinson, G.S. (2013). Real Space Imaging of the Verwey Transition at the (100) Surface of Magnetite. ***Phys. Rev. B*** *88, 161410*.

Porras-Vázquez, J.M.; Pike, T.; Hancock, C.A.; Marco, J.F.; Berry, F.J.; Slater, P.S. (2013). Investigation into the effect of Si doping on the performance of $SrFeO_{3-\delta}$ SOFC electrode materials. ***J. Mater. Chem. A*** *1, 11834-11841.*

Alfonso, J.E.; Olaya, J.J.; Pinzón, M.J.; Marco, J.F. (2013). Potentiodynamic polarization studies and surface chemical composition of

bismuth titanate ($Bi_xTi_yO_z$) films produced through radiofrecuency magnetron sputtering. ***Materials*** *6, 4441-4449*

Alfonso, J.E.; Cárdenas, M.; Marco, J.F. (2013). Influence of fabrication paameters on crystallization, microstructure, surface composition, and optical behavior of MgO thin films deposited by rf magnetron sputtering***. J. Supercond. Nov. Magn.*** *26, 2463-2466.*

Cubillos, G.I.; Olaya, J.J.; Bethencourt, M.; Cifredo, G.; Marco, J.F. (2013). "Producción y caracterización de películas de óxido de circonio por espray pirólisis". ***Rev. LatinAm. Metal. Mat.*** 33, 116-130.

Garrido-Ramirez, E.G.; Mora, M.L.; Marco, J.F.; Ureta-Zañartu, M.S. (2013). "Characterization of nanostructured allophane clays and their use as support of iron species in a heterogeneous electro-Fenton system". ***Applied Clay Science*** *86, 153-161.*

Bartelt, N.C; Nie, S.; Starodub, E.; Bernal, I.; Gallego, S.; Vergara, L.; McCarty, K.F.; de la Figuera, J. (2013). "Order-disorder phase transition on the (100) surface of magnetite" ***Phys. Rev. B*** 88, 235436.

Cubillos, G.I.; Bethencourt, M.; Olaya, J.J.; Alfonso, J.E.; Marco, J.F. (2014). "The influence of deposition temperature on microstructure and corrosion resistance of ZrOxNy/ZrO2 coatings deposited using RF sputtering" ***App. Surf. Sci.*** *309, 181-187.*

Berry, F.J.; de Laune, B.P; Greaves, C.; Whitaker, M.J.; Thomas, M.F.; Marco, J.F. (2014). "Mössbauer spectroscopy in the investigation of new mineral-related materials". ***Hyperfine Interact.*** *226, 545-552.*

Alburquenque, D.; Vargas, E.; Denardin, J.C.; Escrig, J.; Marco, J.F.; Ortiz, J.; Gautier, J.L. (2014) "Physical and electrochemical study of cobalt oxide nano- and microparticles". ***Mat. Charac.*** *93, 191-197.*

Gurushinge, N.N.M.; Fones, J.C.; Marco, J.F.; Berry, F.J.; Greaves, C. (2014). "Fluorine insertion in the Ruddlesden-Popper phase $La_2BaFe_2O_7$: the structure and magnetic properties of $La_2BaFe_2O_5F_4$", ***Dalton Trans.*** *43, 2038-2043.*

McCarty, K. F.; Monti, M.; Nie, S.; Siegel, D.A.; Starodub, E.; El Gabaly F.; McDaniel, A. H.; Shavorski, A.; Tyliszczak, T.; Blum, H.; Bartelt, N.C.; de la Figuera, J. (2014). "Oxidation of Magnetite (100) to Hematite Observed by In-situ Spectroscopy and Microscopy", ***J. Phys. Chem C.*** *118, 19768-19777.*

Gómez-Ferrer, B.; García-Cortés, I.; Marco, J.F.; Jiménez-Rey, D.; Vila, R. (2014). "Decoupling of defect and short range order contributions to resistivity recovery measurements in binary alloys". ***Phys. Rev. B*** *90, 220102 (R).*

Quesada, A.; Rubio-Marcos, F.; Marco, J.F.; Mompean, F.J.; García-Hernández, M.; Fernández, J.F. (2014). "On the origin of remanence enhancement in exchange-uncoupled CoFe2O4-based composites". ***Appl. Phys. Lett.*** *105, 202405.*

Proyectos nacionales: coordinados

Ministerio de Economía y Competitividad

Investigador Principal	Título del Proyecto	Referencia
Juan de la Figuera	Láminas ultradelgadas para la electrónica basada en óxidos. Crecimiento a tiempo real, efectos de intercara y magnetismo	MAT2012-38045-C04-01

Gestión y Apoyo a la Investigación

Servicio de Cromatografía y Espectrometría de Masas 155

Biblioteca 159

Gerencia 170

Almacén 170

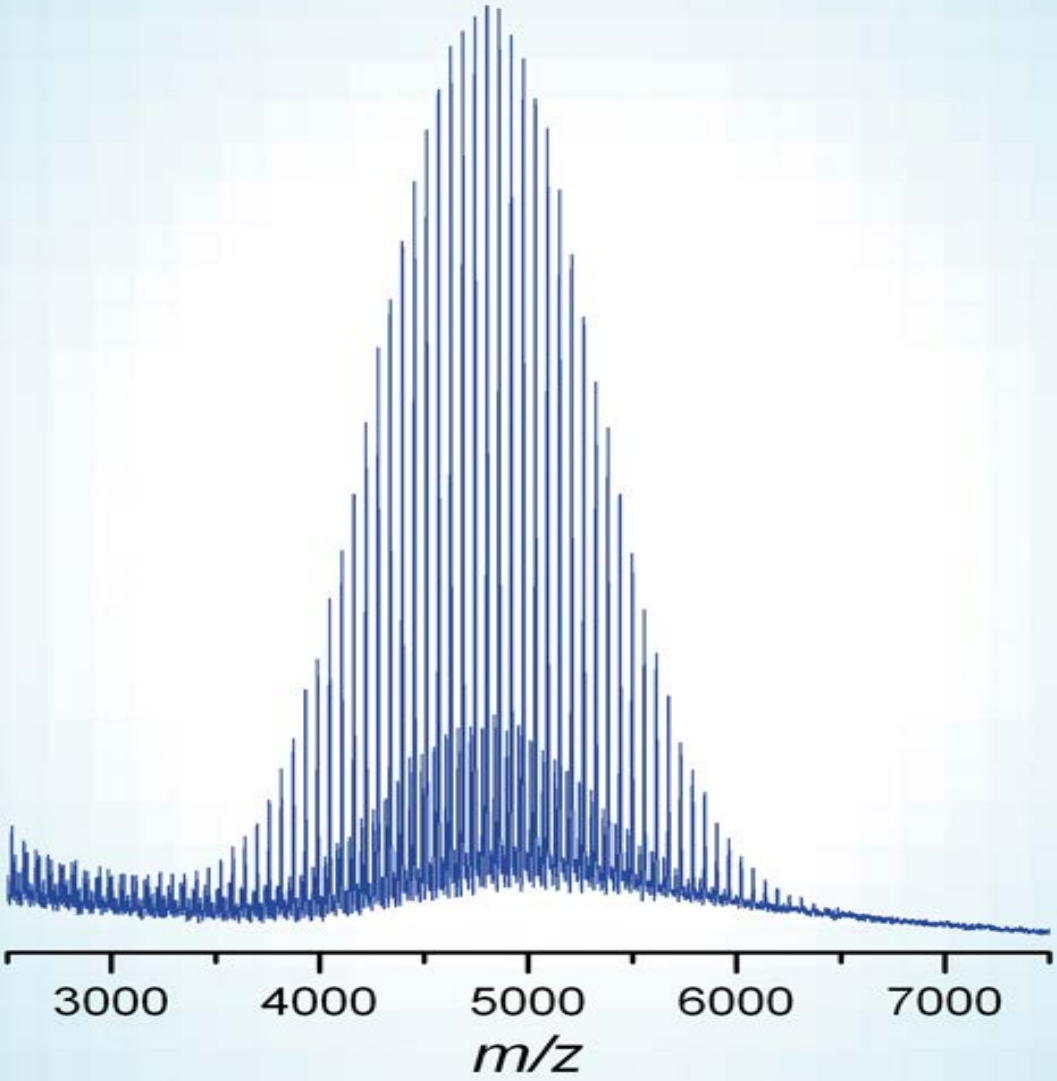
Conserjería 170

Asistencia Técnica 172

- Taller de Electrónica 172
- Taller de Mecánica 172
- Taller de Soplado y Vidrio 172
- Soporte Informático 172
- Unidad de Mantenimiento General 172

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS
4000

Servicio de Cromatografía y Espectrometría de Masas



Servicio de Cromatografía y Espectrometría de Masas

Responsable Científico

Rosa Lebrón Aguilar
(Científico Titular) ReID ORCID SCOPUS

Responsable Técnico

Plácido Galindo Iranzo
(Técnico Especializado)

Personal Técnico

Asunción de Diago Gómez
(Ayudante de Investigación)
(baja por jubilación en octubre de 2014)

Introducción

El Laboratorio de Cromatografía y Espectrometría de Masas del Instituto de Química-Física "Rocasolano" viene dando servicio desde el año 2002. Durante todo este tiempo ha dispuesto de diferentes espectrómetros de masas, que han permitido analizar multitud de sustancias, abarcando desde pequeñas moléculas hasta proteínas y polímeros. En el bienio 2013-2014, ha contado con un espectrómetro de masas compuesto por un analizador de tiempo de vuelo y un sistema de ionización y desorción por láser asistida por matriz (MALDI–TOF), modelo Voyager–DE PRO (Applied Biosystems).

El trabajo que se desarrolla en el Laboratorio se centra fundamentalmente en la determinación de masas moleculares por MALDI-TOF de moléculas con masas entre 1.000 y 300.000 u, en especial proteínas intactas. Los análisis se llevan a cabo por el personal técnico especializado perteneciente al IQFR y las normas de funcionamiento detalladas se encuentran recogidas en la página web del Laboratorio (http://servicioma-sas.iqfr.csic.es/).

Objetivos Estratégicos

- Servir de herramienta de apoyo a la investigación de los diferentes departamentos del IQFR así como a usuarios externos.
- Incorporar y adaptar metodologías analíticas existentes en el ámbito de la espectrometría de masas a las necesidades concretas de los usuarios.

Resultados

Durante el período 2013–2014 se han realizado un total de 664 análisis, un número similar al del bienio anterior (680 análisis). El 89% de los análisis han sido realizados para los distintos departamentos del IQFR y el resto para otros institutos del CSIC (Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros, Instituto de Química Orgánica General, Instituto de Química Médica e Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición).

Como es habitual, se han realizado análisis de confirmación de la masa molecular (antes y después de distintos tratamientos) de proteínas, péptidos, carbohidratos, colorantes y silsesquioxanos, entre otros. En concreto, la mayor demanda se ha centrado en el seguimiento *off-line* de la degradación de muropéptidos y oligosacáridos en reacciones de hidrólisis con proteínas. Asimismo, se ha continuado realizando el análisis de polímeros con el fin de obtener distribuciones de masas moleculares, unidades repetitivas y grupos terminales de los mismos.

Finalmente, hay que destacar que se ha continuado con la labor docente del Servicio, al organizar e impartir 3 cursos sobre "Cromatografía de Líquidos acoplada a la Espectrometría de Masas" (26 h), dentro del Plan de Formación del CSIC.

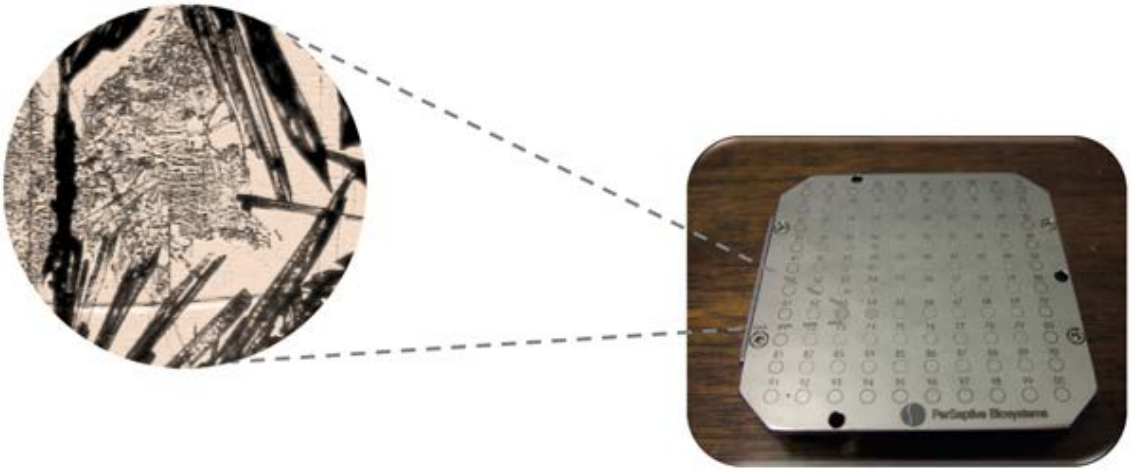


Figura 1: Placa de MALDI mostrando algunas muestras preparadas con 2,5-DHB como matriz. La imagen de la izquierda muestra parte de la mancha 63 tal como se ve en la pantalla de televisión de la óptica de observación de la fuente de ionización.

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Biblioteca “BIQFR”

Introducción

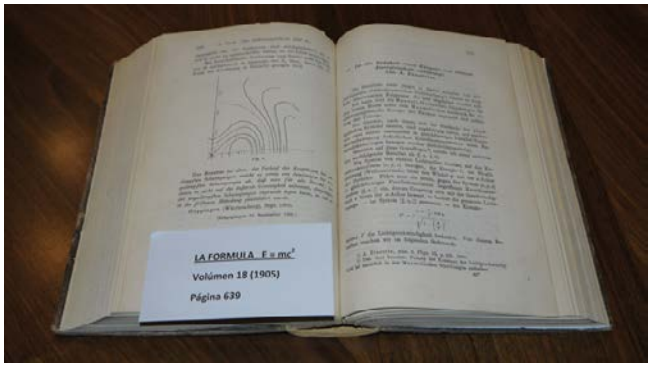
El Instituto de Química Física Rocasolano se fundó en 1946 al mismo tiempo que la Biblioteca. Sus fondos procedieron principalmente del "Instituto Nacional de Física y Química" creado en 1932, conocido popularmente como Rockefeller, que fue la cuna de todos los grupos de investigación en las diferentes disciplinas de la Química y la Física no sólo en Madrid sino en toda España. Tres elementos caracterizan a la Biqfr: La colección, el espacio y la gestión.

La colección: Alberga y custodia la colección científica más antigua y única en España, donde se encuentran los famosos "Annalen der Physik", "Chemische Berichte, Annalen der Chemie". Aloja un valioso fondo, principalmente de revistas, de las que 113 están completas desde el número 1 de su publicación, 11 desde el siglo XIX hasta nuestros días, y 16 anteriores a 1920.

Einstein, A. (1905). Ist die Trägheit eines Körpers von seinem Energieinhalt abhängig? *Ann. Phys.* 18, 639-641. *(La formula E=mc²)*

El espacio: Diseño de los arquitectos M. Sánchez Arcas y L. Lacasa (1932), innovadores en su época, dispuesta longitudinalmente con el resto del edificio, acceso fácil desde la entrada principal; orientada al sur con tres grandes ventanales iluminando las dos plantas que contienen la sala de lectura, lo que hace que el lector se sienta en un ambiente silente y propicio a la lectura, según el arquitecto Antonio Bonet Correa. Las plantas estaban comunicadas, en su interior con una original escalera volada de caracol de tipo barco, que se substituyó recientemente por otra de madera. Posteriormente se ha añadido la planta sótano y se han remodelado sus salas manteniendo el estilo original. Por sus peculiaridades es objeto de visitas de arquitectos de varias universidades.

La Gestión: Desde sus orígenes la Biqfr se diseñó con una gestión novedosa: Libre acceso, expositores para los últimos números y último año. Su principal objetivo ha sido la satisfacción de sus usuarios. Considerada por la comunidad científica la Hemeroteca por excelencia, además de un landmark histórico al servicio de la innovación. Un ejemplo infrecuente de 80 años de continuidad al servicio de los investigadores españoles y la Innovación.



Einstein, A. (1905). Ist die TrägheiteinesKörpers von seinemEnergieinhaltabhängig? Ann. Phys.18, 639-641. (La formula E=mc²)

Biblioteca "Biqfr"

Directora de la Biblioteca

Esperanza Iglesias Fernández

Auxiliar

Santiago del Olmo Rodríguez

Técnicos

Jorge Pariente Moronta

Adoración Urrea Salazar

Ángel González González
(hasta 01/03/2014)

Ángel Alonso Fernández (hasta 09/2013)

Objetivos Estratégicos

- Las nuevas tecnologías.
- Acceso al conocimiento.
- Servicio de suministro de documentos.
- Implicación económica.
- Gestión tradicional.
- Actividad extraordinaria.

Resultados

Las nuevas tecnologías

Desde el inicio de era tecnológica, en los años 90, la Biqfr ha sido consciente que los cambios tecnológicos, que tan rápidamente se sucedían, aportaban una oportunidad a la biblioteca para ligarla al concepto valor. En estos años, éste concepto ha sido el pilar básico del trabajo técnico para conseguir que la biblioteca sea competitiva, proactiva e incluso co-creativa. Al conocer la percepción que el investigador tiene de la biblioteca en relación con las alternativas que ofrece la competencia (ej. Google) se han desarrollado vínculos con él, para ayudarle a alcanzar sus objetivos, así la Biqfr se percibe como un valor frente a sus competidores.

Vamos a expresarlo con la línea de tiempo

1994	1995	1997	1998	1999	2001	2004	2007	2008	2009	2010	2011	2013
Revistas electrónicas	Génesis de la Web de la Biqfr	Chemical Abstracts on CD en colaboración CTI y CINDOC	Suministro electrónico de documentos	Remodelación del espacio físico: 4 salas	SciFinder en colaboración Cenquior	AtoZ: Portal único de acceso los recursos-e	eBooks: adquisición de 1371	AtoZ : para eBooks . Diseño de Logo y Slogan de la Biqfr. Creación del Blog	Reconocimiento de Marca . Herramientas Web 2.0 para redes sociales. Premio Mejor Blog UE Préstamo de lectores de eBook	Posicionamiento orgánico de la marca Biqfr. Reconocimiento de la Biqfr en red. Virilización de los contenidos Web en el blog	Inserción de un QR en cada noticia del Blog. VPN para el acceso ubicuo.	Ilumina : Integra todos los recursos de la Biqfr (BBDD, WoK, Science Direct, editores etc.)

El Blog y las redes sociales

Sigue siendo una herramienta de difusión y visibilidad publicando noticias de todas las áreas de ciencia e innovación. En periodo 2013-2014 se han introducido cambios en la línea editorial para potenciar y divulgar las actividades que se desarrollan en IQFR: Ciclos de Seminarios, Conferencias, Actividades del Centro y de la Biqfr. Siempre con el mismo principio, el de intentar democratizar la "Ciencia" y llevarla a la ciudadanía de forma accesible.

El interés de nuestros seguidores del blog se mantiene constante, se ha publicado una media de 2 noticias al día, con un total de 600 noticias en dos años, recibiendo durante este bienio 257.369 visitas y alcanzando un histórico total de visitas 1.400.000 desde su creación. El comportamiento de nuestros seguidores en las redes sociales Twiter y Facebook es constante y estable, al igual que ocurre con el Blog.

El Blog de la Biqfr no solo está consolidado como una fuente de divulgación científica en América (México, Colombia, Estados Unidos y Argentina) y Alemania, sino que también hemos detectado que comienza a captar seguidores en otros países de Europa (Rusia, Francia, Suiza, Ucrania) e incluso en el Líbano.

Acceso al conocimiento

En este período el principal aspecto a destacar es la implantación de una herramienta inteligente para acelerar la búsqueda de información científica, que ofrece una ventaja competitiva a la Biqfr sobre Google, a la vez que ahorra tiempo y clics del ratón al usuario. Con la funcionalidad de la personalización se consigue una herramienta a la carta: iLumina.

Se integran todas las bases de datos especializadas en las áreas de química, física y biomedicina, a las que los usuarios de la Biqfr tienen acceso, de modo conjunto, desde una única plataforma, y con una sola pregunta se da acceso al texto completo. Dentro de iLumina se integra el gestor de recursos AtoZ, a la vez que también sigue funcionando de forma independiente.

iLumina utiliza una tecnología de "descubrimiento" (EDS EBSCOhost) basada en la creación de un índice unificado de los recursos de información de la Biqfr, que proporciona a los usuarios una forma fácil y poderosa de acceder a todo ese contenido desde una sola interfaz de búsqueda. Gestiona los metadatos tanto de fuentes internas (gestor AtoZ) como externas (proveedores de bases de datos), creando un índice de gran tamaño y velocidad. La colección resultante es inmensa en tamaño y alcance, pero su indización local permite tiempos de respuesta excepcionalmente rápidos

Principales características:

- La indización genera metadatos completos para las fuentes más consultadas.
- Búsqueda en el texto completo.
- Metadatos detallados (resúmenes suministrados por el autor, palabras clave, materia, etc.)
- Widgets para SciFinder, Reaxys,NIST, ICSD, Redes Sociales, etc.
- Selección de las bases de datos especializadas en el área de actividad de la Biqfr para no generar ruido:

Principales Bases de Datos que utiliza iLumina	
arXiv	Oxford
BioOne Online Journals	Publisher Provided Full Text Searching File
Center for Research Libraries	Research Starters
Directory of Open Access Journals	SciELO
eArticle	Science Citation Index
EDS Publication Finder	ScienceDirect
J-STAGE	Scopus®
MEDLINE	Supplemental Index

A finales de 2013 comienza a implantarse iLumina como punto único de búsqueda y de acceso a la información. A la vista de los datos obtenidos, se observa que se realizan muchas búsquedas con pocas sesiones, y sus resultados se analizan detenidamente, mediante la consulta de los abstracts, descargando lo que realmente es relevante para la investigación.

Años	Sesiones	Búsquedas	Abstracts	Descargas
2013	816	24304	367	249
2014	2570	42951	2035	820

iLumina

Es accesible desde el site CSIC para toda la Institutción y a través de la VPN para todos los usuarios de la Biqfr de forma ubicua. A su vez dispone de la tecnología para dispositivos móviles.

AtoZ

La colección online gestionada a través de "AtoZ" fue de 30.654 recursos. La totalidad de las subscripciones de la Biqfr en curso están disponibles en online.

En paralelo, se ha seguido utilizando este gestor como medio de acceso a los recursos electrónicos de la biblioteca.

En 2013 se unificaron los accesos a los libros y a las revistas electrónicas en una única plataforma cuando los usuarios se habituaron a la aplicación.

En el 2013 se han establecido 27.612 sesiones, por 15.812 en el 2014. En el 2013 se han realizado 15.747 búsquedas y a su vez, en el 2014 solo se llegó a un total de 10.798.

Al implantarse iLumina, a finales de 2013, se aprecia claramente un descenso de la actividad, lo que cabe pensar que los usuarios prefieren ILumina como gestor del conocimiento, mientras que siguen utilizando AtoZ para una cita concreta.

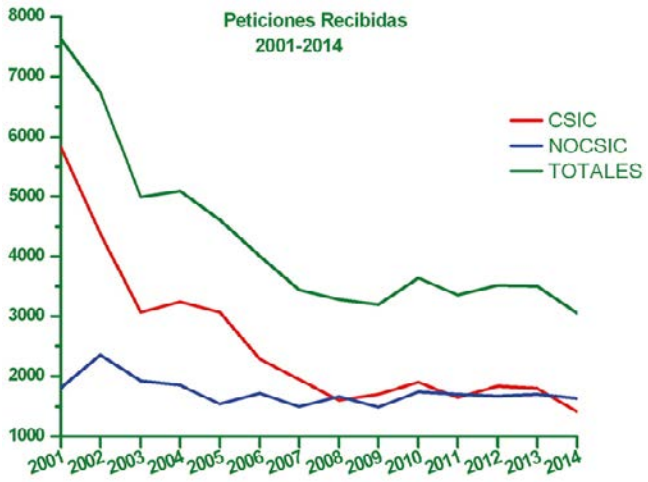
Suministro de documentos. Préstamo interbibliotecario (PI)

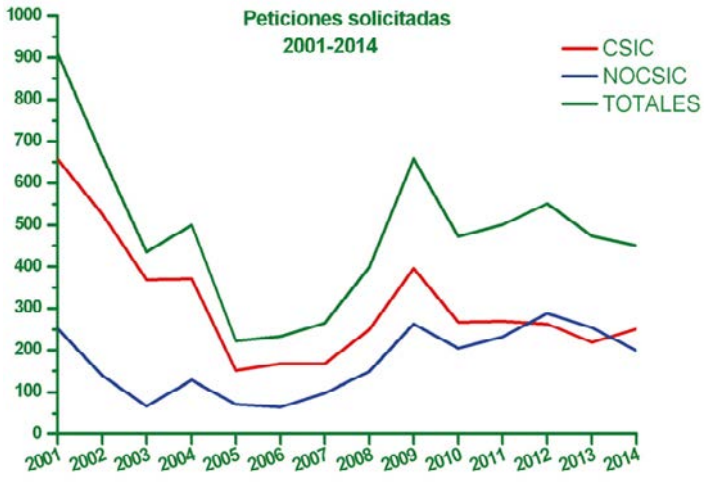
La riqueza de los fondos de la Biqfr satisface, en gran medida, las necesidades de sus usuarios directos, lo que se constata con el pequeño número de documentos solicitados a otros centros y con el significativo número de peticiones enviados a los centros tanto externos: universidades, laboratorios, como a los centros del CSIC. El 98% de las peticiones tramitadas, como es lógico en este campo de actividad, corresponden a artículos y sólo un 2% al préstamo de originales. El peso de las peticiones de los artículos que la Biqfr envía supone el 17% en el conjunto de la Red de Bibliotecas del CSIC.

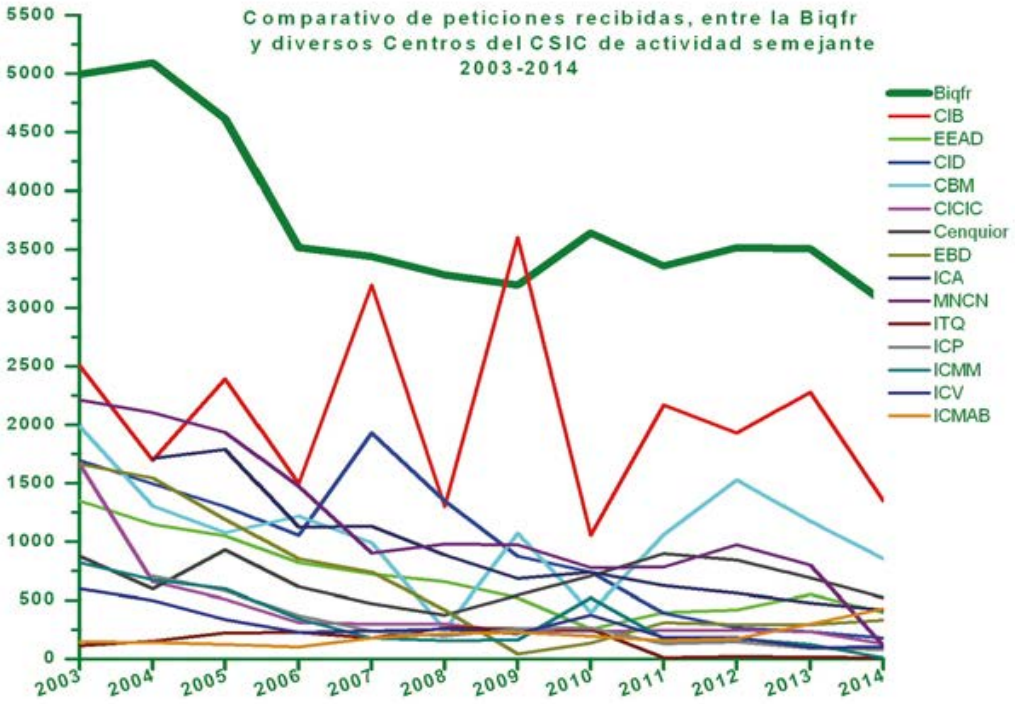
El PI es un indicador de la calidad de la biblioteca. La Biqfr ha consolidado su posicionamiento de principal centro suministrador de documentación científica del CSIC. En los últimos 14 años, el coeficiente medido entre las peticiones suministradas y las solicitadas alcanza un valor de 10; es decir, se suministraron 10 veces mas peticiones de las que se solicitaron a otros centros. En estos últimos años este valor descendió hasta 7, debido a la inserción en el Instituto de líneas de investigación en las áreas de "Ciencias de la Vida", recursos a los que la biblioteca no tiene acceso. Por el contrario, la Red de bibliotecas del CSIC es ligeramente mas peticionaria que suministradora con un valor de 1,03 de peticiones solicitadas a otros centros, frente a las enviadas.

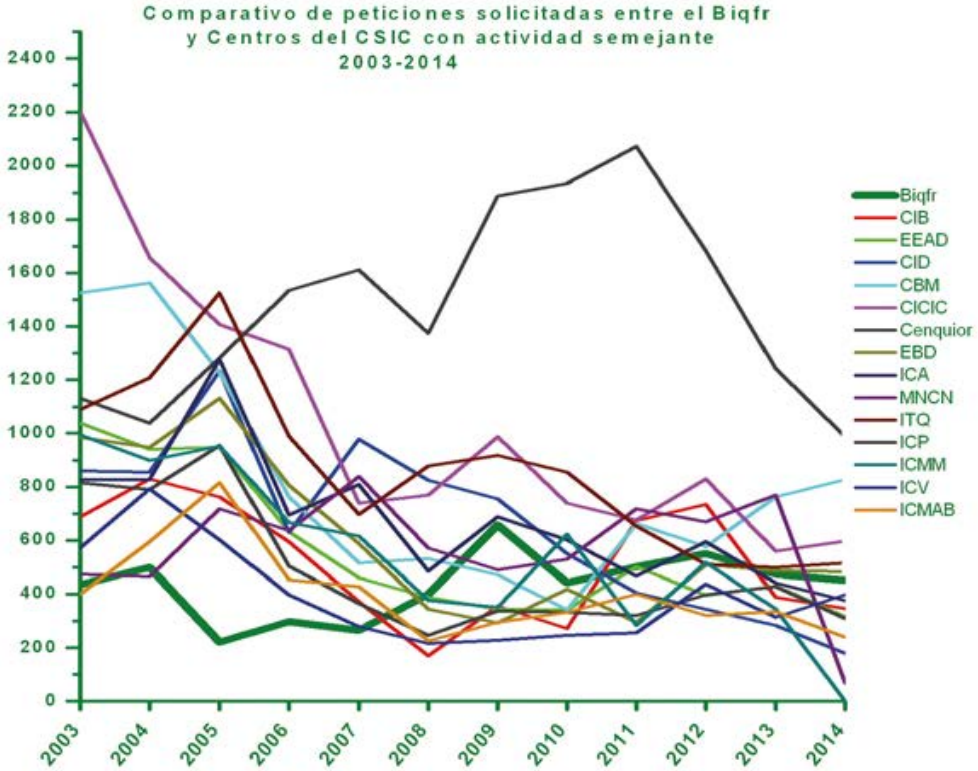
El flujo de las transacciones internas entre las bibliotecas de CSIC ha descendido en los últimos años, a causa del desarrollo tecnológico y a la adquisición de los grandes paquetes de recursos electrónicos a texto completo ofrecidos por los principales editores al CSIC y otras Instituciones, en el periodo 2001-2003 hasta un 35%.

El total de transacciones que la Biqfr suministra al CSIC y a otras Instituciones disminuye lentamente con escasas fluctuaciones. El porcentaje del total de las transacciones entre 2009 y 2010 supuso un incremento de 2,1%; por el contrario, en el 2011 un descenso del 5,8%, para recuperarse en el 2012 en un 6.3%, asemejándose a la situación del 2007. En 2013 desciende un 0,3 y en 2014 llega a caer 12,8 %. En 2014, hay que destacar un 21% de descenso de las peticiones que la Biqfr envía a los centros del CSIC, lo que se podría explicar por un hipotético descenso de actividad científica en el CSIC y el cierre de bibliotecas en algunos centros del CSIC.









En 2013 se realizaron un total 3.978 transacciones entre suministradas y solicitadas. De estas transacciones se enviaron 3.505 (-0,3 % que en 2012); se suministraron a las bibliotecas del CSIC 1.800 (-2,1% que en 2012) y a otras instituciones externas al CSIC 1.705 (1,6 % más que en 2012). A su vez, de otras bibliotecas / instituciones se recibieron un total 473 (-14.1 % que en 2012); procedentes de las bibliotecas del CSIC 219 (-16,7 % que en 2012) y de los centros o instituciones externas al CSIC 254 (-11,8 % que en el 2012). El 19,7 % de las

peticiones solicitadas a centros externos al CSIC se tramitaron a través de Subito. De las 3.505 transacciones suministradas, 3.366 corresponden a artículos y 31 a préstamos de originales.

En 2014 se realizaron un total 3.505 transacciones entre suministradas y solicitadas. De estas transacciones se enviaron 3.055 (-12,8% que en 2013); a las bibliotecas del CSIC se enviaron 1.420 (-21,1 % que 2013) y a instituciones externas al CSIC se suministraron 1.635 (-4,1 % que en 2013). Y de las solicitudes a otras bibliotecas/ instituciones se recibieron 450 (-4,8 % que en 2013); procedentes de bibliotecas del CSIC 251 (14,6 % más que en 2013) y de los centros o instituciones externas al CSIC 199 (-21,6 % que en 2014). El 25,6% de peticiones solicitadas a centros externos al CSIC fueron tramitadas a través de Subito. De las 3.055 transacciones suministradas, 3.024 corresponden a artículos y 31 a préstamos de originales.

Los préstamos personales de libros han experimentado un notable descenso de casi el 53% con respecto a 2012. En 2013 se prestaron 35 libros y en 2014 ascendió hasta 39.

Implicación económica

En estos dos años de crisis económica, al igual que en el resto del CSIC, los recursos humanos y económicos han sufrido un grave deterioro:

La reducción de un tercio de la plantilla con una baja por jubilación, y otra por excedencia, obliga al resto a suplir las carencias sin menoscabo de la actividad, en muchas ocasiones tarea ardua y difícil, solo superada gracias a la buena voluntad y entusiasmo de sus miembros. La situación se agrava aún mas, si se tiene en cuenta que plantilla está envejecida y hay previstas nuevas jubilaciones. Esta situación no puede alargarse mucho en el tiempo sin peligro de un posible cierre de la biblioteca.

En 2010 la Biqfr disponía de un presupuesto de adquisiciones bibliográfica para monografías de 46.430 €. Posteriormente, las adquisiciones se centralizan desde la URICI (Unidad de Recursos de Información Científica para la Investigación) sin poder participar en la toma de decisiones de las mismas. En 2012 a la Biqfr ya no se le asigna presupuesto económico ni para adquisición de libros, ni para subscripciones de revistas, por lo que, lamentablemente, desde 2013 no se han incorporado nuevos libros relacionados con la actividad del IQFR.

En lo relativo a las subscripciones de revistas se han dejado de subscribir la mayoría de ellas en papel, quedando únicamente en formato electrónico, este hecho está suponiendo un deterioro y empobrecimiento del patrimonio cultural, ya que en algunos editores (IOP, Wiley, Springer, etc.) al dejar de suscribir la revista, se pierde el acceso electrónico, incluso a los años subscritos con anterioridad, y por lo tanto, tampoco se dispone de la edición impresa, como es el caso de *International Journal of Chemical Kinetics, Chemistry Letters, Russian Chemical Reviews* (dedicada a revisiones, es la versión inglesa del legendario Uspekhi Khimii representativa de la escuela rusa de química), etc. En 2013, debido a los recortes económicos, se dejaron de subscribir muchos recursos electrónicos para toda la Red de bibliotecas del CSIC, en 2014 algunas subscripciones se recuperaron, pero no su totalidad.

En total quedan subscritas en papel 44 revistas, frente a las 169 que se recibían en 2012.

Gestion tradiccional

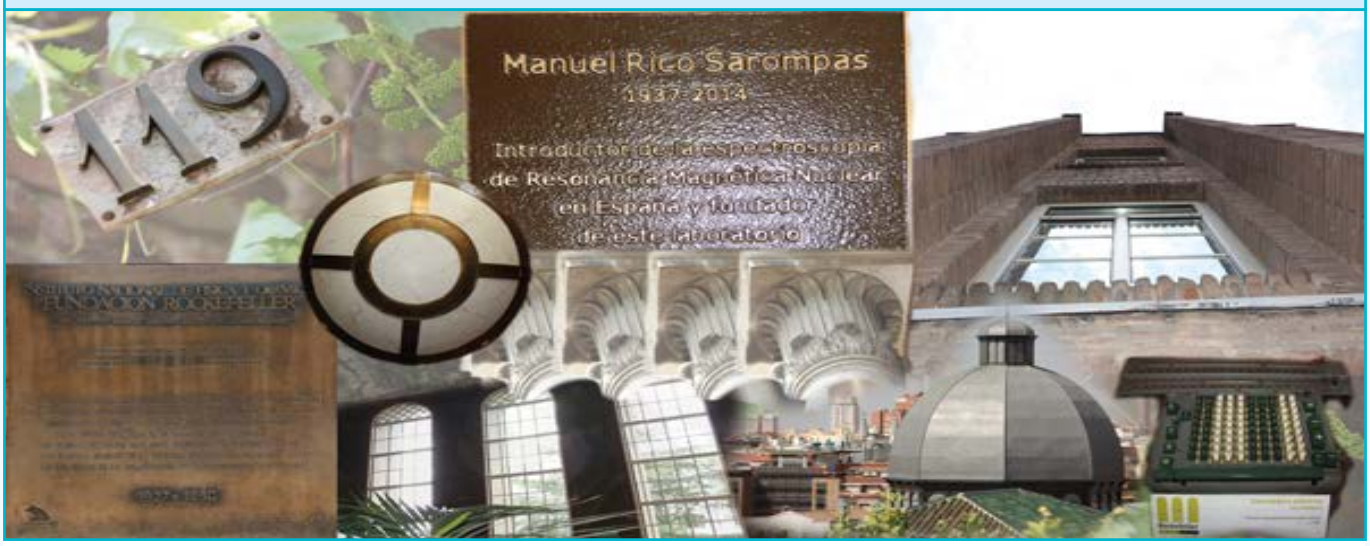
Se ha continuado con las labores de proceso técnico, control de colecciones y organización de los fondos, señalización, el servicio en sala, etc.

Mejora de la colección

En **2013** se realizó un proyecto de mejora de la colección destinado a la revisión de los fondos bibliográficos ubicados en los diferentes despachos o departamento del IQFR, para lo que ha sido necesario localizar cada uno de los 1193 ejemplares en los diferentes departamentos, comprobar que su ubicación topográfica en catalogo colectivo de la red era la correcta, subsanación de errores en el caso necesario, y por último, la catalogación y la clasificación de los ejemplares no incluidos en el catálogo.

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Gerencia-Almacén-Conserjería



Gerencia

Gerente:

Isabel Cabo Chaves (hasta 14/02/2014)

Antonio Rubinos Pérez
(desde 15/02/2014)

Administración:

Julia Cano García (Habilitador Pagador)

Sagrario Salado Rey

José Enrique García Ortega

Elvira Calviño López (hasta 01/11/2013)

Gloria Alonso Gómez

Pilar Ruiz Lafita

Mª Mar de la Torre Tante

Gloria Pinillos Pérez (desde 01/11/2014)

Almacén

Consuelo Martín de Loeches
(Jefe de Almacén)

Eva María Carpintero Vázquez

Conserjería

Mercedes Sanz Martín
(hasta 01/08/2014)

Ángela Manso Asensio
(hasta 11/02/2013)

José Luis Rodríguez Garro
(desde 12/02/2013)

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Asistencia Técnica

Taller de Electrónica

Pedro Durán Martín (Jefe Servicio)

Miguel Rodríguez Artigas

Pedro J. Navarrete Bodorrey

Taller de Mecánica

José Antonio Serna Ferrero

Ignacio Sanz Gómez

Taller de Soplado y Vidrio

Nicomedes San Román Prieto

Soporte Informático

Antonio Díaz Pozuelo

David Armenteros Escabias

Unidad de Mantenimiento General

Jesús López Mascaraque (Jefe Servicio)

José Antonio Mulero Bravo

Juan Luis Martínez García

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Instrumentación Singular

Laboratorio de Difracción de Rayos X para muestras Monocristalinas (DRXM)

Los servicios que ofrece el laboratorio están orientados a la obtención de: a) monocristales, b) espectros de difracción de rayos X de muestras monocristalinas de cualquier naturaleza: inorgánica, orgánica, organometálica, macromolecular (proteínas, enzimas) y fibras poliméricas, y c) en su caso, determinación de la estructura tridimensional de dichas muestras.

http://www.xtal.iqfr.csic.es/DRXM/

Responsables Científico: Armando Albert y Martín Martinez-Ripoll

Laboratorio de RMN de alto campo del CSIC

El laboratorio aúna instrumentación vanguardista junto con la experiencia avalada de más de 40 años en el análisis de biomoléculas por RMN: estructura y dinámica. Se ofrece también soporte técnico con experimentos exclusivos desarrollados en el grupo, muchos enfocados al estudio de proteínas intrínsecamente desestructuradas (IDP). El laboratorio ofrece también asesoría científica para el estudio de ácidos nucleicos y también de pequeñas moléculas y productos naturales.

http://rmn.iqfr.csic.es/

Director del laboratorio: Prof. Marta Bruix

Responsable técnico: Dr. David Pantoja

Comité científico: Prof. Jorge Santoro
Dra. Mª Angeles Jimenez

Laboratorio de Cromatografía y Espectrometría de Masas para la determinación de masas moleculares por MALDI-TOF de moléculas con masas entre 1.000 y 300.000 u, en especial proteínas intactas.

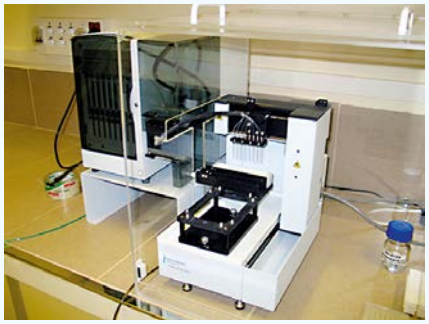
http://serviciomasas.iqfr.csic.es/

Responsable Científico: Rosa Lebrón Aguilar

Robots para pruebas de cristalización

Dispensadores de líquidos, Gilson e Innovadine preparados para el escalado, desde los mililitros hasta los nanolitros, para la realización de 96 (ó 192) experimentos de cristalización por placa, minimizando el tiempo de evaporación.

(Responsables: Armando Albert y Martín Martinez-Ripoll)



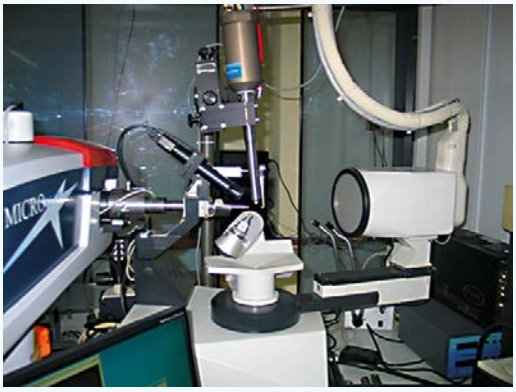
Difractómetro de rayos X # 1

Fuente de rayos X de ánodo rotatorio (2,7 kW, MicroStar, Bruker) con microfoco de 100 μ y brillo tres veces superior al de los ánodos rotatorios convencionales. Radiación de CuKα, filtrada por espejos Helios (Bruker).

Goniómetro de 4 círculos, con geometría Kappa y detector CCD (Bruker).

Sistema de crioprotección (Oxford Cryosystems) mediante corriente de N2 en el intervalo 350-100 K.

(Responsables: Armando Albert y Martín Martinez-Ripoll)



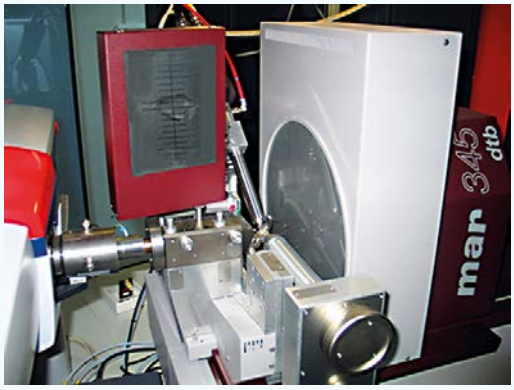
Difractómetro de rayos X # 2

Este equipo comparte la fuente de rayos X descrita en el difractómetro #1

Goniómetro y detector del tipo Imaging Plate Mar345dtb (MarResearch).

Sistema de crioprotección (Oxford Cryosystems) mediante corriente de N2 en el intervalo 350-100 K.

(Responsables: Armando Albert y Martín Martinez-Ripoll)



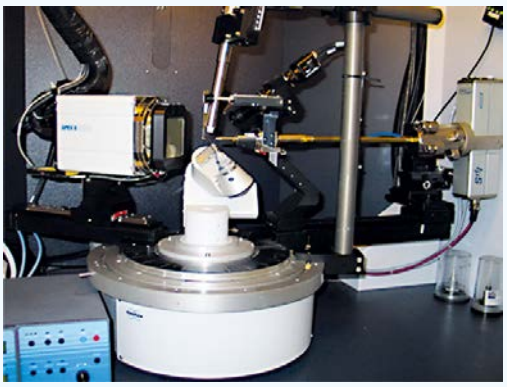
Difractómetro de rayos X # 3

Microfuente de rayos X, modelo IμS (Bruker) para radiación de CuKα, con óptica exclusiva de multicapas modelo Elm3 (Bruker).

Goniómetro de 4 círculos, con detector APEX II (Bruker).

Sistema de crioprotección (Oxford Cryosystems) mediante corriente de N2 en el intervalo 350-100 K.

(Responsables: Armando Albert y Martín Martinez-Ripoll)



Cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolar, equipado con sistemas de introducción de muestras líquidas y gaseosas

(Responsable: Rosa Becerra Arias)

Cromatógrafos de gases para columnas capilares y empaquetadas, con detectores de ionización de llama

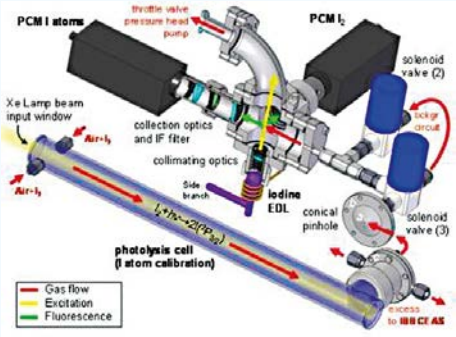
(Responsable: Rosa Lebrón Aguilar)

Espectroscopia óptica de absorción diferencial (DOAS)/tierra, barco, avión, globo, satélite.

(Responsable: Alfonso Saíz López)

Resonance and off resonance fluorescence by lamp excitation (ROFLEX)/tierra, avión.

(Responsable: Alfonso Saíz López)



Incoherent Broadband Cavity Enhanced Absorption Spectroscopy (IBBCEAS).

Chemiluminiscence NOx.

(Responsable: Alfonso Saiz López)

Espectrómetro Bruker AV-600,

Criosonda TXI (^{1}H,^{13}C,^{15}N)/gradientes Z

Sonda TXI (^{1}H,^{13}C,^{15}N)/5 mm

Sonda TBI (^{1}H,^{13}C, BB)/5 mm/gradientes

Sonda TXI (^{1}H,^{13}C,^{15}N)/8 mm/gradientes Z

Sonda (^{1}H-BB reverse)/10 mm

(Responsables: D. Pantoja, M. Bruix)

Espectrómetro Bruker AV-800 US2

Criosonda TCI (^{1}H,^{13}C,^{15}N)/gradientes Z

Sonda TXI (^{1}H,^{13}C,^{15}N)/5mm/ gradientes en Z

Sonda QXI (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, 31P)/5mm/ gradientes en Z.

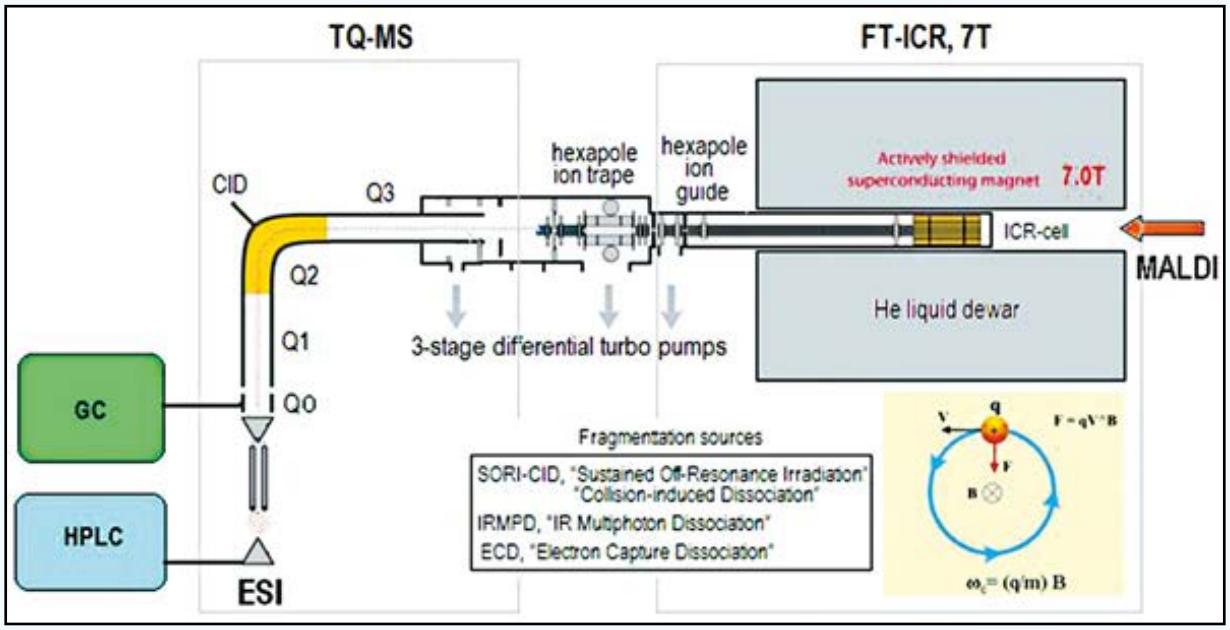
(Responsables: D. Pantoja, M. Bruix)

Espectrómetro de Masas en línea de Triple Cuadrupolo TQ- y de alta resolución FT-ICR

FT-ICR (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Spectrometry) es un espectrómetro de masas basado en el efecto producido por un campo magnético intenso (generado por una bobina superconductora) sobre la trayectoria de partículas cargadas (movimiento ciclotrónico). FT-ICR presenta una mayor sensitividad y resolución comparado con otros espectrómetros de masas.

Nuestro espectrómetro es un híbrido MS-"tandem" de un Triple cuadrupolo (TQ) Agilent/Varian 320 en línea con un FT-ICR Agilent/Varian-920 de alta resolución, el cual está provisto con un magneto de 7T.

- El TQ está dotado de una fuente de ionización por electrospray (ESI). Incluye también una fuente nano-ESI. Su 2nd cuadrupolo es una cámara de fragmentación CID. TQ puede ser acoplado a interfaces cromatográficas (GC o HPLC). El rango de masas analizable está entre 20 y 2 000 m/z.



- La precision del of FT-ICR es del orden de ppm y una resolución incluso mayor que 10^6. Este espectrómetro incluye un módulo MALDI (matrix-assisted laser desorption ionization), cuyo rango está entre 50 y 10 000 m/z. En FT-ICR es posible aislar iones y realizar análisis de cada uno de ellos. También es posible excitarlos cinéticamente (mediante pulsos de radiofrecuencia SORI-CID), activar algunos de sus enlaces selectivamente por radiación IR (IRMPD) o no-selectivamente por captura electrónica (ECD). Estas opciones permiten la fragmentación o secuenciación controlada de los iones proporcionando una información valiosa de la estructura de los mismos. La técnica resultante permite no sólo el análisis cualitativo y estructural de especies sino tambien es una poderosa herramienta para estudiar la reactividad química, energética e interacciones molecualres de una amplia variedad de especies.

(Responsable: Juan Z. Dávalos Prado)

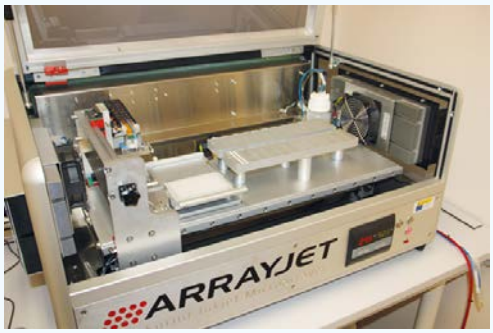
Microscopio de fluorescencia multi-fotónico y confocal láser de barrido (Olympus IX-71 / Micro-Time 200-PicoQuant).

Excitación: Láser Ti-Za (2 fotones; 750-850 nm; 80 MHz; 100 fs) y diodos (405 nm, 482 nm; 2.5-40 MHz; 100 ps). Detección de polarización de fluorescencia, con resolución temporal de ps-s (TTTR-TCSPC). Control de temperatura.

(Responsable: M. Pilar Lillo)

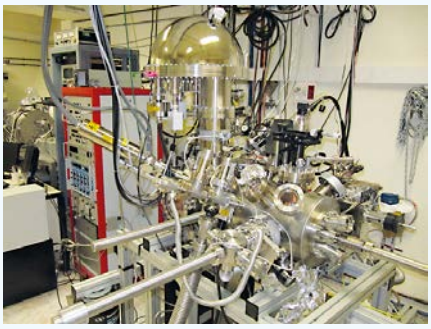
Plataforma de microarrays

(Responsables: Dolores Solís,
María Asunción Campanero-Rhodes)



Espectroscopía Mössbauer

(Responsables: J.F. Marco y J. de la Figuera)



Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con ionización y desorción por láser asistida por matriz (MALDI-TOF), modelo Voyager-DE PRO (Applied Biosystems) con intervalo de masas hasta 300.000 u en baja resolución (modo lineal) o hasta 10.000 u en alta resolución (modo reflectrón).

(Responsable: Rosa Lebrón Aguilar)

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

El IQFR en Datos y Cifras

Formación Académica:

- Tesis doctorales defendidas 182
- Becarios/Contratados Pre-doctorales 184
- Becarios/Contratados Post-doctorales 186
- Intercambio Científico 187
- Organización de cursos y eventos científicos 192
- Ciclos de Seminarios IQFR 194

Transferencia Tecnológica e Impacto socio-económico:

- Patentes 196
- Premios y Distinciones 196
- Comités Editoriales y Científicos 196
- Medios de Comunicación 199

Claustro Científico 201

Junta de Instituto 203

Distribución por Sexos del Personal Científico según Categoría Profesional 204

Resumen de los Datos Económicos 205

Formación Académica

Tesis doctorales defendidas

Nombre	Departamento	Fecha	Universidad	Titulo Tesis
José Ignacio Baños Sanz	Cristalografía y Biología Estructural	23/09/2013	Universidad Complutense de Madrid	Biología Estructural de Inositol Kinasas, enzimas implicadas en la regulación de inositol fosfatos
Cecilia Artola Recolons	Cristalografía y Biología Estructural	07/04/2014	Universidad Complutense de Madrid	Biología Estructural de Máquinas Moleculares de Reciclaje de Peptidoglicano. Implicaciones en Mecanismos de Resistencias a Antibióticos
Iván Acebrón Ávalos	Cristalografía y Biología Estructural	01/07/2014	Universidad Complutense de Madrid	Búsqueda racional de nuevas etiquetas de fusión: aplicaciones biotecnológicas de los dominios lectina trébol beta
Antonio Chaves Sanjuan	Cristalografía y Biología Estructural	15/10/2014	Universidad Internacional Menéndez Pelayo	Bases estructurales de la homeostasis del potasio en plantas: Regulación del transportador AKT1 y de la quinasa CIPK23
Juan Manuel Ortiz Guerrero	Química Física Biológica	31/05/2013	Universidad de Murcia	Papel de la vitamina B12 en la actividad de una familia de factores transcripcionales con una novedosa arquitectura de dominios
Fernando Díez García	Química Física Biológica	22/02/2013	Universidad Complutense de Madrid	Análisis conformacional de péptidos prebioticos plausibles y su interacción con ácidos nucleicos, arenos y nucleótidos
Soraya Serrano Serrano	Química Física Biológica	04/06/2014	Universidad Complutense de Madrid	Interacciones proteína-membrana: una aproximación estructural por RMN utilizando sistemas modelo

Nombre	Departamento	Fecha	Universidad	Titulo Tesis
Santiago Martínez Lumbreras	Química Física Biológica	19/11/2013	Universidad Autónoma de Madrid	The role of Gbp2p, Nab2p and Pub1p along the mRNA cycle: structural studies by NMR and other biophysical techniques
Silvia Lisa Ferrer	Química Física Biológica	04/09/2013	Universidad Complutense de Madrid	Interruptores moleculares en la génesis de PrP patógenas: Metionilsulfósxidos y sus modelos
Sebastián Raja	Química Física Biológica	08/10/2013	Universidad Autónoma de Madrid	Conformational Dynamics and Assembly of the Ribosomal Stalk Proteins
Nerea Martín Pintado	Química Física Biológica	06/2013	Universidad Autónoma de Madrid	Estudio mediante RMN de la estructura y estabilidad de ácidos nucleicos con furanosas modificadas
María Encina López Arias	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada	01/07/2013	Universidad Complutense de Madrid	Aplicaciones de plumas de ablación de semiconductores en óptica no lineal y síntesis de nuevos materiales
Grégory Gitzinger	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada	07/03/2013	Universidad Complutense de Madrid	Dinámica de predisociación y control de la fotoionización de yoduro de metilo con pulsos láser de femtosegundos
Luis Cerdán	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada	08/02/2013	Universidad Complutense de Madrid	Láseres de colorante en estado sólido: retroalimentación por dispersión y dispositivos integrados
Mª Eugenia Pérez-Ojeda	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada	10/07/2014	Universidad Complutense de Madrid	Preparación y aplicaciones ópticas de sistemas híbridos orgánicos-inorgánicos basados en silsesquioxanos oligoméricos poliédricos (POSS) funcionalizados con colorantes fluorescentes
Matteo Monti	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada	11/07/2014	Universidad Autónoma de Madrid	Ultrathin iron oxide films on Ru (0001)

Becarios/Contratados Pre-doctorales

Departamento de Cristalografía y Biología Estructural

Nombre	Agencia Financiadora	Fecha de Inicio	Director
Javier Gutiérrez Fernández	CSIC	2011-2014	Juan A. Hermoso
Cecilia Artola Recolons	MINECO	2010-2014	Juan A. Hermoso
Noelia Bernardo García	MINECO	2010	Juan A. Hermoso
Teresa Domínguez Gil-Velasco	MINECO	2012	Juan A. Hermoso
Alejandra Carriles Linares	CAM	2014	Juan A. Hermoso
Elsa Franco Echevarría	MINECO	2012	Beatriz González Pérez
María Ángela Polo Sainz	CSIC	2013	Juliana Sanz Aparicio
Mercedes Ramírez Escudero	MINECO	2012	Juliana Sanz Aparicio
Iván Acebrón Ávalos	MINECO	2011-2014	José Miguel Mancheño
Yanaisis Álvarez Sánchez	CSIC-CITMA	2010-2014	José Miguel Mancheño Martín Martinez Ripoll Ernesto Moreno
Antonio Chaves Sanjuan	MINECO	2010-2014	Armando Albert

Departamento de Estructura, Energía y Reactividad Química

Nombre	Agencia Financiadora	Fecha de Inicio	Director
Javier González	FPI, MINECO	01/09/2010	JZ Dávalos Prado

Departamento de Química Física Biológica

Nombre	Agencia Financiadora	Fecha de Inicio	Director
Soraya Serrano Serrano	FPI, MINECO	01/11/2009	M. Bruix, M.A. Jiménez
Héctor Zamora Carreras	FPI, MINECO	01/12/2012	M. Bruix, M.A. Jiménez
Juan Manuel Ortiz Guerrero	JAE-pre, CSIC	01/09/2008	S. Padmanabhan
Santiago Martínez Lumbreras	CAM	01/01/2009	J.M. Pérez-Cañadillas
Angélica Inés Partida Hanón	Proyecto	01/09/2014	M. Bruix, M.A. Jiménez
Jesús Fernández Zapata	FPI, MINECO	01/01/2014	S. Padmanabhan
Aránzazu Gallego García	Proyecto	01/10/2014	S. Padmanabhan
Javier Martínez Fernández	MINECO	01/09/2010	M. Gasset
Erney Ramírez	JAE-Pre (CSIC)	01/05/2010	P. Chacón
Palma Rico Lastres	FPI, MINECO	21/06/2010	M. Menéndez
Lara López Merino	JAE-Pre (CSIC)	01/11/2009	Mª D. Solís

Nombre	Agencia Financiadora	Fecha de Inicio	Director
Guadalupe García Moreno	CIBERES	15/06/2012	M. Menéndez
Ioanna Kalograiaki	FP7-ITN- GA:289003	01/08/2012	Mª D. Solís
Radoslaw Borowski	FP7-ITN-GA:317297	01/09/2013	Mª D. Solís
Miguel Mompean García	FPI	11/2012	D.V. Laurents/ C. Gonzalez
Nerea Martín Pintado	JAE	06/2009	C. Gonzalez
Miguel Garavís	FPI (CBMSO)	OCT 2009	C. Gonzalez/ A. Villasante

Departamento de Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada

Nombre	Agencia Financiadora	Fecha de Inicio	Director
Ignacio López Quintás	FPI, MINECO	01/09/2011	Marta Castillejo Striano y Margarita Martín Muñoz
Luis Cerdán	Contrato de Proyecto	01/10/2012-28/02/2013	Angel Costela e Inmaculada García-Moreno
Mª Eugenia Pérez-Ojeda	JAE-Pre (CSIC)	01/09/2009	Inmaculada García-Moreno y José Luis Chiara
Gonzalo Durán	FPI, MINECO	01/08/2011	Inmaculada García-Moreno y Mª José Ortiz
Cecilia Bores Quijano	FPI, MINECO	01/12/2011	Enrique Lomba García
Vicente Sánchez Gil	CSIC	01/10/2011	Eva González Noya
Matteo Monti	FPI, MINECO	01/09/2010-01/09/2014	Juan de la Figuera y J.F. Marco
Laura Martín	FPI, MINECO	01/01/2014	Juan de la Figuera y J.F. Marco

Becarios/Contratados Post-doctorales

Departamento de Cristalografía y Biología Estructural

Nombre	Agencia Financiadora	Fecha de Inicio	Director
Lisandro Otero	NIH	2011-2013	Juan A. Hermoso
César Carrasco López	CSIC	2013	Juan A. Hermoso
Iván Acebrón Ávalos	CSIC	2013	Juan A. Hermoso
Sergio Galán Bartual	MINECO	2012-2014	Juan A. Hermoso
Antonio Chaves Sanjuán	MINECO	01/10/2014	María José Sánchez Barrena

Departamento de Estructura, Energía y Reactividad Química

Nombre	Agencia Financiadora	Fecha de Inicio	Director
Carlos Alberto Cuevas Rodríguez	MINECO	03/2013	Alfonso Saiz López
Rafael Pedro Fernández Cullen	MINECO	03/2013	Alfonso Saiz López
Cristina Prados Román	MINECO	03/2013	Alfonso Saiz López

Departamento de Química Física Biológica

Nombre	Agencia Financiadora	Fecha de Inicio	Director
M. Flor García Mayoral	Proyecto		M. Bruix
José Ramón López-Blanco	CAM/MI		P. Chacón
Mónica Álvarez Pérez	EU-FP7 (GlycoHIT project)	01/06/2012	Mª D. Solís
	CSIC	12/05/2014	
Noemí Bustamante Spuch	CIBERES	30/11/2009	M. Menéndez
Mª Asunción Campanero Rhodes	JAEDoc (CSIC)	16/09/2011	Mª D. Solís
Manuel Iglesias Bexiga	CAM (BIPPED-2)	15/07/2012	M. Menéndez
	CSIC	13/02/2014	
	CIBERES	10/09/2014	
Irene Gómez Pinto	JAE	01/01/11	C. González

Departamento de Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada			
Nombre	**Agencia Financiadora**	**Fecha de Inicio**	**Director**
Luis Cerdán	Research Project	01/03/2013	Angel Costela e Inmaculada García-Moreno
Raquel Gargallo	Research Project	01/03/2014	Juan de la Figuera

Intercambio Científico

Nombre	Institución Origen	Institución Destino	Fechas	Departamento
Teresa Domínguez Gil-Velasco	IQFR/CSIC	Univ. de Notre Dame (USA)	28/04/14-25/07/14	Cristalografía y Biología Estructural
Renee Bouley	Univ. de Notre Dame (USA)	IQFR/CSIC	26/05/14-01/07/14	Cristalografía y Biología Estructural
Ángel Vizoso	Univ. de La Coruña	IQFR/CSIC	O1/10/2013-31/12/2013	Cristalografía y Biología Estructural
Lourdes Infantes	IQFR/CSIC	CCDC Cambridge, UK	01/10/2013-30/09/2014	Cristalografía y Biología Estructural
Laura Salum	CIHIDECAR-CONICET, Argentina	QFR/CSIC	16/12/2013-14/03/2014	Estructura, Energía y Reactividad química
Violeta Romero	Universidad Federico Villarreal, Lima-Perú	IQFR/CSIC	01/12/2014-31/12/2014	Estructura, Energía y Reactividad química
Arminda Tirado	Universidad Federico Villarreal, Lima-Perú	IQFR/CSIC	01/12/2014-31/12/2014	Estructura, Energía y Reactividad química
Anoop Mahajan	Indian Institute of Tropical meteorology	IQFR/CSIC	04/2014	Estructura, Energía y Reactividad química
Juan Carlos Gómez Martín	University of Leeds	IQFR/CSIC	04/2014	Estructura, Energía y Reactividad Química

Nombre	Institución Origen	Institución	Fechas	Departamento
Chistopher Blaszczack-Boxe	University of New-York	IQFR/CSIC	04/2014	Estructura, Energía y Reactividad química
Rafael Pedro Fernández Cullen	CONICET	IQFR/CSIC	05/2014	Estructura, Energía y Reactividad química
María Navarro	University of Miami	IQFR/CSIC	08/09/2014	Estructura, Energía y Reactividad química
Héctor Zamora	IQFR/CSIC	IBG-KIT center	01/08/2014-20/11/2014	Química Física Biológica
D. Soler	U. Girona	IQFR/CSIC	14/01/2013-13/05/2013	Química Física Biológica
Carlos A. Salgueiro	U. Nova de Lisboa	IQFR/CSIC	11-18/02/2013 01-14/07/2013 11–19/02/2014	Química Física Biológica
Joana Dantas	U. Nova de Lisboa	IQFR/CSIC	11–18/02/2013 01–14/07/2013	Química Física Biológica
Palma Rico Lastres	IQFR/CSIC	University of Newcastle	02/09/2013 30/11/2013	Química Física Biológica
Ioanna Kalograiaki	IQFR/CSIC	Semelweis University Faculty of Health and Public Services (Budapest)	26/03/2013	Química Física Biológica
Ioanna Kalograiaki	IQFR/CSIC	Instituto de Agro-biotecnología CSIC-UPNA (Pamplona)	06/10/2013 10/11/2013	Química Física Biológica
Ioanna Kalograiaki	IQFR/CSIC	Royal Institute of Technology (KHT)	08/09/2014 26/09/2014	Química Física Biológica
Ioanna Kalograiaki	IQFR/CSIC (Estocolmo)	ATTANA AB	28/09/2014 10/10/2014	Química Física Biológica
Radoslaw Borowski	IQFR/CSIC	CIB/CSIC	06/10/2014 05/12/2014	Química Física Biológica
Paul Fitzpatrick	University of Texas, San Antonio/ EEUU	IQFR/CSIC	01-04/2014	Química Física Biológica

Nombre	Institución Origen	Institución	Fechas	Departamento
Santiago Ruiz Martínez	Universidad de Girona	IQFR/CSIC	09-11/2014	Química Física Biológica
Patrick J.B. Edwards	Massey University, Palmerston North, Nueva Zelanda	IQFR/CSIC	04/2013	Química Física Biológica
Hala Abou Assi	Mcgill University, Montreal/ Canada	IQFR/CSIC	09-11/2014	Química Física Biológica
Alfredo Villasante	CBMSO/CSIC	IQFR/CSIC	01/01/2013 31/12/2014	Química Física Biológica
Daniele Cioffini	Istituto di Fisica Applicata "Nello Carrara" Consiglio Nazionale delle Ricerche, Sesto Fiorentino, Italia	IQFR/CSIC	27/01/2014-30/07/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Marta Castillejo Striano	IQFR/ CSIC	Blackett Laboratory, Imperial College London, Reino Unido	09/2012-02/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Mª Eugenia Pérez-Ojeda	IQFR/CSIC	Lund University, Lund, Suecia	01/05/2013-01/07/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Vicente Sánchez Gil	IQFR/CSIC	Universidad Federal Rio Grande do Sul (Brasil)	08/10/2013 08/11/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Vicente Sánchez Gil	IQFR/CSIC	Institute of Solid State Physics, Budapest	01/09/2014 01/11/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Cecilia Bores Quijano	IQFR/CSIC	Universidad Federal Rio Grande do Sul (Brasil)	23/05/2014 23/06/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Cecilia Bores Quijano	IQFR/CSIC	Technische Universität Wien	01/04/2013 21/12/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada

Nombre	Institución Origen	Institución	Fechas	Departamento
Cecilia Bores Quijano	IQFR/CSIC	Department of Chemical Engineering, University of Edinbourgh	03/09/2014 03/12/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Jakub Pekalski	Institute of Physical Chemistry (Polish Academy of Sciences) Varsovia	IQFR/CSIC	04/05/2013 28/06/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Alexandre Furlan	Universidad Federal Rio Grande do Sul (Brasil)	IQFR/CSIC	12/03/2014 10/04/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Enrique Lomba García	IQFR/CSIC	Universidad Federal Rio Grande do Sul (Brasil)	17/09/2013 01/10/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Enrique Lomba García	IQFR/CSIC	Université Pierre et Marie Curie Jussieu (Paris)	01/10/2014 02/11/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Noe García Almarza	IQFR/CSIC	Universidad Federal Rio Grande do Sul (Brasil)	20/04/2014 02/05/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Eva González Noya	IQFR/CSIC	Universidad Federal Rio Grande do Sul (Brasil)	15/07/2013 27/07/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Eva González Noya	IQFR/CSIC	Technische Universität Wien (Austria)	24/09/2014 02/10/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Matteo Monti	IQFR/CSIC	Berkeley National Labs (EEUU)	15/08/2013 26/10/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada

Nombre	Institución Origen	Institución	Fechas	Departamento
Juan de la Figuera	IQFR/CSIC	Berkeley National Labs (EEUU)	15/07/2013 16/08/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
José F. Marco	IQFR/CSIC	Universidad de Chile (Santiago, Chile)	22/06/2013 14/07/2013	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Laura Martín García	IQFR/CSIC	Berkeley National Labs (EEUU)	31/07/2014 09/09/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
Juan de la Figuera	IQFR/CSIC	Berkeley National Labs (EEUU)	24/07/2014 02/09/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada
José F. Marco	IQFR/CSIC	Universidad de Santiago de Chile (Chile)	06/11/2014 27/11/2014	Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada

Organización de cursos y eventos científicos

Organizador	Tipo	Título	Fecha	Lugar
Juan A. Hermoso	Congreso Científico	XIV Congress of The Spanish Biophysical Society	11-13/06/2014	Alcalá de Henares
Juan A. Hermoso	Congreso Científico	11th European Meeting on the Molecular Biology of the Pneumococcus	28-31/05/2013	Madrid
Juan A. Hermoso Armando Albert	Workshop	Macromolecular Crystallography School	6-10/05/2013	Madrid
Juan A. Hermoso Armando Albert	Workshop	Macromolecular Crystallography School	26-31/05/2014	Madrid
José Miguel Mancheño	Curso	Protein Crystallography Course	11-12/04/2013	TARTU (Estonia)
Rosa Lebrón Aguilar	Curso de especialización	Cromatografía de Líquidos acoplada a la Espectrometría de Masas	25-28/11/2013	IQFR/CSIC
Rosa Lebrón Aguilar	Curso de especialización	Cromatografía de Líquidos acoplada a la Espectrometría de Masas: 1ª edición 2014	13-16/10/2014	IQFR/CSIC
Rosa Lebrón Aguilar	Curso de especialización	Cromatografía de Líquidos acoplada a la Espectrometría de Masas: 2ª edición 2014	27-30/10/2014	IQFR/CSIC
Marta Bruix	Comité Organizador	Congreso GERMN	22-25/09/2014	Alcalá de Henares
Marta Bruix	Comité Organizador	Congreso SBE	11-13/06/2014	Alcalá de Henares

Organizador	Tipo	Título	Fecha	Lugar
Dolores Solís	Workshop	DYNANO-GLYCOPHARM Summer School	30/09/2013 02/10/2013	Centre of Biological Research (CIB-CSIC)
Dolores Solís	Curso	Chemical Glycobiology & Biomedicine. Principles of the Sugar Code	06/06/2013	UCD School of Chemistry and Chemical Biology University College (Dublin)
Douglas.V. Laurents	Simposio	Primer simposio de jovenes investigadores del IQFR	20/02/2014	IQFR/CSIC
Mohamed Oujja	Taller, actividad. Semana de Ciencia y Tecnología del CSIC	Limpieza con láseres	11/2013 y 11/2014	IQFR/CSIC
Marta Castillejo Striano	Simposio	"Laser Materials Interactions for Micro and Nano Applications" E-MRS Spring Meeting	27-31/05/ 2013	Estrasburgo, Francia
Marta Castillejo Striano	Reunión científica de usuarios	4th LASERLAB-Europe III User's Meeting, "Using laser sources and secondary sources as diagnostic tools for science	26-27/09/ 2013	Laboratoire Lasers, Plasmas et Procédés Photoniques (LP3), Marsella, Francia
Esther Rebollar González	Workshop	Jornadas de microscopía AFM. Presentación de la plataforma AFM MultiMode 8 de Bruker Nano Surfaces. Estado del arte, soluciones y sesiones prácticas de manejo del microscopio MultiMode 8	23-24/09/ 2014	Instituto de Estructura de la Materia CSIC, Madrid

Organizador	Tipo	Título	Fecha	Lugar
Gabinete Formación CSIC (Biqfr)	Curso: Cultura científica: Divulgación y comunicación de la ciencia	Creación de identidad digital. La web 2.0	21/03/2013	Jardín Botánico. Madrid
CSIC-MadrI+D (Biqfr)	Divulgación: La noche de los investigadores	El Rockefeller y el espíritu Rockefelleriano	27/09/2013	IQFR/CSIC
Biqfr	Workshops	Presentación iLumina	06/02/2014	IQFR/CSIC

Ciclos de Seminarios IQFR

Conferenciante	Título	Fecha
María José Sánchez Barrena	Frequenin/NCS-1 as a pharmacological target for synapse regulation in X-linked mental retardation and autism	17/12/2014
María José Sánchez Barrena	Bin2 is a membrane sculpting N-BAR protein that influences leucocyte podosomes, motility and phagocytosis	13/02/2013
Lourdes Infantes	Structural Information in Chemistry	18/11/2014
William Seitz	Entropy vs. Mixing: What Determines Complexity	27/05/2014
Alfonso Saiz López	Grupo de Química Atmosférica y Clima	04/06/2013
Carlos Alberto Cuevas Rodríguez	Evolution of NO2 levels in Spain from 1996 to 2012 and UVAS retrieval algorithms	12/03/2014
Cristina Prados Román	A negative feedback between anthropogenic ozone pollution and enhanced ocean emissions of iodine	23/04/2014
Lara López Merino	Las galectinas: tan parecidas, tan diferentes	27/06/2013
Palma Rico Lastres	Caracterización estructural y funcional de la glucosaminidasa LytB de *Streptococcus pneumoniae*	26/03/2014
Noemí Bustamante Spuch	Estudio de la especificidad de sustrato de los motivos de unión CW_7 de la endolisina Cpl-7	30/04/2014

Conferenciante	Título	Fecha
Ioanna Kalograiaki	Explorando patrones de glicosilación de bacterias patógenas y vesículas extracelulares como marcadores para receptores endógenos	11/06/2014
Rubén Martínez-Buey	Mecanismos de reconocimiento de proteínas +TIPS (TIP interacting proteins)	06/06/2014
Nerea Martín Pintado	Interacciones no convencionales en ácidos nucleicos modificados	04/2013
Miguel Garavís	Estructuras no canónicas en ácidos nucleícos teloméricos y centroméricos	18/06/2014
Rebeca de Nalda Mínguez	Detener el tiempo: pulsos de luz para observar cambios ultrarrápidos	08/05/2014
Marta Castillejo Striano	Laser controlled fabrication of nanostructures	18/11/2014
Cecilia Bores Quijano	Dinámica y transiciones de fase de fluidos complejos adsorbidos en vidrios porosos	09/04/2014

Transferencia Tecnológica e Impacto Socio-Económico

Patentes

Autores	Titulo	Año	Código
Alfonso Saiz López, Arturo Alonso, Chiara Cerruti, Tomás Belenguer Dávila	Sonda atmosférica para detección remota a alta resolución de gases traza	2014	ES 201431130
Pedro García, Margarita Menéndez, Ernesto García, Roberto Díez, Héctor de Paz, Noemí Bustamante	Enzibióticos bacteridas mejorados frente a neumococo y otras bacterias	2013 (España) 2014 (Internacional)	P201330777 PCT/ES2014/070429

Premios y distinciones

- **Marta Bruix**, Premio Bruker del Grupo Especializado de RMN de la RSEQ, Septiembre 2014.
- **Nerea Martín Pintado**, Premio a la mejor tesis de RMN. Otorgado por el GERMN (Grupo de RMN de la RSEQ)
- **Luis Cerdán** recibió el Premio Científico Innova 2013 (concedido por Innova Scientific) al mejor trabajo experimental publicado en 2013 y el Premio Extraordinario de Tesis Doctoral.

Comités Editoriales y Científicos

Participante	Comité/revista	Actividad
Martín Martínez Ripoll, Juan A. Hermoso y Armando Albert	Comité editorial Colección Divulgación Eds. CSIC (2014) ISBN: 978-84-00-09800-1 Eds. Catarata (2014) ISBN: 978-84-8319-906-0	Coordinadores y autores Libro "A través del Cristal. Cómo la cristalografía ha cambiado la vision del mundo".
Armando Albert	Grupo Especializado de Cristalografía y Crecimiento Cristalino-RSEQ	Tesorero

Participante	Comité/revista	Actividad
Alfonso Saiz López	Mission Advisory Group of the European Space Agency's Earth Observation Satellite Sentinel-5 Precursor, TROPOMI	Definición de la misión y requerimientos científicos
Alfonso Saiz López	Scientific Steering Committee of the international Surface Ocean-Lower Atmosphere Study (SOLAS)	Definición de objetivos estratégicos: Química Atmosférica
Alfonso Saiz López	Scientific Report	Editor
Alfonso Saiz López	Science, Nature, PNAS, JGR, Geophysical Research Letters, Atmos. Chem Phys., Environmental Chemistry, NASA, NSF, NRC, DFG, NERC	Revisor
Alfonso Saiz López	Sesión de halógenos troposféricos en las conferencias AGU 2014 y EGU 2013 y 2014	Coordinador
María A. Gasset	PLosOne	Editor
M. Pilar Lillo	ISRN Biophysics	Editor
A. Ulises Acuña	IUPAC Photochemistry Group	
Douglas V. Laurents	Arch. Biochem. Biophys.	Miembro de la Junta Editorial
Marta Castillejo Striano	Miembro electo como Chair of the Board of User's Representatives, Integrated Initiative of European Laser Infrastructures y Miembro del Comité de Gestión de LASERLAB Europe III (7º PM de la Unión Europea).	Gestión de acceso de usuarios a infrestructuras láser del Consorcio LASERLAB Europe, desde 01/2009 hasta el presente.
Marta Castillejo Striano	Conferencia Internacional LACONA (Lasers in the Conservation of Artworks)	Miembro del Comité Científico permanente Desde 11/2003
Marta Castillejo Striano	Conferencia Internacional O3A, Optics for Arts, Architecture and Archaeology, SPIE International Symposium on Optical Metrology, Munich, Alemania. 06/2013	Miembro del Comité Científico

Participante	Comité/revista	Actividad
Marta Castillejo Striano	Conferencia Internacional TECHNART 2013, Analytical Spectroscopy in Art and Archaeology at the Rijksmuseum, Amsterdam, Holanda. 23-27/09/2013	Miembro del Comité Científico
Marta Castillejo Striano	Simposio "Light-Matter Interactions and Materials" de la "Internacional Conference on Lasers and Electrooptics, CLEO 2013 y CLEO 2014, San Jose, California, USA.	Miembro del Comité Científico del Simposio
Marta Castillejo Striano	Simposio "Light-Matter Interactions and Materials" de la Conferencia Internacional CLEO Europe 2013, Munich, Alemania.	Miembro del Comité Científico del Simposio
Enrique Lomba García	Condensed Matter Physics (Ukraine)	Miembro del Consejo Editorial
José F. Marco	Applications of the Mössbauer Effect	Miembro del Consejo Asesor Internacional 05/2007-05/2013
José F. Marco	International Symposium on the Industrial Applications of the Mössbauer Effect	Miembro del Comité Científico Ejecutivo
José F. Marco	International Conference on the Applications of the Mössbauer Effect. 2013, Opatija, Croacia	Miembro del Comité del Programa Internacional
José F. Marco	Mössbauer Effect Data Center	Miembro del Consejo Asesor Internacional. Desde 2007

Medios de comunicación

Nombre	Medio y fecha
Juan A. Hermoso	CSIC (08/05/2014) http://bit.ly/1Ca2GB3
Juan A. Hermoso	RTVE (08/05/2014) http://bit.ly/1ECFPhE
Juan A. Hermoso	Terra (08/05/2014) http://bit.ly/1AhBJVC
Juan A. Hermoso	DOCSALUD.com (20/05/2014) http://bit.ly/1C8tqjH
Juan A. Hermoso	El Universal (09/05/2014) http://bit.ly/1FRLOwt
Juan A. Hermoso	IMPACTO.mx (08/05/2014) http://bit.ly/1B8mT32
Juan A. Hermoso	ABC salud (08/05/2014) http://bit.ly/1GIKkIv
Juan A. Hermoso	La Voz Digital (09/05/2014) http://bit.ly/1xgtLLt
Juan A. Hermoso	Entorno Inteligente (09/05/2014) http://bit.ly/1wyrkc6
Juan A. Hermoso	Vive Sana (09/05/2014) http://bit.ly/1GIKFuu
Juan A. Hermoso	Diario de Yucatán (08/05/2014) http://bit.ly/1F2TTzH
Juan A. Hermoso	El Diario Montañés (08/05/2014) http://bit.ly/1FRN7LH
Juan A. Hermoso	EFE-Futuro (08/05/2014) http://bit.ly/1wyrJLs
Juliana Sanz Aparicio	*madri+d:(23/4/2013)* http://bit.ly/1Ca45Yj
Juliana Sanz Aparicio	*La Razón (25/4/2013)* http://bit.ly/1D9WWqJ
Juliana Sanz Aparicio	CSIC (22/04/0143) http://bit.ly/1D9XkWj
Juliana Sanz Aparicio	SoloCiencia.com (22/04/2013) http://bit.ly/1b4xTd1
Juliana Sanz Aparicio	Química y Sociedad (23/04/2013) http://bit.ly/1GvIYNJ
Juliana Sanz Aparicio	Negocio Tecnológico (30/04/2013) http://bit.ly/1Ca4olT
Juliana Sanz Aparicio	Diario de Sevilla (29/04/2013) http://bit.ly/1Bvpx7K
Juliana Sanz Aparicio	paperblog – Empresa (01/05/2013) http://bit.ly/1AhDceM
Juliana Sanz Aparicio	Anales de Química (2013, 109(2): 161-166) http://bit.ly/18eBMu4
Juliana Sanz Aparicio	fisicahoy (23/04/2013) http://bit.ly/1wysK6l

Nombre	Medio y fecha
Juliana Sanz Aparicio	Bitnavegantes (22/04/2013) http://bit.ly/1xgvpg1
Juliana Sanz Aparicio	Sinc (22/04/2013) http://bit.ly/1L1LQsb
Juliana Sanz Aparicio	Asaja (26/04/2013) http://bit.ly/1C8PM4K
Martín Martínez Ripoll	*La ONU declara 2014 Año Internacional de la Cristalografía*. En Análisis Madri+d, *28 Enero 2014* http://bit.ly/1NScvXg
Clara Gómez	Ortodoncia Española (2014, 52(3): 7-15) (Premio al mejor artículo editado en Ortodoncia Española,2014)
Biqfr	Soporte de la gestión documental para la elaboración del libro dedicado al 75 aniversario del CSIC (2014)
Biqfr	Ha participado con fondos en la exposición: Generación del 14. Ciencia y Modernidad. Organizada por la Biblioteca Nacional 14/03-01/06 (2014)
Biqfr	Ha participado con fondos en la exposición: Marie Sklodowska Curie: una polaca en París. Organizada por el Museo de Ciencias Naturales. 05/03-15/10 (2014)
Biqfr	Ha participado con fondos en la exposición: La internacionalización de la cultura española. Organizada por la Residencia de Estudiantes (desde 24/11/2014)

Claustro Científico

Presidente:	Enrique Lomba García (Hasta 03/07/2013)	(Profesor de Investigación)
	Juan de la Figuera Bayón (Desde 04/07/2013)	(Científico Titular)
Secretario:	Armando Albert de la Cruz	(Investigador Científico)
Miembros:	A. Ulises Acuña Fernández	(Profesor Ad honorem)
	Claudio Gutiérrez de la Fe	(Profesor Ad honorem)
	Manuel Rico Sarompas († 01/12/2014)	(Profesor Ad honorem)
	Marta Bruix Bayés	(Profesora de investigación)
	Ángel Costela González	(Profesor de Investigación)
	Francisco Javier García de Abajo (Hasta 31/05/2013)	(Profesor de Investigación)
	Inmaculada García-Moreno Gonzalo	(Profesora de Investigación)
	Carlos González Ibáñez	(Profesor de Investigación)
	Juan A. Hermoso Domínguez	(Profesor de Investigación)
	Enrique Lomba García	(Profesor de Investigación)
	Martín Martínez Ripoll	(Profesor de Investigación)
	Rafael Notario Bueno	(Profesor de Investigación)
	Jorge Santoro Said	(Profesor de Investigación)
	Armando Albert de la Cruz	(Investigador Científico)
	Rosa Becerra Arias	(Investigadora Científico)
	Marta Castillejo Striano	(Investigadora Científico)
	Ángel Cuesta Ciscar (Hasta 30/06/2013)	(Investigador Científico)
	María A. Gasset Vega	(Investigadora Científico)
	Mª Ángeles Jiménez López	(Investigadora Científico)
	José Francisco Marco Sanz	(Investigador Científico)
	Margarita Martín Muñoz	(Investigadora Científico)
	Margarita Menéndez Fernández	(Investigadora Científico)
	Subramanian Padmanabhan	(Investigador Científico)
	Alfonso Saiz-López	(Investigador Científico)
	Juliana Sanz Aparicio	(Investigadora Científico)
	Mª Dolores Solís Sánchez	(Investigadora Científico)
	Ángel Vegas Molina (Hasta 31/10/13)	(Investigador Científico)

Miembros:	Pablo Chacón Montes	(Científico Titular)
	Juan Z. Dávalos Prado	(Científico Titular)
	Pablo Echenique Robba	(Científico Titular)
	Juan de la Figuera Bayón	(Científico Titular)
	Noé García Almarza	(Científico Titular)
	Clara Gómez Hernández	(Científica Titular)
	Eva González Noya	(Científica Titular)
	Beatriz González Pérez	(Científica Titular)
	Lourdes Infantes San Mateo	(Científica Titular)
	Douglas V. Laurents	(Científico Titular)
	Rosa Lebrón Aguilar	(Científica Titular)
	Mª Pilar Lillo Villalobos	(Científica Titular)
	José Miguel Mancheno Gómez	(Científico Titular)
	Claudio Martín Álvarez (Hasta 24/10/2013)	(Científico Titular)
	Rebeca de Nalda Mínguez	(Científica Titular)
	José Mª Oliva Enrich	(Científico Titular)
	José Manuel Pérez Cañadillas	(Científico Titular)
	José Mª Santiuste Bermejo	(Científico Titular)
	Silvia Zorrilla López (Hasta 15/06/2013)	(Científica Titular)
	Esther Rebollar González	(Ramón y Cajal)
	Mª José Sánchez Barrera	(Ramón y Cajal)

Junta de Instituto

Presidente:

Dr. D. Enrique Lomba García
(Director hasta 03/07/2013)

Dr. D. Juan de la Figuera Bayón
(Director desde 04/07/2013)

Secretario:

Dña. Isabel Cabo Chaves
(Gerente hasta 14/02/2014)

D. Antonio Rubinos Pérez
(Gerente desde 15/02/2014)

Vocales:

Dr. D. Carlos González Ibáñez
(Vicedirector hasta 03/07/2013)

Dr. D. Juan de la Figuera Bayón
(Vicedirector hasta 03/07/2013)

Dr. D. Douglas V. Laurents
(Vicedirector desde 04/07/2013)

Dr. D. Juan Dávalos Prados
(Vicedirector desde 04/07/2013)

Dr. D. Armando Albert de la Cruz
(Jefe del Departamento de Cristalografía y Biología Estructural)

Dr. D. Rafael Notario Bueno
(Jefe del Departamento de Estructura, Energía y Reactividad Química)

Dra. Dña. Marta Bruix Bayés
(Jefa de Departamento de Química Física Biológica)

Dr. D. José Francisco Marco Sanz
(Jefe del Departamento de Sistemas de Baja Dimensionalidad, Superficies y Materia Condensada).

Dra. Dña. Mª Dolores Solís Sánchez
(Representante de Personal)

Dña. Mª Carmen Pérez Bécares
(Representante de Personal hasta 12/06/2014)

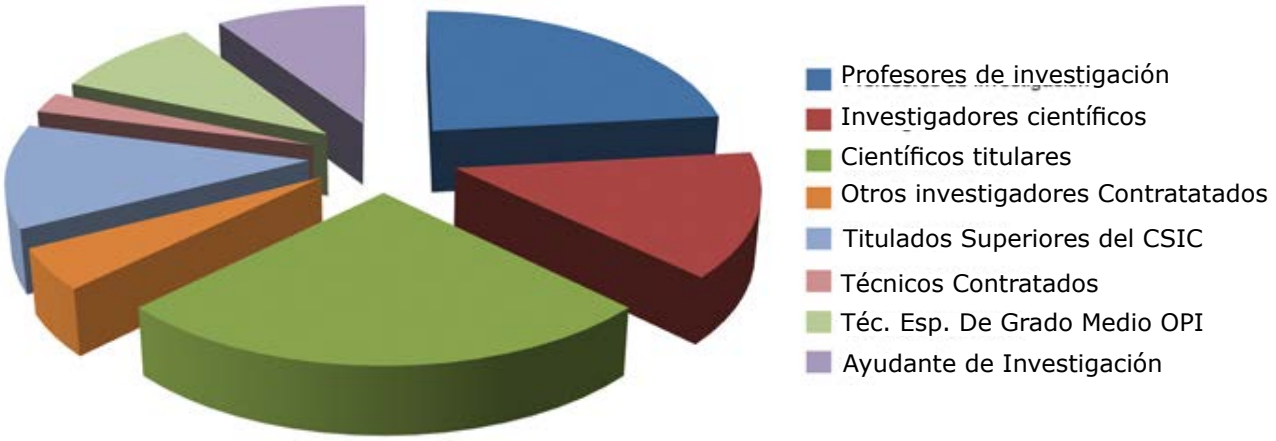
D. Antonio Rubinos Pérez
(Representante de Personal hasta 14/02/2014)

D. Jesús López Mascaraque
(Representante de Personal)

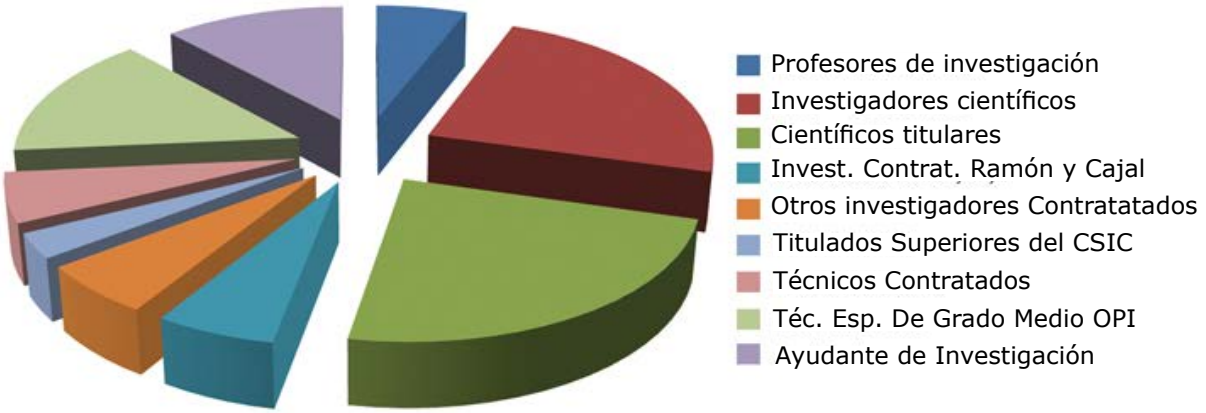
Distribución por sexos del Personal Científico según Categoria Profesional

Categoría	Mujeres	Hombres
Profesores de Investigación	2	11
Investigadores Científicos	8	6
Científicos Titulares	8	11
Investigadores OPI	0	0
Investigadores Contratados "Ramón y Cajal"	2	0
Otros Investigadores Contratados	2	2
Titulados Superiores del CSIC	1	5
Técnicos Contratados	2	1
Tec. Esp de Grado Medio OPI	5	4
Ayudantes de Investigación	4	4
Auxiliares de Laboratorio	0	0
Total	**34**	**44**

Hombres



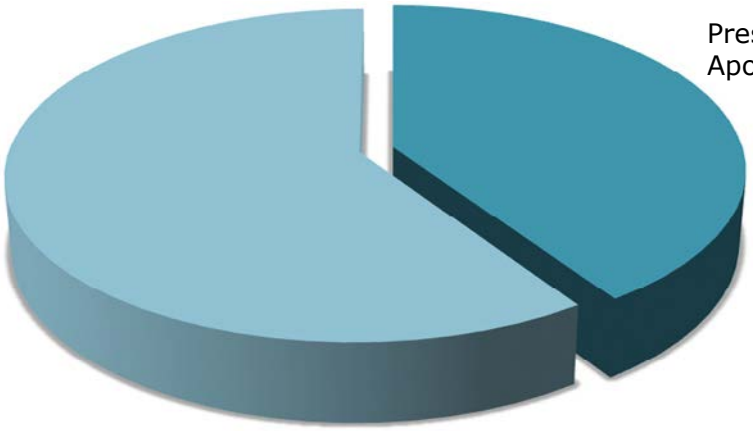
Mujeres



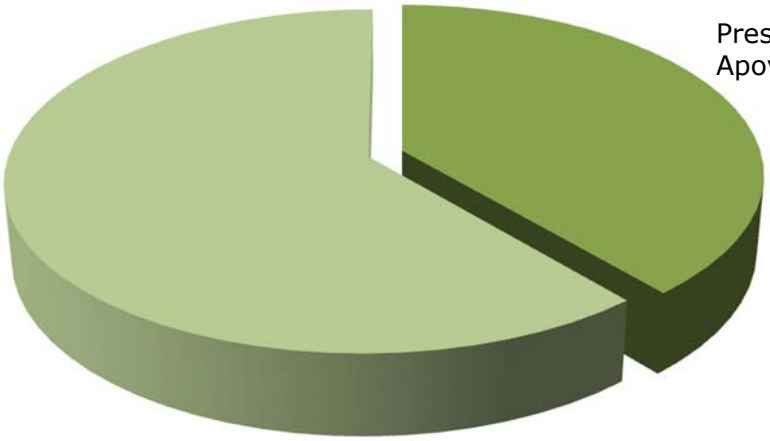
Resumen de los Datos Económicos

Concepto	2013	2014
Presupuesto Ordinario	421.625,24	514.002,45
Apoyo a la Infraestructura	114.923,04	118.823,45
Proyectos y Contratos del Centro	848.442,06	929.437,18
Total	**1.384.990,34**	**1.562.263,08**

2013



2014



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

SERRANO 119
28006 MADRID