

QUIRALIDAD Y ACTIVIDAD ÓPTICA ¿HACIA UNA INVERSIÓN DE LA DISIMETRÍA MOLECULAR?

Beatriz Mollerach

8 Panchsheel Marg 110021, New Delhi, India.
beatrizmgobbi@yahoo.com

RESUMEN

La interacción de las moléculas orgánicas con la luz polarizada estuvo al comienzo de las investigaciones de Louis Pasteur. La quiralidad (disimetría molecular) y la actividad óptica (polarización rotatoria) son dos propiedades ligadas y propias de las moléculas orgánicas. Este tema marcó las investigaciones iniciales de la bioquímica. Actualmente, la fotoquímica se volvió una ciencia muy especializada con numerosas aplicaciones. El ritmo circadiano es la expresión fisiológica de la acción ubicua de la luz sobre nuestro organismo. Los nucleótidos de piridina y las glucoproteínas se hallan entre las moléculas que relacionan el entorno luminoso al metabolismo. La luz produce una estimulación celular especialmente por activación de la cadena respiratoria mitocondrial y por un efecto directo sobre el eje hipotálamo–hipofisario. Numerosos estudios describen la relación entre la acción de la luz sobre las moléculas y la infertilidad y las enfermedades modernas en general. Frente a la difusión masiva y acelerada de la iluminación artificial, la influencia de la luz sobre la fisiología y la salud debería ser continuamente analizada. Asimismo, el deterioro ambiental es de gran actualidad dado que el fondo quiral de origen natural disminuye conjuntamente a la pérdida de biomasa, incluyendo la causada por los últimos megaincendios. Paralelamente, la síntesis de sustancias orgánicas nuevas (incluyendo racematos o enantiómeros no naturales) y la acción de fuerzas que tienen una acción disimétrica, generan y aumentan la pérdida de la homochiralidad de la naturaleza viviente.

SUMMARY

CHIRALITY AND OPTICAL ACTIVITY. TOWARDS AN INVERSION OF MOLECULAR DISSIMETRY?

The first researches of Louis Pasteur were related to the interaction of organic molecules with polarized light. Chirality and optical activity are two related and self-properties of organic molecules. This subject marked the first biochemical researches. Nowadays, photochemistry has become a very specialized science with multiple applications. Circadian rhythm is the physiologic expression of the ubiquitous action of light on our body. Pyridine nucleotides and glycoproteins are molecules which relate environmental light to metabolism. Light produces cellular stimulation especially by activation of the respiratory mitochondrial chain and by a direct effect on the hypothalamic–pituitary axis. Several studies show the relation between the action of light on molecules and infertility and modern illnesses in general. In face to a massive and accelerated diffusion of artificial illumination, the influence of light on physiology and health should be continuously analyzed. The environmental issue has also to be considered. The chiral pool is being reduced conjointly to the biomass loss, including the loss caused by the last megafires. Conjointly, organic substances of anthropogenic origin and the action of forces with dissymmetric action, generate and increase the loss of the homochirality of living nature.

INTRODUCCIÓN

El primer gran descubrimiento de Louis Pasteur fue la disimetría molecular, fruto de sus investigaciones asociando la cristalografía, la química y la óptica molecular. Pasteur hablaba de moléculas disimétricas para designar lo que es llamado hoy molécula quiral. El término quiralidad designa la propiedad de todo objeto que no es superponible a su imagen en un espejo. La quiralidad resulta de la ausencia de elementos de simetría y es acompañada de actividad óptica, que es la propiedad de interactuar de forma particular con una radiación electromagnética. Fundamentalmente, la disimetría molecular es la característica propia de los productos formados bajo la influencia de la vida y en consecuencia establece una separación fundamental entre la naturaleza muerta y los reinos vivientes.

Palabras clave: quiralidad, fotoquímica, biomasa
Key words: chirality, photochemistry, biomass

«Tous les produits minéraux, toutes les substances organiques qu'on obtient artificiellement en si grand nombre dans les laboratoires sont privés de la dissymétrie moléculaire et de l'action corrélative sur la lumière polarisée, propriétés qui sont, au contraire, l'une et l'autre, inhérentes à un grand nombre de substances organiques naturelles et des plus considérables sous le rapport physiologique.» (Pasteur, 1874).

«Todos los productos minerales, todas las sustancias orgánicas que se obtienen artificialmente en los laboratorios por derecho propio están desprovistas de asimetría molecular y de su acción consiguiente sobre la luz polarizada, propiedades que son, por el contrario, una y otra, inherentes a un gran número de sustancias orgánicas naturales y de importancia fundamental desde el punto de vista fisiológico.» (Pasteur, 1874).

Pasteur considera ampliamente la potencialidad de sus descubrimientos sobre la disimetría y la actividad óptica que «tocan las condiciones más ocultas de la creación de la vida». Ellos conciernen el origen de la vida, la ruptura de la barrera entre el reino mineral y el reino de la naturaleza viviente, la modificación de las especies y la creación de especies nuevas mediante la introducción en las reacciones de laboratorio de influencias de orden disimétrico.

«Toutefois, c'est une distinction de fait et non de principe absolu que j'ai établie en 1860.... non seulement je ne crois pas que cette barrière entre les deux règnes minéraux et organiques soit infranchissable, mais j'ai assigné, le premier, des conditions expérimentales qui seraient propres, selon moi, à la faire disparaître. Tant que ses conditions n'auront pas été réalisées avec succès, il est sage de croire à la distinction dont il s'agit de la prendre pour guide.» (Pasteur, 1875).

«... jusqu'à présent, on n'a jamais formé un corps actif simple à l'aide de corps inactifs.»

«Sin embargo, es una distinción de hecho y no de principio absoluto la que establecí en 1860... No sólo no creo que esta barrera entre los dos reinos mineral y orgánico sea infranqueable, sino que fui el primero en señalar las condiciones experimentales que, en mi opinión, serían las adecuadas para hacerla desaparecer. Hasta que sus condiciones se hayan realizado con éxito, es prudente creer en la distinción de la que se trata y tomarla como guía.» (Pasteur, 1875).

«... hasta ahora, nunca se ha formado un cuerpo activo simple usando cuerpos inactivos.»

«... on ne parviendra à franchir la barrière qu'établit, entre les deux règnes minéral et organique, l'impossibilité de produire par nos réactions de laboratoire des substances organiques dissymétriques, que si l'on arrive à introduire dans ces réactions des influences d'ordre dissymétrique. Le succès dans cette voie donnerait accès sur un monde nouveau de substances et de réactions et probablement aussi de transformations organiques. C'est là, selon moi, qu'il faudrait placer le problème, non pas seulement de la transformation des espèces, mais aussi de la création d'espèces nouvelles.... sans nul doute on réussira un jour à posséder tous les principes immédiats inverses de ceux qui existent; quand on voudra aller plus loin dans l'ordre physiologique, quand on voudra faire passer ces nouveaux principes immédiats dans les espèces vivantes par la nutrition, la grande difficulté, je le crains, sera de l'emporter sur le devenir propre aux espèces et que contient en puissance le germe de chacune d'elles, germe où se manifesterait toujours la dissymétrie des principes immédiats actuels.

«Quoi qu'il en soit, cherchons, par tous les moyens possibles, à provoquer la dissymétrie moléculaire par des manifestations de forces ayant une action dissymétrique.» (Pasteur, 1874).

«... sólo si conseguimos introducir en las reacciones de laboratorio influencias de orden asimétrico, podremos traspasar la barrera establecida entre los reinos mineral y orgánico. El éxito daría acceso a un nuevo mundo de sustancias y reacciones y probablemente también a transformaciones orgánicas. Es allí, a mi juicio, donde debe situarse el problema, no sólo en la transformación de las especies, sino también de la creación de nuevas especies.... no hay duda de que algún día lograremos poseer todos los principios inmediatos inversos que existen; cuando queramos ir más allá en el orden fisiológico, cuando queramos pasar estos nuevos principios inmediatos a las especies vivas a través de la nutrición, la gran dificultad, me temo, será prevalecer sobre el desarrollo propio de las especies y que contienen potencialmente el germen de cada uno de ellos, un germen donde siempre se manifestará la disimetría de los principios inmediatos vigentes.

Sea como fuere, busquemos, por todos los medios posibles, provocar la asimetría molecular mediante fuerzas que produzcan una acción asimétrica.» (Pasteur, 1874).

Prolongando sus descubrimientos sobre la química molecular por sus experiencias sobre la fermentación, Pasteur constata «la influencia de esta disimetría en los fenómenos de orden fisiológico.»

«Je crois devoir indiquer en quelque mots comment j'ai été conduit à m'occuper de recherches sur les fermentations. Ayant appliqué jusqu'à présent tous mes efforts à essayer de découvrir les liens qui existent entre les propriétés chimiques, optiques et cristallographiques de certains corps dans le but d'éclairer leur constitution moléculaire, on s'étonnera peut-être de me voir aborder un sujet de chimie physiologique bien éloigné en apparence de mes premiers travaux. Il s'y rattache néanmoins très directement.» (Pasteur, 1858).

«Creo que debería indicar en pocas palabras cómo fui conducido a abordar la investigación sobre las fermentaciones. Habiendo aplicado hasta ahora todos mis esfuerzos para tratar de descubrir los vínculos que existen entre las propiedades químicas, ópticas y cristalográficas de ciertos cuerpos con el objetivo de clarificar su constitución molecular, quizás se sorprendan al verme abordar un tema de química fisiológica, en apariencia, muy alejado de mi primer trabajo. Sin embargo, está directamente relacionado con él.» (Pasteur, 1858).

En la línea precedente, serán abordadas la cristalografía, la fotoquímica, las moléculas fundamentales para la vida, la fertilidad y las enfermedades modernas y nuevas. La conexión entre estos temas «alejados en apariencia» es la acción de la luz sobre el cuerpo.

CRISTALOGRAFÍA

La cristalografía es el instrumento más poderoso de estudio de la estructura de la materia y está omnipresente en la vida cotidiana, la producción farmacéutica moderna, la nanotecnología y la biotecnología (*Association Française de la Cristallographie, 2014*).

La cristalografía se apoya sobre el fenómeno físico de la interacción de las radiaciones electromagnéticas con la materia. La luz, los rayos infrarrojos, ultravioletas, X y gamma son radiaciones electromagnéticas. Todas esas ondas poseen las mismas propiedades de base, pero los efectos que ellas producen están en relación con su energía. Las reglas físicas generales que rigen su interacción con la materia se aplican tanto a las moléculas orgánicas como inorgánicas.

Quiralidad y actividad óptica

Las moléculas quirales son moléculas que pueden existir en dos formas posibles llamadas isómeros ópticos o enantiómeros. Estas dos formas son la imagen simétrica una de la otra, de la misma forma que la mano izquierda y la mano derecha son la imagen simétrica una de la otra.

La quiralidad está acompañada de actividad óptica (o birrefringencia circular). Esta es la propiedad que poseen ciertos medios (ópticamente activos) de hacer rotar el vector de un haz luminoso que los atraviesa. La actividad óptica resulta de la interacción de la luz con la molécula. Los fenómenos de interacción de los fotones con los electrones son explicados por la mecánica cuántica.

El poder rotatorio es una de las manifestaciones de la actividad óptica y corresponde al ángulo de rotación del plano de vibración de la luz polarizada observado luego del paso por una sustancia ópticamente activa. Dos isómeros ópticos tienen poderes rotatorios opuestos. El enantiómero dextrorrotatorio desvía el plano de polarización a la derecha, mientras que el levorrotatorio lo hace a la izquierda. Por compensación de los efectos, el poder rotatorio de una mezcla equimolar de dos enantiómeros (racemato) es nulo.

La mayoría de las moléculas básicas notables biológicamente, como los aminoácidos y los azúcares naturales, tienen una quiralidad y sólo existen prácticamente bajo forma de un enantiómero. Se habla de la homoquiralidad de lo viviente. Por el contrario, los compuestos orgánicos producidos por procesos no biológicos son generalmente racematos, es decir que las moléculas quirales están presentes en sus dos formas posibles en igual cantidad. La cuestión del origen de esta asimetría, incluye la elucidación de la causa última de la homoquiralidad y por tanto de la vida.

Inducción de exceso enantiomérico

Para explicar el origen de la homociralidad fueron propuestos agentes físicos externos que inducen una actividad óptica en los productos formados, idea propuesta originalmente por Louis Pasteur.

«L'univers est un ensemble dissymétrique, et je suis persuadé que la vie, telle qu'elle se manifeste à nous, est fonction de la dissymétrie de l'univers ou des conséquences qu'elle entraîne.» (Pasteur, 1874)

«El universo es un todo asimétrico, y estoy convencido de que la vida, tal como se nos manifiesta, es función de la asimetría del universo o de las consecuencias que conlleva.» (Pasteur, 1874)

Pierre Curie describe la inducción de un exceso enantiomérico en su célebre fórmula general, que establece que «es la disimetría que crea el fenómeno»:

«Au point de vue des idées générales, la notion de symétrie peut être rapproché de la notion de dimension : Ce deux notions fondamentales sont respectivement caractéristiques pour le milieu ou se passe un phénomène et pour la grandeur qui sert à en évaluer l'intensité.

Deux milieux de même dissymétrie ont entre eux un lien particulier dont on peut tirer des conséquences physiques. Une liaison du même genre existe entre deux grandeurs de même dimension.... autrement dit, certains éléments de symétrie peuvent coexister avec certains phénomènes, mais ils ne sont pas nécessaires. Ce qui est nécessaire, c'est que certains éléments de symétrie n'existent pas. C'est la dissymétrie qui crée le phénomène.» (Curie, 1894)

«Desde el punto de vista de las ideas generales, la noción de simetría puede aproximarse a la noción de dimensión: estas dos nociones fundamentales son respectivamente características del medio en el que tiene lugar un fenómeno y de la magnitud que se utiliza para evaluar su intensidad.

Dos ambientes con la misma asimetría tienen entre ellos un vínculo particular del que podemos sacar consecuencias físicas. Una conexión del mismo tipo existe entre dos cantidades de la misma dimensión.... en otras palabras, ciertos elementos de simetría pueden coexistir con ciertos fenómenos, pero no son necesarios. Lo que es necesario es que no existan ciertos elementos de simetría. Es la asimetría la que crea el fenómeno.»(Curie, 1894)

La luz circularmente polarizada es un factor quiral y es postulada como causa del origen de la homociralidad biomolecular de los organismos vivientes (Meinert, 2016).

FOTOQUÍMICA

La fotoquímica estudia las transformaciones químicas de las moléculas bajo la acción de la luz (en particular ultravioleta, visible e infrarrojo cercano). En las reacciones fotoquímicas, la energía necesaria para el desarrollo de la reacción es aportada por los fotones absorbidos por los reactivos que poseen determinados grupos químicos llamados *cromóforos*, capaces de absorber la luz.

Un agrupamiento cromóforo incluye un conjunto de enlaces atómicos dobles en alternancia con enlaces simples. Los enlaces dobles implican cuatro electrones de valencia y en los ejemplos comunes participan carbono (C=C), oxígeno (C=O) y nitrógeno (C=N). Cuando el número de enlaces conjugados es bajo la absorción se produce en el ultravioleta. A mayor número de enlaces múltiples conjugados, más la absorción se extiende hacia las longitudes de ondas elevadas. A partir de siete enlaces conjugados la absorción se realiza en el dominio visible y las especies son coloreadas.

Otro tipo de cromóforos son los complejos metálicos los cuales contienen un metal conformando un complejo de coordinación con ligandos, como el grupo hemo de las hemoproteínas tales como la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos. Numerosas proteínas estructurales y enzimas contienen metales en su estructura cuya fotoreactividad tiene un efecto sobre la función molecular.

Algunos agrupamientos llamados auxocromos (como los agrupamientos que contienen oxígeno, nitrógeno, un halógeno, azufre) pueden reforzar el efecto de los agrupamientos cromóforos.

Los agrupamientos de átomos cromóforos presentan una nube electrónica deslocalizada que puede entrar en resonancia con la radiación incidente y así absorberla.

Según la teoría cuántica, la absorción de la energía se produce por etapas, cada etapa o transición corresponde a la absorción de un fotón. La absorción de fotones por las moléculas lleva a estados electrónicos excitados resultantes

de una transición electrónica, por pasaje de un electrón de una orbital molecular a otra orbital de mayor energía. La reactividad de la molécula en el estado excitado es diferente que en el estado fundamental. La excitación fotoquímica de los electrones concierne los electrones situados en las orbitales moleculares externas (electrones de valencia), los cuales intervienen en los enlaces químicos con otros átomos y rigen la reactividad.

Una molécula en el estado excitado puede volver a su estado fundamental por diferentes vías dependiendo del tipo de molécula: sea por procesos acompañados por la emisión de un fotón o de calor o por diferentes fotorreacciones unimoleculares (descomposición, reordenamientos intramoleculares, isomerización, ruptura del enlace) o bimoleculares (fotoadición, abstracción de hidrógeno, transferencia de energía, transferencia de electrón) (Carteau, 2006).

La luz es siempre un reactivo en un proceso fotoquímico. El reordenamiento electrónico iniciado por la radiación electromagnética produce un desplazamiento de la nube electrónica en relación al núcleo de los átomos. Esta perturbación consiste en la transferencia de una cierta cantidad de energía a la molécula, lo que la vuelve concretamente excitada. Cuando hay un agrupamiento de un átomo muy electronegativo y otro muy electropositivo la molécula es muy polarizada. La separación de carga es acentuada por la luz.

Moléculas orgánicas y luz

Las reacciones químicas se producen por transferencia de electrones que participan en la unión entre los átomos. Los átomos tienen una reactividad propia característica estén ellos en compuestos inorgánicos u orgánicos.

En las primeras experiencias ópticas, como en la vida cotidiana, la fuente era la luz del sol que es policromática. La fotosíntesis, la síntesis de vitamina D, la visión, el bronceado son ejemplos muy conocidos de reacciones fotoquímicas naturales.

La luz está compuesta por un campo electromagnético oscilante que puede ser representado por una onda vector indicando su dirección de propagación, a esta pueden ser asociados dos vectores perpendiculares representando los campos eléctrico y magnético, cuyas oscilaciones son mutuamente perpendiculares y cada una oscilando a la frecuencia de la onda.

Para la luz natural, el vector campo eléctrico puede tomar todas las direcciones perpendiculares a la dirección de propagación. Para la luz polarizada, la dirección que adoptan las oscilaciones del campo eléctrico se efectúa según una dirección privilegiada (no es más aleatoria). Si una sola dirección de oscilación subsiste, la polarización se llama rectilínea. Si la dirección varía de manera continua efectuando un bucle la onda es circularmente polarizada.

Discriminación quiral

En un entorno simétrico, la interacción entre una molécula quiral y su ambiente no depende del enantiómero considerado, lo mismo que un diestro y un zurdo asen con la misma facilidad una herramienta «no quiral» como un martillo. Pero un entorno quiral interactúa diferentemente con dos enantiómeros, lo mismo que un zurdo no puede utilizar las tijeras diseñadas para un diestro. La discriminación quiral es esta diferencia de comportamiento de una entidad quiral en un entorno quiral (Seurre, 2004).

La luz circularmente polarizada es un fenómeno quiral dado que la dirección del campo eléctrico gira a lo largo del vector de propagación y presenta entonces dos posibilidades de radiación, dextrógira o levógira. Las sustancias quirales absorben diferentemente la luz polarizada derecha e izquierda. En precursores racémicos o proquirales, la luz circularmente polarizada produce un exceso enantiomérico significativo y reproducible.

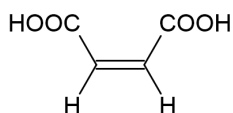
La fotoquímica orgánica moderna (Zhang, 2016) utiliza la luz circularmente polarizada para inducir la prevalencia de un enantiómero por diferentes fotorreacciones y se volvió un instrumento de gran utilidad con varias aplicaciones tecnológicas e industriales.

Fotoisomerización *cis-trans*

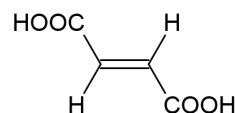
La conversión entre el ácido maleico y el ácido fumárico es un ejemplo clásico de isomerización *cis-trans*.

La isomerización de ácido fumárico a ácido maleico, y viceversa, se produce por exposición a la luz ultravioleta. La absorción de un fotón se realiza en el doble enlace, tornándolo más débil y permitiendo así que la rotación en torno al enlace pueda ocasionalmente producirse. Al modificar la longitud de onda hay una excitación selectiva de los enantiómeros y el equilibrio fotoquímico puede ser desplazado hacia un sentido o el otro (Sachkov, 2000).

Estos dos diastereoisómeros son muy importantes para el metabolismo energético. El ácido fumárico es generado en el ciclo de Krebs mientras que el ácido maleico es un inhibidor del ciclo de Krebs (Eiam-ong, 1995). En las personas afectadas de psoriasis, la síntesis endógena de ácido fumárico estaría alterada. Los beneficios de la suplementación en ácido fumárico, así como la exposición al sol, fueron puestos en evidencia para tratar la psoriasis.



Ácido maleico
Forma Z (*cis*)



Ácido fumárico
Forma E (*trans*)

En el ojo, la fotoisomerización de retinal permite la visión. El proceso de la visión consiste en la recepción de un fotón por una molécula de rodopsina, cuyo componente retinal pasa entonces de la conformación 11-*cis* a la conformación toda *trans*, y este cambio de conformación molecular desencadena el mecanismo de la visión.

Otro ejemplo fisiológico de fotoisomerización *cis-trans* es el ácido urocánico, un cromóforo UV presente principalmente en la piel. Ante la exposición a la radiación UV, el ácido *trans* urocánico es convertido en el isómero *cis*. El metabolismo de este compuesto está ligado entre otros a la dermatitis atópica, el asma, la apoptosis y la respuesta inmune.

Epimerización: equilibrio ceto-enólico y mutarotación

La epimerización es la inversión de la quiralidad de un átomo de carbono en una molécula.

El equilibrio o tautomería ceto-enólica es una reacción típica de los azúcares y permite la conversión entre aldosas y cetosas y también la inversión de la quiralidad del átomo de carbono vecino al grupo carbonilo (C=O, grupo característico de cetonas y aldehídos). La formación de un enodiol intermediario durante la reacción permite una conversión reversible entre azúcares. Es una reacción remarcable tanto por su simplicidad como por su aparente indispensabilidad para la vida. Por ejemplo, los monosacáridos glucosa, fructosa y manosa son convertibles entre ellos (Lowry, 1903).

Estas reacciones son muy expandidas, no están limitadas a los azúcares, tienen lugar en reacciones catalizadas de forma enzimática o no. Un compuesto que contiene un grupo carbonilo está normalmente en equilibrio rápido con una forma enólica tautómera (C=C-OH). Entre los ejemplos de esta reacción de conversión se encuentran particularmente las reacciones de conversión de esteroides canalizadas por piridina.

La fotoenolización (enolización catalizada por la luz) es un fenómeno muy general que tiene lugar en una amplia variedad de sustratos (Sammes, 1976).

La mutarrotación es un cambio conformacional característico de los azúcares. Las unidades de azúcares presentan una estructura cíclica formada por reacción del grupo funcional carbonilo con un hidroxilo unido a un átomo de carbono localizado a 3 o 4 átomos de carbono de distancia. El ciclado forma un nuevo centro quiral con dos conformaciones posibles - α y β - que están en equilibrio por apertura y cierre del ciclo. Esta conversión (epimerización del carbono hemiacetalico) es acompañada de cambios en el comportamiento óptico.

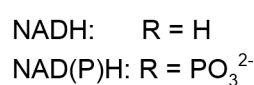
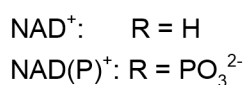
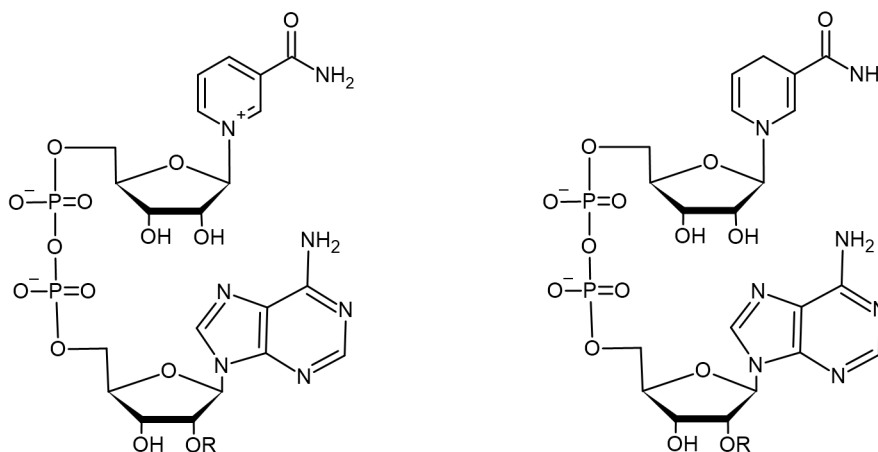
COMPUESTOS BIOQUÍMICOS FUNDAMENTALES Y LUZ

Nucleótidos de piridina: NAD y NADP

El dinucleótido de nicotinamida y de adenina- (NAD) y el fosfato del dinucleótido de nicotinamida y de adenina (NADP), participan de diferentes maneras en el metabolismo de todas las células. Una amida (RCONH₂) es un compuesto que posee un átomo de nitrógeno (N) unido a su grupo carbonilo (C=O). Un nucleótido está compuesto de una base nucleica (o base nitrogenada), de una pentosa, y de uno a tres grupos fosfato. Los nucleótidos de piridina son llamados así porque la nicotinamida es un derivado de la piridina. Los nucleótidos de piridina existen bajo una forma oxidada, anotada NAD(P)⁺, y una forma reducida, anotada NAD(P)H.

Mediante la conversión entre las respectivas formas reducidas y oxidadas, los nucleótidos de piridina son transportadores de electrones en numerosas reacciones de oxidoreducción, generalmente reversibles, catalizadas por un amplio grupo de enzimas llamadas deshidrogenasas piridin dependientes (Lehninger, 1979, p. 491). Las reacciones de transferencia de átomos de hidrógeno y de electrones son la función principal de los nucleótidos de piridina.

Los electrones constituyen un vehículo para la transferencia de energía química proveniente de las reacciones que liberan energía del catabolismo. Durante la degradación oxidativa de los nutrientes la energía metabólica es contenida en electrones con alto potencial de transferencia que reducen por diversos caminos el NAD⁺ en NADH, y el NADP⁺ en NADPH. El NADH es la fuente de energía en el marco de la respiración celular para la producción



de trifosfato de adenosina (ATP), que es la molécula de almacenamiento de la energía química que luego será utilizada según las necesidades celulares. El NADPH es utilizado para aportar electrones o átomos de hidrógeno a las reacciones de biosíntesis como las de ácidos grasos, aminoácidos, nucleótidos y hormonas esteroideas.

Además de las funciones que se han señalado, los nucleótidos de piridina participan como sustratos para reacciones de modificación de algunas proteínas que intervienen en la reparación del ADN, la regulación de la expresión genética, la apoptosis, el control de la mielinización del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico. El NAD⁺ es precursor de ADP-ribosa cíclica que participa en la movilización del calcio y es secretado por neuronas comportando una función de señalización intracelular.

Reactividad de los nucleótidos de piridina a la luz

Los nucleótidos de piridina son muy absorbentes en el ultravioleta. Estos presentan un pico de absorción alrededor de una longitud de onda de 259 nm debido a la presencia de adenina en la molécula. Las formas reducidas, NADH y NADPH tienen un segundo pico de absorción máxima característica a una longitud de onda de 340 nm correspondiente a la absorción del residuo de piridina reducido. Las formas reducidas presentan también una emisión fluorescente a 445 nm cuando son excitadas a 340 nm.

El potencial redox es una medida del poder reductor, es decir de la tendencia a perder (o a ganar) electrones. Bajo excitación por la luz los potenciales redox de NADH y de NADPH son incrementados a un nivel que supera el potencial del electrodo de hidrógeno (Nikaandrov, 1978). Ya reactiva sin iluminación, la molécula se vuelve más reactiva por la activación producida por la luz. Así, la luz estimula la transferencia de electrones y, por lo tanto, entre otros, la respiración celular. Esta activación directa del NAD por la luz y el efecto de activación sobre las reacciones de oxidorreducción ligadas es descrito en un trabajo reciente titulado justamente: el NAD como fotocatalizador (Kim, 2019). La fotoactivación de nucleótidos de piridina aparece de esta manera directamente ligada a la variación circadiana de la actividad metabólica.

Aminoácidos y proteínas

Modificaciones de cisteínas y puentes disulfuro

El aminoácido cisteína juega un rol importante en las proteínas debido a la alta reactividad del átomo de azufre (S). El grupo tiol o sulfhidrilo (SH) de la cisteína (forma reducida) puede reaccionar con sulfhidrilos vecinos para formar un grupo disulfuro (SS) entre dos cisteínas (forma oxidada). Los puentes disulfuro entre residuos de cisteína forman parte de la estructura de las proteínas. La formación/disrupción de puentes disulfuro es inducida por varios mecanismos y conlleva cambios en la conformación y funcionamiento de las proteínas.

Los puentes disulfuro pueden ser reducidos por acción del glutatión (GSH: ácido glutámico-cisteína-glicina) o

la tiorredoxina. En los dos casos la fuente de equivalentes de reducción es NADPH a través de los sistemas NADPH/tiorredoxina reductasa/tiorredoxina y NADPH/glutati6n reductasa/glutati6n (M6ndez, 2018). La tiorredoxina reductasa y la glutati6n reductasa son flavoproteínas, contienen flavín-adenín-dinucle6tido (FAD), crom6foro de color amarillo, en su sitio activo.

La excitaci6n UV puede producir la reducci6n de puentes disulfuro. Este es el caso, por ejemplo, de la activaci6n por la luz UV de plasmin6geno (proteína que interviene en la regulaci6n de la coagulaci6n, la reparaci6n tisular, la angi6genesis, la ovulaci6n, la implantaci6n del embri6n, la activaci6n de ciertas hormonas de crecimiento y metaloproteinasas). Esta fotorreactividad de los puentes disulfuro fue observada tambi6n en otras proteínas, incluyendo la insulina y la calmodulina (Correia, 2015).

Los grupos sulfhidrilos participan en sitios activos de las enzimas y en motivos estructurales como los centros hierro-azufre, el hemo, y el zinc finger. En ciertas proteínas, los puentes disulfuro conforman un repliegue particular *-cystine-knot-* en el cual la secci6n polipeptídica entre dos puentes disulfuro forma un *loop* a trav6s del cual pasa el tercer puente. La conformaci6n estructural *cystine-knot* est6 presente en las hormonas glucoproteicas (LH, FSH, hCG y TSH) y otras proteínas secretadas que actúan como factores de crecimiento y regulan el crecimiento celular, la diferenciaci6n celular y la comunicaci6n entre células, y desempeñan un rol esencial durante el desarrollo embrionario.

Ácido piroglutámico

Varias proteínas y péptidos con actividad biológica poseen un residuo N-terminal de ácido piroglutámico, producido por ciclado de los aminoácidos ácido glutámico o glutamina en posici6n N-terminal. Esta reacci6n puede ocurrir espontáneamente o por acci6n de la enzima glutaminil ciclasa.

El ácido piroglutámico es una amida cíclica o lactama que posee un centro quiral y por lo tanto presenta dos enanti6meros. Las lactamas pueden interconvertir en lactimas por enolizaci6n del grupo carbonilo. Los pares taut6meros lactama/lactima est6n en equilibrio r6pido entre ellos y constituyen uno de los casos m6s comunes de tautomería (Negi, 2013).

El ácido piroglutámico N-terminal tiene un efecto estabilizador y desempeña una funci6n reguladora de la actividad biológica. Varios neuropéptidos (incluyendo GnRH y TSH), anticuerpos y proteínas estructurales (incluyendo fibrina, fibrin6geno y proteínas de tipo colágeno) poseen ácido piroglutámico N-terminal (Kumar, 2012).

Glúcidos

Los glúcidos, tambi6n llamados carbohidratos, sacáridos o simplemente azúcares son definidos como polihidroaldehydos o polihidroxicetonas. Los polisacáridos (glucanos) son polímeros compuestos por varios monosacáridos. El prefijo gluco significa azúcar en sentido general.

Glucoproteínas

Las glucoproteínas son proteínas que contienen al menos una cadena oligosacárida unida por un enlace covalente a un residuo de aminoácido. Existe una gran variedad de glucoproteínas (receptores, transportadores de membrana, glucoproteínas sanguíneas, hormonas, anticuerpos, enzimas, mucoproteínas, glucoproteínas de los basamentos extracelulares de las membranas) y est6n presentes en todos los tejidos.

Una de las terminaciones m6s comunes de las cadenas de oligosacáridos de glucoproteínas y glucolípidos es el ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico). Un ejemplo importante es el tetrasacárido Sialil-Lewis^x, típicamente ligado a la superficie de las células. Los glucanos que contienen ácido siálico tienen una funci6n primordial en la fertilizaci6n, el desarrollo cerebral, la neurotransmisi6n, la funci6n muscular, la funci6n renal, modulaci6n de la respuesta inmune, la adhesi6n celular, la progresi6n del c6ncer, las infecciones virales o bacterianas.

Biosíntesis de sacáridos

Algunas reacciones que participan en la biosíntesis de sacáridos presentan un patr6n de reacci6n com6n que es la utilizaci6n de un dador de azúcar energizado: un nucle6tido-azúcar. Los nucle6tidos azúcares y su funci6n fueron descubiertos por Leloir en Buenos Aires. Una vez formados, los nucle6tidos azúcares, pueden experimentar una gran variedad de reacciones enzimáticas, incluidas la oxidaci6n, la reducci6n y la epimerizaci6n, así como su *transferencia* a otros azúcares o azúcares polímeros.

La mayoría de las rutas por las cuales la glucosa se transforma en otros azúcares o sus derivados transcurren por intermedio del nucle6tido azúcar UDP-glucosa (uridín-difosfato-glucosa) (Lehninger, 1979, pp. 652-654).

La UDP-glucosa es convertida de forma reversible en UDP-galactosa por la UDP-galactosa-4-epimerasa (GALE), enzima que requiere NAD como cofactor (Leloir, 1983). Esta reacci6n de epimerizaci6n consiste en la inversi6n

del grupo hidroxilo del carbono 4. La misma enzima puede convertir entre ellos los sustratos UDP-N-acetilglucosamina y UDP-N-acetilgalactosamina. Mediante estas epimerizaciones, GALE mantiene el balance de cuatro nucleótidos-azúcar *esenciales para la* biosíntesis de glucoproteínas y de glucolípidos. (Broussard, 2020).

La UDP-N-acetilglucosamina es un sustrato inicial para la biosíntesis de ácido siálico. Esta reacción es catalizada por la enzima UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinase (GNE), reguladora clave de esta vía metabólica y que contiene zinc en su sitio activo.

Los glucanos son sintetizados mediante la acción de glucosiltransferasas. Las glucosiltransferasas catalizan la transferencia de un monosacárido desde un azúcar *activado* hacia una molécula aceptora. La mayoría de las glucosiltransferasas que utilizan como dador de azúcar un derivado nucleotídico son metalo-dependientes hacia el magnesio o el manganeso.

La formación de glucurónidos, catalizada por una UDP-glucuronosil-transferasa, es un ejemplo de reacción de transferencia a partir de un nucleótido-azúcar, el ácido UDP-glucurónico (formado por oxidación de UDP-glucosa con reducción de NAD⁺). La formación de glucurónidos conjugados permite la solubilización de sustancias tóxicas a eliminar y así su excreción en la orina o la bilis. La bilirrubina, producto de degradación de la hemoglobina, es la causa de la coloración amarilla de la piel en ciertas expresiones clínicas que presentan hiperbilirrubinemia incluyendo la ictericia neonatal. La *fototerapia* es el tratamiento indicado para la ictericia neonatal. La inducción por la luz (fototerapia UV o exposición al sol) del clearance metabólico de la bilirrubina es explicada a nivel de diversas moléculas blanco (Fujiwara, 2015).

La estimulación por la luz de diversas glucosiltransferasas (Bussolino, 1997) así como la fotorregulación del contenido de azúcares en las glucoproteínas y glucolípidos (Caputto, 1982), son fenómenos descriptos.

FISIOLOGÍA

Varias moléculas conectan el entorno luminoso al metabolismo. Los agrupamientos cromóforos, de iones metálicos o de otros cofactores absorben la luz y actúan en sinergia con proteínas acopladas resultando una modificación en la estructura y la actividad de las proteínas (Getzoff, 2005). Los nucleótidos de piridina (NAD y NADP), los flavín-nucleótidos (FMN y FAD), los grupos ferro-porfirina, los centros hierro-azufre y la ubiquinona (coenzima Q) son todos cromóforos que conforman el sitio activo de enzimas de oxidorreducción y de proteínas de transferencia de electrones y de hidrógeno (Lehninger, 1979, p. 491). Fundamentalmente, NAD, NADPH, FADH₂ y ATP son los transportadores de energía proveniente de las reacciones del catabolismo a las reacciones del anabolismo (Nelson, 2000).

Eje hipotálamo–hipófisis–gónadas

El eje hipotálamo–hipófisis–gónadas rige el funcionamiento sexual. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), neuropéptido sintetizado por neuronas del hipotálamo, es la hormona de partida de la regulación hormonal en los dos sexos. La GnRH es un decapeptido que contiene ácido piroglutámico en posición C-terminal. La GnRH, provoca la liberación de gonadotropinas -FSH y LH- por la hipófisis. Las gonadotropinas estimulan la producción de las hormonas gonádicas y de los gametos.

La producción de GnRH sigue un mecanismo típico de la mayoría de los péptidos activos. La GnRH es sintetizada en forma de un precursor que recibe posteriores transformaciones para dar el péptido activo. Esta maduración de los precursores se realiza en los gránulos secretorios en camino a los sitios de almacenamiento y de liberación en la periferia de la célula. En forma secuencial, dos enzimas de corte las proproteína convertasas y la carboxipeptidasa E cortan al precursor. Para ciertos péptidos son requeridas transformaciones adicionales para producir el péptido activo.

La carboxipeptidasa E es una enzima necesaria para la biosíntesis de la mayoría de las hormonas peptídicas neuroendocrinas y neuropéptidos (Cawley, 2012).

La carboxipeptidasa E, presente en los gránulos neurosecretorios del hipotálamo y de otros tejidos que liberan péptidos activos, contiene un átomo de zinc en su sitio activo. El zinc absorbe la luz. La actividad de la carboxipeptidasa E es susceptible de ser modificada por la luz y así modificar los niveles de péptidos producidos por su acción. Los productos de carboxipeptidasa E incluyen la GnRH, la insulina, las encefalinas, la vasopresina, oxitocina y la mayoría de las otras hormonas peptídicas neuroendócrinas y neuropéptidos.

De un punto de vista más general, el hipotálamo no controla solamente la actividad sexual sino también en grado variable otros órganos endócrinos y las funciones autónomas.

La acción de la luz sobre el desarrollo sexual

Varios estudios fisiológicos sobre la acción estimulante de la luz en el desarrollo y funcionamiento de las gónadas -reflejo fotosexual- datan del comienzo del siglo pasado. Eran bien conocidos, igualmente, ciertos efectos de la luz sobre la presión arterial, la diuresis y la glucemia.

Experiencias impresionantes realizadas con patos prepúberes sometidos a diversos tratamientos (extirpación del globo ocular, sección del nervio óptico, colocación de materiales opacos alrededor y detrás del globo ocular, iluminación directa del hipotálamo mediante una fibra de cuarzo) al término de los cuales se medía el tamaño de los testículos, son muy ilustrativas. Esas experiencias muestran en primer lugar el efecto castrador de la falta de luz. Más en detalle, el efecto gonádico estimulante de la luz sobre el desarrollo testicular del pato comprende dos tipos de fotorreceptores: uno superficial, la retina y otro profundo, el hipotálamo. En el *ojo*, solamente las radiaciones de luz naranja y roja producen desarrollo testicular. El hipotálamo es sensible a todo el espectro visible (Benoit, 1961).

Entre los factores ambientales que afectan la reproducción, la duración del día (o la fracción de luz) parece ser el que tiene la mayor influencia en la mayoría de las especies (Halberg, 1974).

Fecundación. ZP3, NADP y capacitación espermática

El espermatozoide adquiere la capacidad de fecundar el ovocito durante la migración a través de las vías genitales femeninas por el proceso de capacitación. La capacitación conlleva modificaciones de la membrana y citoplasmáticas (fosforilación de proteínas, modulación de tiosoles-puentes disulfuro incluyendo aumento del contenido de tiosoles) y un aumento de la motilidad (hiperactivación) de los espermatozoides. El metabolismo energético mitocondrial es un factor esencial de soporte durante la capacitación.

El ovocito está recubierto por una matriz glucoprotéica acelular llamada zona pelúcida. El receptor primario del espermatozoide es una glucoproteína de la zona pelúcida llamada ZP3 que contiene la secuencia terminal Sialil-Lewis^x.

La unión del espermatozoide al ligando ZP3 inicia la reacción acrosomal, una *exocitosis* Ca⁺⁺ dependiente, durante la cual el contenido del acrosoma, organela rica en enzimas digestivas situada en la cabeza del espermatozoide, es liberado hacia el exterior. La reacción acrosomal permite a los espermatozoides atravesar la zona pelúcida hacia la membrana plasmática del ovocito (Schöni-Affolter, 2020).

Los oligosacáridos tienen una participación indispensable en la interacción de las gametas y la fusión espermatozoide-ovocito.

PATOLOGÍAS

El metabolismo está compuesto por series de reacciones altamente específicas realizadas por enzimas que utilizan moléculas de base y mecanismos de reacción comunes. Una falla común previa a vías metabólicas diferentes puede acarrear efectos deletéreos muy diversos. Así, una deficiencia o desequilibrio en los pares redox de los nucleótidos de piridina, NAD⁺/NADH y NADP⁺/NADPH, fue asociada a varias patologías como cáncer, enfermedades cardiovasculares, y enfermedades neurodegenerativas (Xiao, 2018).

Enfermedades mitocondriales

La disfunción mitocondrial es una característica común a diversas enfermedades modernas como Parkinson, diabetes, cáncer, infertilidad, maculopatía degenerativa, vitíligo.

En las mitocondrias tiene lugar la fosforilación oxidativa (respiración celular) destinada a la producción de ATP, molécula almacenadora y dispensadora de la energía celular. El ciclo de Krebs es la etapa metabólica que une la fermentación con la respiración. El par redox NAD⁺/NADH une el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. La función básica de NADH es justamente proveer a la cadena respiratoria mitocondrial de electrones con alto poder de transferencia, cuyo aceptor final es el oxígeno con la producción concomitante de ATP.

La producción de energía es regulada en armonía con las necesidades. El eje hipotálamo-hipofisario, por la acción de las hormonas esteroides (andrógenos, estrógenos, progesterona, glucocorticoides y mineralocorticoides) o tiroideas, es el mayor regulador del metabolismo energético mitocondrial.

Las células cancerosas tienen como característica -señalada causativa por Warburg (Mollerach, 2016)- que su metabolismo energético es desarrollado hacia la glucólisis anaeróbica (fermentación) en perjuicio de la fosforilación oxidativa (respiración celular).

Enfermedades de la glicosilación

Los glucanos y las glucosiltransferasas están involucrados en todas las enfermedades mayores. Los glúcidos de la superficie celular son esenciales a los contactos extracelulares y tienen una función central en la migración celular, la neurogénesis y otras interacciones celulares durante el desarrollo, las reacciones de los linfocitos, la fusión de gametos, la exocitosis, la endocitosis, las infecciones virales.

Las enfermedades congénitas de la glicosilación son un grupo de patologías en aumento exponencial. En la mayoría de los casos hay un compromiso neuromuscular y varios órganos son afectados presentando una extremadamente amplia variación en la presentación clínica y la severidad (Barone, 2014). Algunas enzimas causativas han sido identificadas cuya afección puede ser hereditaria o adquirida (mutaciones *de novo*) (Chang, 2018). Por ejemplo, mutaciones en la enzima O-manosiltransferasa 2 (POMT 2), glucoproteína abundante en el acrosoma del espermatozoide, están asociadas a distrofias musculares congénitas (Willer, 2002).

MEDIO AMBIENTE

Fondo chiral

El fondo quiral (*chiral pool*) es el conjunto de las moléculas quirales de origen natural.

La relevancia de la asimetría molecular fue explicada de forma sorprendente por Lowry ante la *Royal Society of Medicine* en ocasión del centenario de Pasteur. Lowry señala que la producción de sustancias con actividad óptica, particularidad de la naturaleza, es la real diferencia entre orgánico e inorgánico, y entre la naturaleza y el hombre. Lowry señala que Pasteur fue el primero en atravesar esta barrera, y encadena luego la «tragedia real» del cuento Alicia del otro lado del espejo: si la asimetría del reino vegetal fuese invertida, la muerte esperaría a Alicia ciertamente.

«Pasteur called attention to the fact that in the mineral kingdom, and by the artificial operations of the chemical laboratory, asymmetric molecules are always produced in equal quantities of opposite types, giving rise to optically inactive compounds or mixtures. Nature, however, almost invariably produces optically active products; and all the materials of the living tissue are branded with this symbol of their divine origin. This, then, is the real distinction between the organic and the inorganic, between nature and man, and this “middle wall of partition” Pasteur was the first to break down.... the yeast, trained for countless generations to assimilate dextro-tartaric acid, refuses to ferment levo-tartaric acid, and turns away with loathing from the unaccustomed food. This phenomenon has been widely extended and applies not only to humble organisms but to man himself... if, therefore, through some freak of nature the asymmetry of the vegetable kingdom were reversed, whilst leaving that of the animal kingdom unchanged, we too, like the yeast, might starve in the midst of plenty, unable to digest the unaccustomed sugar with its facets at the wrong corners, or to nourish ourselves upon the finest wheat flour containing starch and gluten of the wrong sign.

This, surely, is the real tragedy of “Alice through the Looking-Glass.” The buns and cakes beyond the mirror would present a tempting appearance;... but the carbohydrates and proteins would probably “turn to ashes” in her mouth and provide her with little or no nourishment. Even if she should succeed, however, in finding sufficient food, her growth would certainly be arrested by lack of optically active vitamins of the right sign, and death would certainly await her, perhaps the more merciful if not long delayed.» (Lowry, 1923).

«Pasteur llamó la atención sobre el hecho de que en el reino mineral, y por las operaciones artificiales del laboratorio químico, siempre se producen moléculas asimétricas en cantidades iguales de tipos opuestos, dando lugar a compuestos o mezclas ópticamente inactivos. La naturaleza, sin embargo, produce casi invariablemente productos ópticamente activos; y todos los materiales del tejido vivo están marcados con este símbolo de su origen divino. Esta es, entonces, la verdadera distinción entre lo orgánico y lo inorgánico, entre la naturaleza y el hombre, y esta “pared intermedia de separación” fue Pasteur el primero en derribarla.... la levadura, entrenada durante innumerables generaciones para asimilar el ácido dextro-tartárico, se niega a fermentar el ácido levo-tartárico y se aparta con aversión de la comida a la que no está acostumbrada. Este fenómeno se ha extendido mucho y se aplica no sólo a los humildes organismos sino al hombre mismo.... si, por lo tanto, a través de algún capricho de la naturaleza, la asimetría del reino vegetal se invirtiera, mientras que el del reino animal permaneciera sin cambios, nosotros también, como la levadura, podríamos morir de hambre en medio de la abundancia, incapaces de digerir el desacostumbrado azúcar con sus facetas en las esquinas equivocadas, o nutrirnos de la mejor harina de trigo que contiene almidón y gluten del signo equivocado.

Esta, seguramente, es la verdadera tragedia de "Alicia a través del espejo". Los bollos y pasteles más allá del espejo presentarían una apariencia tentadora;... pero los carbohidratos y las proteínas probablemente se «convertirían en cenizas» en su boca y le proporcionarían poca o ninguna nutrición. Sin embargo, incluso si tuviera éxito en encontrar suficiente comida, su crecimiento ciertamente se detendría por la falta de vitaminas ópticamente activas del signo correcto, y la muerte ciertamente la esperaría, quizás la más misericordiosa si no se demora mucho» (Lowry, 1923).

La acción biológica de dos enantiómeros de una sustancia quiral, sea ella natural o sintética, difieren sustancialmente. La talidomida, utilizada durante los años 1950 y 1960 como sedante y calmante de las náuseas especialmente en las mujeres embarazadas, es de ello un ejemplo trágico. Esta molécula posee un átomo de carbono asimétrico, es por lo tanto quiral y existe bajo dos enantiómeros. La R-talidomida es sedante mientras que la S-talidomida tiene efectos teratogénicos. Las dos formas pueden convertirse una en la otra *in vivo* (Agranat, 2002).

Actualmente nos encontramos bajo una fuerte presión no solamente de componentes quirales de origen antropogénico sino también de fuerzas que tienen una acción disimétrica.

La alteración de la pureza quiral de los componentes orgánicos es una cuestión ambiental que concierne a la biogeofísica y la biogeoquímica. Los mega incendios recientes han producido una mega pérdida de *biomasa vegetal*, que compromete la producción de O₂, la captación de CO₂ y la generación y reserva del fondo quiral. (Mollerach, 2022).

CONCLUSIÓN

El estudio de la acción de la luz sobre las moléculas orgánicas orientó el desarrollo de la bioquímica. También, las relaciones entre luz y salud son conocidas desde hace mucho tiempo. La alteración del ritmo circadiano es concretamente una alteración del régimen de luz. Muchas enfermedades están asociadas a ritmos circadianos aberrantes.

Hoy en día se está en presencia de dos hechos coincidentes en aumento. Uno es el cambio del hábitat luminoso, que comprende la polución visual, la difusión de vidrios oscuros o polarizados, la iluminación LED, el uso cada vez más intensivo de pantallas luminosas. Esto último, en particular, comporta un cambio cualitativo radical: la recepción por el ojo de luz emitida directamente de la fuente en lugar de luz reflejada. El otro hecho que acompaña estos cambios es el aumento tanto de la infertilidad como de las enfermedades nuevas o modernas en particular aquellas debidas a una disfunción mitocondrial o a una glicosilación defectuosa.

Las moléculas reactivas a la luz relacionan el hábitat luminoso al metabolismo. Se ha señalado brevemente la acción de la luz sobre algunas moléculas que cumplen una función determinante en el metabolismo tales como los nucleótidos de piridina (NAD y NADP) y diversas enzimas fotosensibles. Un defecto en su regulación puede estar ligado a la infertilidad y a las enfermedades degenerativas en expansión.

La absorción de la luz se realiza de forma anisótropa por las moléculas: la probabilidad de absorción de una molécula depende de su orientación en relación a la onda luminosa incidente. La luz polarizada interactúa de manera menos homogénea sobre el conjunto de las moléculas que la luz solar la cual es policromática y no polarizada. La luz circularmente polarizada es una radiación quiral que puede inducir y controlar la quiralidad molecular debido a la diferente fotoreactividad entre enantiómeros.

La complejidad de este tema es debida en gran parte a su carácter multidisciplinario: física, bioquímica, medicina, arquitectura. Cada disciplina estudia la acción de la luz en la dimensión que le compete en referencia a radiaciones electromagnéticas, electrones, átomos, moléculas, fisiología, patología, hábitat.

Frente a una situación de cambio tan rápido y expandido se puede decir de encontrarse en situación de una experiencia a escala masiva irreversible. La hipoxia y la alteración del ritmo circadiano son factores de riesgo ya identificados cuyos efectos perversos hay que limitar. Es necesaria la reconsideración constante del papel del cambio luminoso como causa de enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agranat I., Caner H., Caldwell J. (2002). Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1(10):753-68.
- Association Française de Cristallographie. (2014). *Pourquoi l'année Cristallo?* Accesible en (<https://www.afc.asso.fr/component/content/article/1114-pourquoi-l-annee-cristallo>) Consultada el 11 de enero de 2023.

- Barone R., Fiumara A., Jaeken J. (2014). Congenital disorders of glycosylation with emphasis on cerebellar involvement. *Semin. Neurol.* **34**(3): 357-66.
- Benoit J. (1961). Opto-sexual reflex in the duck: physiological and histological aspects. *Yale J. Biol. Med.* **34**(2): 97-116.
- Broussard A., Florwick A., Desbiens C., Nischan N., Robertson C., Guan Z., *et al.* (2020). Human UDP-galactose 4'-epimerase (GALE) is required for cell-surface glycome structure and function. *J. Biol. Chem.* **295**(5): 1225-1239.
- Bussolino D.F., Guido M.E., Caputto B.L. (1997). Light exposure stimulates the activity of ganglioside glycosyltransferases of retina ganglion cells. *Neurochem. Int.* **31**(1):105-11.
- Caputto B.L., Nores G.A., Cemborain B.N., Caputto R. (1982). The effect of light exposure following an intraocular injection of [3H]N-acetylmannosamine on the labeling of gangliosides and glycoproteins of retina ganglion cells and optic tectum of singly caged chickens. *Brain Res.* **245**: 231-8.
- Carteau D. (2006). Photochimie du *trans*-anéthol, Thèse présentée à l'Université de Bordeaux I, École Doctorale des Sciences Chimiques, Bordeaux.
- Cawley N.X., Wetsel W.C., Murthy S.R., Park J.J., Pacak K., Loh Y.P. (2012). New roles of carboxypeptidase E in endocrine and neural function and cancer. *Endocr. Rev.* **33**(2): 216-53.
- Correia M., Snabe T., Thiagarajan V., Petersen S.B., Campos S.R., Baptista A.M., *et al.* (2015). Photonic activation of plasminogen induced by low dose UVB. *PLoS One.* **10**(1):e0116737.
- Curie P. (1894). Sur la symétrie dans les phénomènes physiques, symétrie d'un champ électrique et d'un champ magnétique. *J. Phys. Theor. Appl.* **3**(1): 393-415.
- Chang I.J., He M., Lam C.T. (2018). Dec Congenital disorders of glycosylation. *Ann. Transl. Med.* **6**(24): 477.
- Eiam-ong S., Spohn M., Kurtzman N.A., Sabatini S. (1995). Insights into the biochemical mechanism of maleic acid-induced Fanconi syndrome. *Kidney Int.* **48**(5):1542-8.
- Fujiwara R., Maruo Y., Chen S., Tukey R.H. (2015). Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **289**(1):124-32.
- Getzoff E.D., Aoyagi M., Arvai, D.P., Barondeau D.P., Brudler R.M., Cross T. *et al.* (2005) Structure and Function of Proteins as Molecular Machines. *Molecular Biology*. The Scripps Research Institute, pp. 167-169. Disponible en: (<https://www.yumpu.com/en/document/read/4293416/molecular-biology-the-scripps-research-institute>). Consultada el 12 de enero de 2023.
- Halberg J. (1974). Catfish anyone? *Chronobiologia.* **1**: 127-129.
- Kim J., Lee S.H., Tieves F., Paul C.E., Hollmann F., Park C.B. (2019). Nicotinamide adenine dinucleotide as a photocatalyst. *Sci Adv.* **5**:eaax0501. doi: 10.1126/sciadv.aax0501.
- Kumar A., Bachhawat A.K. (2012). Pyroglutamic Acid: Throwing Light on a Lightly Studied Metabolite. *Current Science.* **102**(2): 288-97.
- Lehninger A.L. (1979). *Bioquímica*, Ed. Omega, 2^{da} ed., Barcelona.
- Leloir L.F. (1983). Far away and long ago. *Ann. Rev. Biochem.* **52**: 1-15.
- Lowry T. M. (1903). Studies of dynamic isomerism. I. The mutarotation of glucose. *J. Chem. Soc., Trans.* **83**(125): 1314-1323.
- Lowry T.M. (1923). Pasteur as Chemist, *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* **16**(Gen Rep): 16-20.
- Meinert C., Jones N.C., Hoffman S.V., Meierhenrich U.J. (2016). Anisotropy of chiral alcohols, amines, and monocarboxylic acids: Implications for the analyses of extraterrestrial samples. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **331**:130-137.
- Méndez I., Díaz-Muñoz M. (2018). Circadian and Metabolic Perspectives in the Role Played by NADPH in Cancer. *Front. Endocrinol.* **9**: 93.
- Mollerach B. (2016). Vivez dans la lumière et en plein air. Aspects biochimiques de l'habitat moderne, *Liberté Politique*, **72**: 103-116.
- Mollerach B. (2022). Mucormicosis, hipoxia y pandemia COVID-19. *Rev. Farm.* **164**(2): 21-29.
- Negi A., Gill B.S. (2013). Success Stories of Enolate Form of Drugs. *PharmaTutor* **1**(2): 45-53.
- Nelson D.L., Cox M.M. (2000). *Lehninger. Principles of Biochemistry*, 3rd edition, Worth Publishers, New York, p. 487.
- Nikandrov V.V., Brin G.P., Krasnovskii A.A. (1978). Svetovaia aktivatsiia NADH i NADPH [Light activation of NADH and NADPH]. *Biokhimiia.* **43**(4):636-45.
- Pasteur L. (1858). Mémoire sur la fermentation appelée lactique. *Annales de chimie et de physique*. Troisième série, Tome LII, Paris, pp. 404-418 (p.404).
- Pasteur L. (1874). Observations sur les forces dissymétriques. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, séance du 1 juin 1874, LXXVIII, 1515-1518, in Pasteur Vallery-Radot L. (1922) Œuvres de Pasteur. Tome premier, Dissymétrie moléculaire, Masson et C^e, Paris, pp. 360-363.
- Pasteur L. (1875). Sur une distinction entre les produits organiques naturels et les produits organiques artificiels. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, séance du 19 juillet 1875, LXXXI, pp. 128-130, in Pasteur Vallery-Radot L. (1922) Œuvres de Pasteur. Tome premier, Dissymétrie moléculaire, Masson et C^e, Paris, pp. 364-365.
- Sachkov V.I., Sachkova E.I. (2000). Photoprocesses in maleic acid. *Atmos. Oceanic Opt.* **13**(3): 265-266.
- Sammes P.G. (1976). Photoenolisation, *Tetrahedron*, **32**(4): 405-422.

- Seurre N., Le Barbu-Debus K., Lahmani F., Zehnacker-Rentien A. (2004). Discrimination chirale dans des complexes formés en jet supersonique. *l'actualité chimique* **273**:29-35.
- Schöni-Affolter F., Dubuis-Grieder C., Strauch E. (2020). Les spermatozoïdes parviennent à l'ovule – La réaction acrosomique. Le contact avec la zone pellucide in *Embryologie humaine*. Disponible en: (<https://embryology.ch/fr/embryogenese/fecondation/spermatozoide-ovule-reaction-acrosomique/contact-zone-pellucide>). Consultada el 12 de enero de 2023.
- Willer T., Amselgruber W., Deutzmann R., Strahl S. (2002). Characterization of POMT2, a novel member of the PMT protein O-mannosyltransferase family specifically localized to the acrosome of mammalian spermatids. *Glycobiology* **12**(11): 771-83.
- Xiao W., Wang R.S., Handy D.E., Loscalzo J. (2018). NAD(H) and NADP(H) Redox Couples and Cellular Energy Metabolism. *Antioxid. Redox Signal.* **28**(3): 251-272.
- Zhang Z., Wang Y., Nakano T. (2016). Photo Racemization and Polymerization of (R)-1,1'-Bi(2-naphthol). *Molecules* **21**(11):1541.