

JUAN CARMELO GÓMEZ FERNÁNDEZ

**BIOLOGÍA MOLECULAR DE
LAS MEMBRANAS CELULARES**
(Ciencia básica y derivaciones aplicadas)

LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 1994-1995

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Biblioteca General
Espinardo

576

GOM

bio

UNIVERSIDAD DE MURCIA
1994

FACULTAD DE QUIMICA
BIBLIOTECA
MURCIA

S7
A
159





LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 1994-1995

impartida en la solemne sesión del 5 de Octubre de 1994,
que fue presidida por SS. MM. los Reyes de España

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
540 EAST 57TH STREET
CHICAGO, ILL. 60637
TEL: 773-936-3000
WWW.CHICAGO.EDU

S76
gOM
bio

JUAN CARMELO GÓMEZ FERNÁNDEZ

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular «A»

UNIVERSIDAD DE MURCIA



1002511

SL2

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS MEMBRANAS CELULARES

(Ciencia básica y derivaciones aplicadas)

LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 1994-1995

UNIVERSIDAD DE MURCIA								
Facultad de Químicas								
BIBLIOTECA								
Departamento	Biolof.							
Registro	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>6</td><td>4</td><td>0</td></tr></table>					6	4	0
				6	4	0		

UNIVERSIDAD DE MURCIA
1994

Depósito Legal: MU-1.120-1994
Impreso en EL TALLER, Ingramur, S.L.
C/. Escultor Roque López, 3 y 5
30008 Murcia

Majestades:

Pocas ocasiones tan importantes como ésta se le presentan a un universitario para dirigirse a un auditorio de esta categoría e importancia. Por ello es para mí un gran honor, el poder impartir esta lección o discurso inaugural del curso 1994-95, lo que me ha correspondido de acuerdo a la costumbre del turno entre Facultades y según antigüedad. He elegido como tema la «Biología Molecular de las Membranas Celulares». Mi interés por la investigación sobre las membranas celulares viene de bastante atrás, pues data de hace veintidós años, cuando me inicié en la investigación científica bajo la dirección del Profesor D. Esteban Santiago Calvo, antiguo profesor que fue de esta Universidad, aunque mi colaboración con él tuvo lugar en su laboratorio de la Universidad de Navarra, en la que cursé mis estudios de licenciatura y doctorado. Posteriormente, y durante los años en que realicé investigación postdoctoral en el Reino Unido, en las Universidades de Oxford y Londres, continué adquiriendo experiencia en este campo, bajo la dirección de los Profesores George Radda, David Harris y Dennis Chapman. Y mantuve mi fidelidad a la Membranología cuando regresé a Murcia, que es mi ciudad natal, y donde he formado junto con excelentes colaboradores, un grupo de investigación que precisamente se llama de Biomembranas. Creo que es éste un buen momento para agradecer a mis maestros, que he mencionado antes, sus ejemplos y enseñanzas, y también a todos aquellos compañeros y colaboradores que han cooperado conmigo en la Universidad de Murcia, sin olvidar al Profesor D. José Antonio Lozano Teruel gracias a cuya generosidad pude incorporarme a esta Universidad y que tantas veces me ha prestado su desinteresado apoyo. Quiero agradecer también de forma expresa la ayuda que he tenido para la preparación de las ilustraciones y su reproducción fotográfica, por parte de los doctores Aranda, Teruel y Ortiz, así como de María Teresa Castell del Servicio de Análisis de imágenes.

1. INTRODUCCIÓN

Las células están protegidas y delimitadas del medio circundante por una envoltura o membrana. También los orgánulos subcelulares de las células eucarióticas (las de los seres vivos más evolucionados) están envueltos por

biomembranas. Se admite generalmente que las membranas biológicas contienen regiones formadas por lípidos anfipáticos, especialmente fosfolípidos, dispuestos en doble capa, con las partes más hidrofílicas orientadas hacia el exterior. Anfipático es un término de origen griego que significa doble sensibilidad y aquí denota el doble carácter, hidrofóbico e hidrofílico, de estas moléculas. El carácter predominante de doble capa de los lípidos de membrana puede apreciarse mediante, por ejemplo, la microscopía electrónica, donde se aprecia una típica estructura trilaminar, con dos zonas densas a los electrones y otra intermedia más clara.

Inmersas en esta matriz lipídica, se encuentran las proteínas intrínsecas y, con una asociación más laxa, las proteínas denominadas extrínsecas. También forman parte de las membranas otros lípidos como el colesterol u otros esteroides, más otros minoritarios como coenzimas y vitaminas liposolubles. Finalmente, en la parte externa de las membranas plasmáticas se suelen encontrar abundantes carbohidratos asociados a lípidos y proteínas. La visión actual de las biomembranas tiene como connotación fundamental la comprensión de las propiedades de fluidez de la membrana (ver la revisión de Gómez-Fernández y Goñi, 1983) y del dinamismo de los componentes tanto lipídicos como proteicos (ver la revisión de Chapman, 1993). En muchos casos, los lípidos y las proteínas son capaces de efectuar movimientos de difusión rotacional y lateral en el plano de la matriz lipídica, y de transmitir señales metabólicas a través de la bicapa. En la actualidad se comprende bastante bien la organización y dinámica de los lípidos de membrana, pero no tanto la estructura y propiedades de sus proteínas, siendo éste uno de los principales retos que afronta la Biología Molecular. A continuación trataremos de exponer algunos de los principales aspectos de lípidos y proteínas de membrana, sobre los que hemos realizado contribuciones experimentales, y algunas aplicaciones derivadas de ellas.

2. ESTUDIOS SOBRE LÍPIDOS DE MEMBRANAS

Las sustancias anfipáticas se disponen en agua adoptando una conformación micelar. (Las micelas son agregados más o menos globulares en los que las partes hidrofóbicas quedan en el interior y las hidrofílicas en la superficie interaccionando con el disolvente.) Tal es el caso de las suspensiones acuosas de detergentes en circunstancias adecuadas. Los lípidos que forman parte de las membranas como sustancias anfipáticas adoptan también conformaciones micelares, pero su tendencia predominante es, con mucho, a formar películas de doble capa; así son las que podemos encontrar en las membranas biológicas (Figura 1).

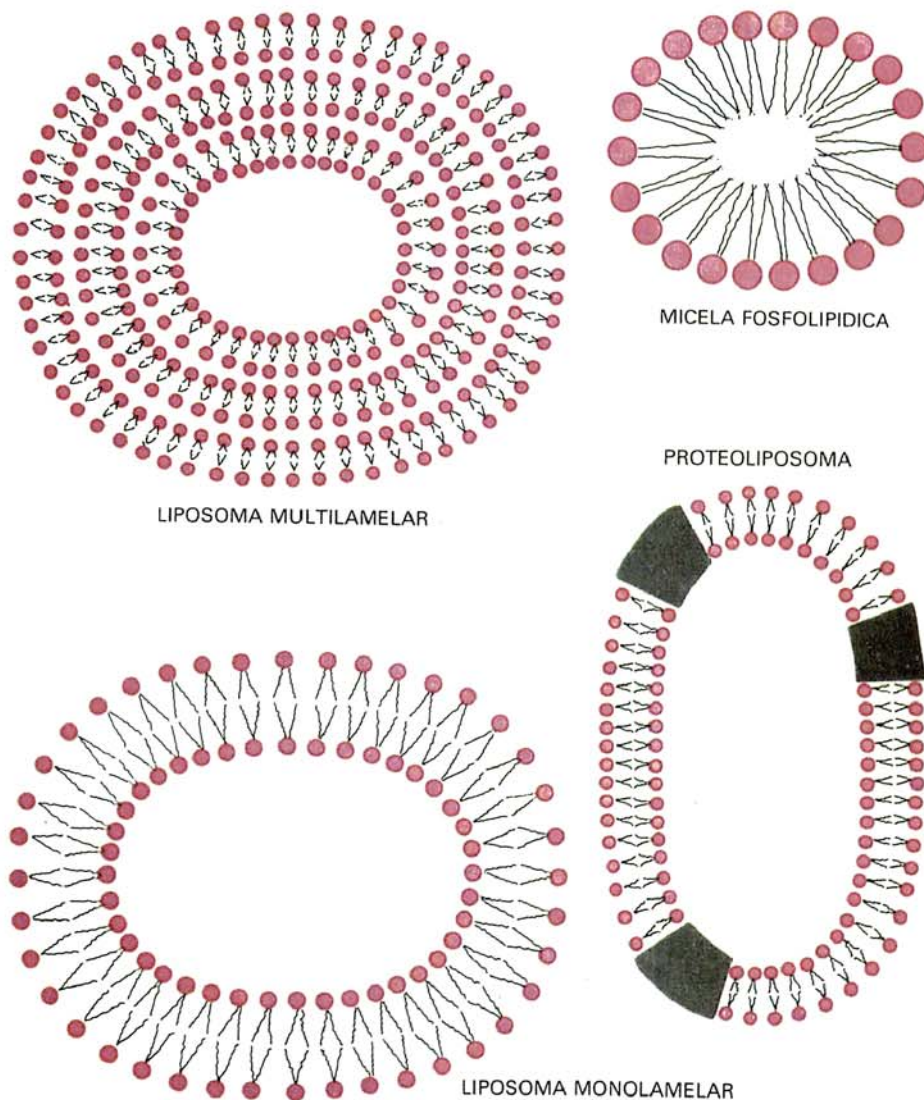


Figura 1. Disposiciones adoptadas por los fosfolípidos al dispersarse en agua. Los fosfolípidos son los lípidos anfipáticos más abundantes en las membranas celulares. En algunos casos su conformación puede ser la micelar. Sin embargo, muchos de los lípidos extraídos de las membranas celulares animales pueden organizarse en forma de lamelas (película formada por una doble capa) al dispersarse en agua. Lo mismo sucede con muchos fosfolípidos puros, como por ejemplo la fosfatidilcolina. Estas lamelas se disponen en capas concéntricas en forma de hojas de cebolla, dando origen a los liposomas denominados multilamelares. Si estos liposomas multilamelares se someten a irradiación ultrasónica se pueden formar vesículas con una sola capa o monolamelares. Si se incorporan proteínas a los liposomas se pueden formar proteoliposomas.

En condiciones fisiológicas, el equilibrio entre los lípidos en forma libre, en forma micelar y en forma de bicapa está totalmente desplazado hacia esta última disposición. Cuando se suspenden, en un medio donde hay agua en exceso, los lípidos extraídos de una membrana biológica, e incluso algunos fosfolípidos puros como la fosfatidilcolina, adoptan de inmediato la disposición en doble capa. Se originan así estructuras en forma de cebolla, con multitud de bicapas concéntricas, separadas por espacios acuosos (Figura 1). Estas estructuras se conocen como liposomas y se han empleado para diversos fines. Así, por ejemplo, se han utilizado como modelos simplificados de membranas, donde además se pueden incluir otras moléculas, y en especial proteínas (proteoliposomas, véase la Figura 1), y también para usos médico-farmacéuticos e industriales. Examinaremos primero algunas de sus aplicaciones como modelos de membrana.

Uno de los aspectos de la estructura de las membranas que han levantado más polémica en el pasado y aún hoy en día, es la forma en que interaccionan los lípidos y las proteínas. Muchas de las investigaciones que se han llevado a cabo en este campo, se han realizado mediante el uso de proteínas reconstituídas con lípidos sintéticos y bien definidos, es decir proteoliposomas. Los modelos propuestos durante la década de los setenta por algunos investigadores, suponían que las proteínas inmersas en la matriz fluida lipídica podrían seleccionar algunos lípidos de los que se rodearían permanentemente y que formarían su «ánulo» o «halo» lipídico. Sin embargo estudios posteriores en los que se emplearon técnicas físicas sofisticadas, principalmente Resonancia Magnética Nuclear de deuterio, por nuestro grupo entre otros, permitieron descubrir que no existe una asociación duradera de lípidos y proteínas, sino un equilibrio dinámico entre lípidos que tocan a una proteína en un momento dado y el resto de los lípidos que forman la membrana; de la misma forma otras técnicas como la microscopía electrónica (criofractura) permitieron afirmar que se puede inducir la agregación de las proteínas con contactos entre moléculas de proteína, y por ello no es sostenible un modelo en el que cada proteína esté rodeada por un número fijo de lípidos que se mantengan en contacto durante períodos relativamente largos, es decir mayores de 1 milisegundo (ver las revisiones de Chapman y col., 1979 y 1983; y de Gómez-Fernández y Villalaín, 1992). Véase la Figura 2, donde se ilustran estos modelos. Hay que tener en cuenta que el tiempo que tarda una molécula de fosfolípido en intercambiarse con otra vecina es del orden de 10^{-7} segundos, y por tanto 10^{-3} (es decir 1 milisegundo) sería un tiempo relativamente largo en este contexto. Las principales conclusiones que se obtuvieron se resumen en que no hay evidencia experimental para apoyar la existencia de un «ánulo» que rodee a cada proteína manteniendo una estequiometría fija de lípido a proteína y con un carácter de larga permanencia temporal. En lugar de esto, se ha propuesto



Figura 2. Esquemas de interacción lípido-proteína. Las proteínas intrínsecas de membrana (las asociadas de forma muy fuerte con la membrana) pueden estar rodeadas de lípidos completamente, o bien pueden contactar con otras proteínas a través de algunas de sus partes. Por otra parte, una molécula lipídica permanecerá en contacto con una molécula proteica durante un período muy breve, y rápidamente se intercambiará con otra molécula lipídica vecina. Por todo ello no es sostenible un modelo en el que cada molécula proteica tenga permanentemente adherido un «ánulo lipídico» a modo de corsé que le separa del resto de la membrana, sino que la evidencia experimental apoya la existencia de un modelo dinámico, donde cambia con el tiempo y las circunstancias experimentales, la forma en que una molécula proteica se relaciona con lípidos y otras moléculas de proteína.

para interpretar los resultados experimentales mencionados, que los lípidos que tocan a las proteínas se intercambian muy rápidamente con sus vecinos, tan rápidamente como aquéllos que no están en contacto con una proteína, y el número de lípidos que rodea a una molécula proteica dada dependerá de las circunstancias de que haya o no agregación proteica en esa membrana en el momento considerado.

Otro aspecto para el que hemos utilizado muy ampliamente los liposomas como membrana modelo ha sido para estudiar la interacción con las membranas de diversas moléculas lipídicas, especialmente de lípidos bioactivos, es decir, de lípidos con capacidad para actuar como mensajeros biológicos disparando respuestas celulares. No hay que olvidar que las membranas no sólo separan sino que también

comunican a las células con el medio ambiental que las circunda, y por ello disponen de sofisticadas maquinarias para recibir y transmitir señales del medio externo. Pues bien, algunas de las moléculas que actúan como transmisoras de las señales recibidas son precisamente lípidos. Tal es el caso de los diacilgliceroles, de los lisofosfolípidos, de la esfingosina y del factor de activación de la plaquetas (PAF) a los que hemos estudiado incorporados en liposomas para conocer mejor sus propiedades y su forma de acción. Mencionaremos aquí tan sólo, y por razones de brevedad, algunos de las conclusiones fundamentales que hemos alcanzado con los diacilgliceroles, que se forman en las membranas plasmáticas de las células animales a consecuencia de estímulos externos que activan a una fosfolipasa de tipo C, que produce estas moléculas a partir de fosfolípidos como fosfatidilinositol y fosfatidilcolina. La importancia de los diacilgliceroles en la activación celular es muy grande, actuando como estimulador de un grupo de enzimas fundamentales para el control de la célula como son las proteínas quinasas C. Téngase en cuenta que otras sustancias como los ésteres de forbol, que parecen imitar a los diacilgliceroles en sus acciones, son potentes cancerígenos. Estamos pues ante un tipo de biomoléculas de excepcional importancia para el control de la actividad celular. En una primera fase nuestros estudios han incidido en la forma de disponerse los diacilgliceroles en la membrana y en comprender la modulación de las propiedades de la membrana inducida por su presencia. Pudimos así observar que su interacción con los fosfolípidos está exquisitamente regulada por la isomería de posición, de forma que según se trate de isómeros 1,2 o 1,3-diacil-*sn*-glicerol la actividad es diferente, siendo así que ambos adoptan una diferente conformación en la membrana (véase la Figura 3). También influye la longitud de la cadena de los ácidos grasos y, por otra parte, existe una buena correlación entre la capacidad de activar a las proteínas quinasas C y la capacidad para inducir la fusión de biomembranas (Ortiz y col., 1988; Sánchez-Migallón y col., 1994). Esto es importante por cuanto sólo algunos isómeros tienen actividad biológica, y a la hora de diseñar fármacos capaces de imitar o contrarrestar a los diacilgliceroles, será de suma importancia el comprender con la máxima aproximación, qué aspectos de la molécula pueden ser importantes para modular su actividad. Por otra parte hemos utilizado toda una batería de técnicas físicas entre las que sobresalen la calorimetría diferencial de barrido, la difracción de rayos X utilizando radiación producida en un sincrotrón, y espectroscopías de resonancia magnética nuclear y de infrarrojo, así como microscopía electrónica (criofractura), para demostrar que la presencia de diacilgliceroles produce inmiscibilidades en la matriz membranosa, dándose lugar a zonas especialmente enriquecidas en estas moléculas, así como a zonas onduladas, que pueden tener importancia a la hora de explicar la activación de enzimas que como las proteínas quinasas C, se realiza a través de inserción en la membrana

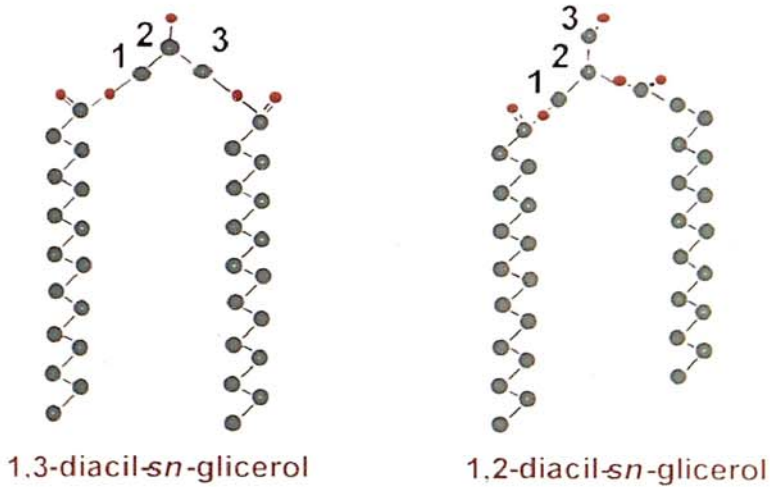


Figura 3. Estructuras de diacilgliceroles en la membrana. Los diacilgliceroles son importantes moléculas bioactivas, capaces de actuar como segundos mensajeros intramembranosos. Pero sólo los isómeros 1,2, y no los 1,3, son capaces de activar a la proteína quinasa C, lo que constituye una de sus principales funciones biológicas. Ambos isómeros de diacilglicerol adoptan conformaciones diferentes en la membrana, como se ilustra aquí. Nótese que se han numerado los tres carbonos pertenecientes al glicerol.

(López-García y col., 1994). En una segunda fase estamos utilizando técnicas de ingeniería genética para producir proteínas quinasas C (es muy difícil su purificación a partir de tejidos biológicos, en las cantidades que demandan muchas técnicas de investigación, habida cuenta de su baja concentración en ellos) y poder estudiar el mecanismo a través del cuál se produce la activación del enzima mediante su inserción en membranas donde se encuentran diacilgliceroles. Se podrá avanzar así en la búsqueda de inhibidores del enzima que pudieran tener actividad antitumoral.

Otros ejemplos de biomoléculas activas que hemos estudiado utilizando el sistema de las membranas modelo, son lípidos de tipo isoprenoide tales como el coenzima Q, las vitaminas E y K, así como el retinol y el ácido retinoico. Comentaremos aquí de forma breve algunos aspectos relacionados con la vitamina E. El α -tocoferol que es la molécula que presenta una mayor actividad «tipo vitamina E», se supone que actúa fundamentalmente a través de su actividad

antioxidante, siendo capaz de actuar como interruptor de cadenas de peroxidaciones y como reductor de aniones superóxido. La importancia de estas potencialidades del α -tocoferol es muy grande por cuanto los procesos de peroxidación de biomoléculas son responsables del deterioro de biomoléculas diversas tales como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, y por ende de la degradación de la célula, siendo así que la vitamina E protege a la célula frente a estas agresiones. La vitamina E ha venido utilizándose de hecho muy ampliamente, como vitamina antienvjecimiento y antiesterilidad. Se ha llegado a postular recientemente, que la suplementación de la dieta con cantidades elevadas de α -tocoferol podría tener muy importantes ventajas para la prevención de numerosas enfermedades. Estas cantidades serían mayores de las que se han supuesto como necesarias hasta ahora para una correcta nutrición, y la cantidad necesaria se ha estimado hasta ahora como aquella que evita la aparición de síntomas de avitaminosis. Se estima por parte de ciertos expertos, que la suplementación masiva con la vitamina E puede llegar a proteger contra enfermedades diversas tales como el cáncer, la arterioesclerosis y otras, pues tras muchos procesos patológicos se encuentran estados degenerativos de las células, inducidos por radicales libres y procesos de peroxidación (Sies, 1993). Estas y otras afirmaciones han atraído la atención de los medios de comunicación que se han hecho eco de estas posibilidades de la vitamina E y otros antioxidantes (véase el reportaje de Cowley y otros, 1993), alentando en el gran público americano y europeo, el ansia de consumir grandes dosis diarias de estas vitaminas. Sin embargo, quizás sea prematuro recomendar a la población que debe proceder, de forma indiscriminada, a una suplementación de este tipo, pues aún son necesarios más estudios que utilicen amplios muestreos y períodos de tiempo suficientemente largos para poder descartar la producción de efectos secundarios, y para confirmar los efectos beneficiosos que indican la mayoría de los estudios disponibles en este momento. En este contexto parece realista el manifiesto de Saas-Fee «sobre el significado de los antioxidantes en la medicina preventiva» y que reproducimos en el Anexo I.

También se postula que el α -tocoferol puede actuar como estabilizador celular a través de la regulación de ciertos enzimas como proteína quinasa C (Boscoboinik y col., 1991) y como estabilizador de la estructura y de ciertas propiedades físicas de las biomembranas como se deduce de nuestros trabajos que expondremos a continuación (ver revisiones en Gómez-Fernández y col. 1989, Gómez-Fernández y col., 1991 y Gómez-Fernández y col., 1993). Estos trabajos han ido dirigidos a caracterizar la localización y dinámica del α -tocoferol en membranas. Así hemos podido establecer que la parte más activa de la molécula (el anillo cromanólico) se encuentra próxima a la superficie de la membrana (Salgado y col., 1993a) que es donde se espera que puedan encontrarse los

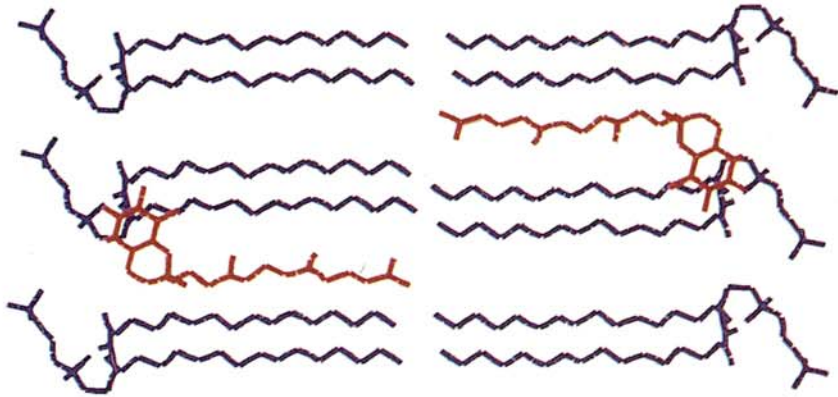


Figura 4. Disposición de la molécula de α -tocoferol en la membrana. Las moléculas de α -tocoferol se disponen en la bicapa lipídica con su anillo cromanólico cercano a la interfase lípido-agua y paralelo a la superficie de la membrana. Las cadenas isoprenoicas quedan pararelas a las cadenas de los ácidos grasos de las moléculas fosfolipídicas.

radicales libres o aniones superóxidos capaces de provocar la peroxidación en cadena, es decir, su localización es óptima para proceder como antioxidante (Figura 4). Lo mismo se puede afirmar de su tendencia a repartirse preferentemente en las zonas fluidas de la membrana, que es donde se sitúan los fosfolípidos de los que forman parte ácidos grasos insaturados que son los que tienen la mayor tendencia a peroxidarse. Igualmente pudimos establecer que la molécula de α -tocoferol difunde a gran velocidad en el plano de la membrana, por lo que puede compensar así su baja concentración en las biomembranas. En otros estudios hemos encontrado que la vitamina E estabiliza la fluidez de la bicapa y, recientemente, que la vitamina E puede estabilizar la bicapa lipídica y por tanto las biomembranas mediante su asociación con moléculas potencialmente alteradoras de esta estructura, tales como los lisolípidos, como se ilustra en la Figura 5 (Salgado y col., 1993b). Todos estos estudios han puesto de manifiesto la extraordinaria versatilidad de la molécula del α -tocoferol y confirman que nos encontramos ante una biomolécula fundamental para la célula.

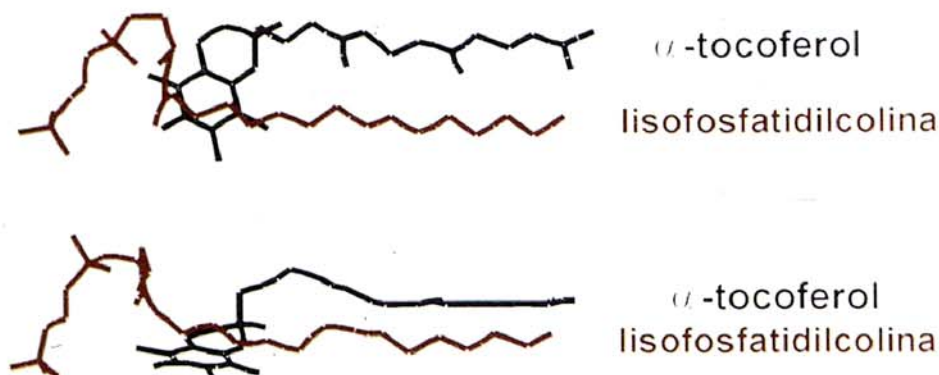


Figura 5. Dos perspectivas diferentes de la asociación molecular entre lisofosfatidilcolina y α -tocoferol. Este esquema se ha obtenido mediante cálculo de ordenador que buscaba minimizar el contenido energético del sistema.

3. APLICACIONES BIOMÉDICAS DE LOS LIPOSOMAS

Los liposomas que se descubrieron de forma accidental por Bangham (ver la revisión histórica del propio Bangham, 1993) han ido encontrando numerosas aplicaciones, no tan solo ya como modelo de membrana según acabamos de ver, sino también como herramienta médica y farmacéutica. Los liposomas se han popularizado entre la gente de la calle, especialmente entre los consumidores de productos cosméticos, y se les mencionan profusamente en la publicidad de estos productos. Se usan los liposomas, en estos casos, como transportadores de otras sustancias encapsuladas en su interior. Mas no es la cosmética el único, ni posiblemente el principal, uso de los liposomas, pues se vienen explotando como vehículo transportador de fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades tanto en animales como en el hombre. El principio en que se basa esta aplicación es que cuando se inyectan los liposomas por vía intravenosa un altísimo porcentaje va a ser fagocitado por las células del sistema fagocítico mononuclear residentes en

hígado, bazo y médula ósea. De esta forma podemos lograr un envío específico muy sencillo de fármacos, que puede usarse para el tratamiento de enfermedades que afecten específicamente al sistema fagocítico mononuclear. El ejemplo clásico es el de la leishmaniasis visceral, donde las formas amastigote del microorganismo causante de esta enfermedad, parasitan de forma intracelular a las células de Kupffer que son macrófagos residentes en el hígado. De esta manera se hace muy difícil su tratamiento pues los fármacos tienen dificultad para atravesar las membranas de las células donde se han «ocultado» los parásitos. Además esta enfermedad se venía tratando con compuestos antimoniales que son extremadamente tóxicos para el hombre, lo que aún dificultaba más el tratamiento. Sin embargo, se puede realizar un tratamiento terapéuticamente eficaz, pese a reducir la dosis de antimoniales en cientos de veces, si éstos se encapsulan en liposomas. Con ello se consigue un tratamiento con un efecto mucho más rápido y mucho menos tóxico. En nuestro laboratorio hemos utilizado también los liposomas para tratamiento de enfermedades ocasionadas por microorganismos que se acantonan en el sistema fagocítico mononuclear, y concretamente de la brucelosis o fiebre de Malta, que es importante en esta región sobre todo en animales, aunque también se dan casos en personas. Debido precisamente a su ocultación intracelular, estos microorganismos son difícilmente tratables con antibióticos, y además la enfermedad se hace a menudo recurrente por lo difícil que es la total eliminación de estas bacterias. El estudio se realizó en colaboración con el Centro de Sanidad y Producción Animal, utilizando ratones infectados experimentalmente. Se comprobó que era posible la erradicación total de la enfermedad con dosis de gentamicina encapsulada en liposomas que no tenían casi ningún efecto cuando se administraban de forma libre (Hernández-Caselles y col., 1989).

Entre otros microorganismos causantes de enfermedades infecciosas o parasitarias que podrían ser combatidos ventajosamente mediante fármacos encapsulados en liposomas, estarían protozoos como **Trypanosoma cruzi**, **Plasmodium malariae**, **Toxoplasma gondii** y **Entamoeba histolytica**; bacterias como **Mycobacterium tuberculosis** o **leprae**, **Neisseria meningitidis**, **Salmonella typhi**, **Listeria monocytogenes**, **Legionella pneumophila**, mas **Chlamidia** esp., y **Rickettsia** esp.; y hongos tales como **Candida albicans**, **Cryptococcus neoformans** o **Sporothrix schenckii**. Es obvio que muchos de estos microorganismos dan lugar a graves enfermedades ampliamente extendidas y que la disponibilidad de nuevos fármacos o nuevas formas de tratamiento podrían ser de gran interés.

No acaban ahí las aplicaciones de los liposomas, pues recientemente se vienen utilizando con muchos otros fines. Así, por ejemplo, para vehiculizar genes en tratamientos de terapia génica, o para vehiculizar citostáticos en tratamientos de

diversos tipos de tumores, con administración por vía intravenosa, o con aplicación a través de la piel. Nosotros mismos los hemos utilizado, por ejemplo, para el tratamiento de artritis experimental en articulaciones, encapsulando corticosteroides (López-García y col., 1992). También conviene señalar su uso como base para la producción de sangre artificial, mediante la encapsulación de ciertas formas estabilizadas de hemoglobina, lo que permite su utilización para auxiliar a heridos o accidentados mientras son evacuados a un hospital; esta aplicación se ha experimentado con éxito *in vivo* (Rudolph y col., 1991).

Uno de los aspectos fundamentales que hay que considerar con respecto a la preparación de liposomas que van a ser inyectados intravenosamente, es cuál es la mejor composición para asegurar su estabilidad. A este respecto, es crucial el conocer la interacción de los liposomas con las proteínas sanguíneas, pues son éstas los principales candidatos a desestabilizarlos. Es curioso a este respecto que haya células sanguíneas, de las que los eritrocitos o glóbulos rojos son los más abundantes, que no son desestabilizadas por las proteínas sanguíneas. Si se averigua su composición lipídica se comprueba que, al igual que todas las células vivas, existe asimetría en sus membranas celulares, de modo que hay ciertos fosfolípidos que forman parte predominantemente de la monocapa externa mientras que otros se encuentran preferentemente en la interna. De hecho los principales fosfolípidos de la monocapa externa tienen colina como parte polar: fosfatidilcolina y esfingomiélin. Es interesante, en este contexto, que diversos estudios, como el publicado recientemente por nuestro grupo (Hernández-Caselles y col., 1993), demuestran que las proteínas del suero apenas se unen a liposomas constituidos por fosfatidilcolina. La importancia de esta observación va más allá de ser únicamente aplicable a liposomas que se vayan a inyectar intravenosamente, pues ha dado lugar a que se haya abierto toda una nueva dimensión de la Ciencia de los Biomateriales (Chapman, 1993).

En efecto, es bien sabido que uno de los principales problemas con que se tropieza al diseñar materiales que hayan de estar en contacto con tejidos vivos, es que ocasionan perturbaciones a veces insoportables. Por ejemplo, los tubos o catéteres que han de estar en contacto con la sangre dan lugar a coagulaciones y depósitos que los obstruyen. Pues bien, la modificación de la superficie de estos materiales mediante la incorporación de grupos fosforilcolina que imitan a la superficie de los eritrocitos protegen perfectamente a materiales como el cloruro de polivinilo de quedar recubierto por deposiciones de materiales sanguíneos. Esta tecnología se está empezando a aplicar a muchos otros materiales para usos tales como catéteres intravasculares, sondas de drenaje, biosensores internos, circuitos de circulación extracorpórea, kits de diagnóstico clínico, membranas de filtración o lentillas de contacto.

4. PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Además de por lípidos las membranas celulares están constituidas por proteínas. Mientras que el estudio de los lípidos y la forma en que se organizan es bastante accesible gracias al uso de modelos liposómicos, el estudio de la estructura de las proteínas de membrana es mucho más difícil, y no se ha avanzado todavía todo lo que hubiera sido de desear. La razón estriba en que al ser insolubles en agua son difícilmente estudiables mediante las técnicas disponibles que ofrecen alta resolución, como la cristalografía de rayos X o la resonancia magnética nuclear. Sólomente unas pocas proteínas intrínsecas de membrana se han podido cristalizar, con la ayuda de detergentes, para su estudio cristalográfico. Por si ello fuera poco, la insolubilidad de los péptidos que de ellas se originan ha dificultado también el estudio de sus secuencias de aminoácidos. Este último problema se ha podido solventar en parte, mediante la clonación de los genes que las codifican y la secuenciación de sus bases nucleotídicas que es mucho más sencilla que la de los aminoácidos de una proteína. Así se ha podido deducir la estructura primaria de estas proteínas, e incluso realizar predicciones mediante ordenador de sus estructuras secundarias. Debido a las limitaciones antedichas, hay que usar en muchos casos técnicas que son de baja capacidad de resolución, pero que permiten ir obteniendo una idea de la estructura. Ilustraremos esta situación con el estudio de la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico de músculo esquelético que ha sido uno de nuestros objetivos desde unos veinte años hasta ahora, conjuntamente con otras ATPasas como la de mitocondria. Centrándonos en el músculo esquelético, el retículo sarcoplásmico es un sistema formado por sáculos y túbulos que acumula en su interior, durante el reposo, una gran cantidad de iones calcio. La ATPasa de calcio, situada en esta membrana, es la responsable de secuestrar el calcio a expensas de gastar energía en forma de ATP. Al producirse la estimulación nerviosa, los iones calcio son liberados del interior del retículo, a través de un canal proteico distinto al de la ATPasa, dando lugar a la activación del sistema actina-miosina y provocando, en último término, la contracción muscular (ver Figura 6). La ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico es pues un buen ejemplo de una proteína situada en la membrana y capaz de relacionar y comunicar dos medios diferentes, es decir, el intrarreticular con el citoplásmico, y ha sido utilizada muy ampliamente como ejemplo de proteína intrínseca de membrana y como sistema transportador de iones. Nuestro grupo ha realizado estudios sobre este sistema han sido no sólomente de tipo estructural, sino también funcional (ver por ejemplo, Martínez-Azorín y col., 1992) y también hemos prestado atención al canal de salida de ión calcio, que es una proteína diferente a la ATPasa (Martínez-Azorín y col., 1993) pero nos limitaremos aquí a mencionar brevemente algunos de nuestros más recientes estudios estructurales.

Distancias moleculares en la Ca²⁺-ATPasa

DADOR		→	ACEPTOR	DISTANCIA
γ-ATP Nucleótidos		→	NBD Cys344	41 Å
NBD Cys344		→	Rmal Cys471	32 Å
IAEDANS Cys670		→	NBD Cys344	35 Å
IAEDANS Cys670		→	Fmal Cys471	44 Å
NBD Cys344		→	Rmal Membrana	0-22 Å
Fmal Cys471		→	Rmal Membrana	35-42 Å
IAEDANS Cys670		→	Fmal Membrana	32-39 Å
FITC Lys515		→	RITC Membrana	50-60 Å
Tb ³⁺ Lantánidos		→	FITC Membrana	0-10 Å

Figura 6. Distancias moleculares estimadas en la Ca²⁺-ATPasa. Se recogen las distancias medidas mediante la técnica de espectroscopía de fluorescencia de transferencia de energía de resonancia. Para ello se marcaron con sondas fluorescencias los residuos de la ATPasa que se indican y también las cabezas polares de fosfolípidos, lo que se indica como «membrana».

Hemos utilizado como técnicas para el estudio de la estructura de la ATPasa de retículo sarcoplásmico, principalmente la espectroscopía de fluorescencia y la espectroscopía de infrarrojo. Utilizando sondas de fluorescencia que se unen a sitios conocidos (a aminoácidos localizados) se puede realizar una cartografía tridimensional, pues seleccionando adecuadamente las sondas a emplear se pueden conocer las distancias a las que se encuentran, mediante medidas de energías de transferencia. Esto da lugar a mapas donde paulatinamente se van colocando más restos aminoacídicos avanzándose así en cuanto a la resolución. Así por ejemplo, tras diversos estudios (Teruel y Gómez-Fernández, 1986; Corbalán-García y cols., 1993), hemos podido llegar a conocer las distancias que se reseñan en la Figura 7.

Decíamos anteriormente que una vez conocida la estructura primaria de una proteína se pueden hacer predicciones teóricas sobre su plegamiento. Pues bien, otro dato que se suele predecir de la secuencia, es qué fragmentos de la proteína estarán inmersos en la bicapa lipídica, pues es de esperar que sean aquellos que presenten una mayor hidrofobicidad. Esto da lugar a que se dibujen las estructuras de las

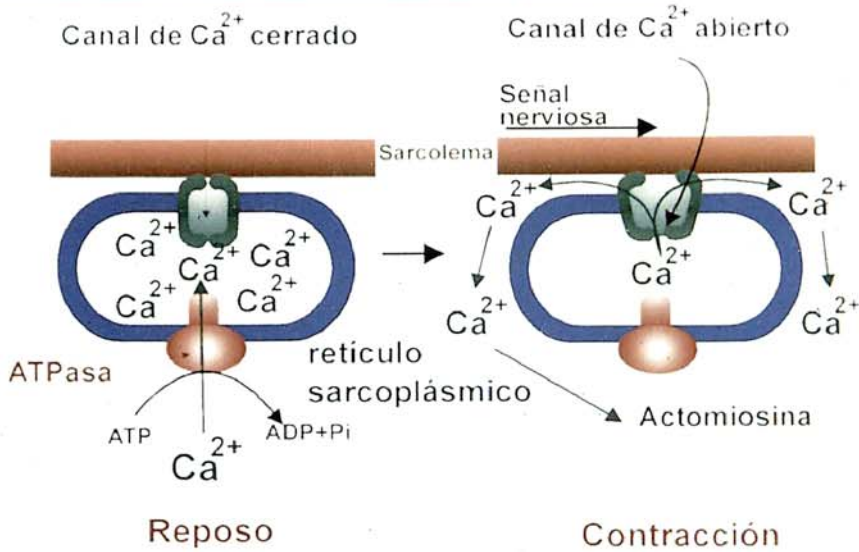


Figura 7. Esquema que ilustra la forma en que la ATPasa del retículo sarcoplásmico secuestra los iones Ca^{2+} del sarcoplasma hacia el interior del retículo, dando lugar a la relajación muscular. Por otra parte, tras la estimulación nerviosa se liberan los iones Ca^{2+} provocando la contracción muscular.

proteínas de acuerdo a estas predicciones de ordenador, y a que muchos estudiantes e incluso investigadores poco críticos, den por supuesto que ésta es la estructura real aunque no se haya demostrado tal cosa por el único procedimiento posible, que es el experimental. Nosotros hemos desarrollado recientemente un nuevo método que permite separar la parte de la proteína que se encuentra inmersa dentro de la bicapa lipídica de la membrana de la que queda fuera, bañada por el medio acuoso. El método consiste en digerir de forma exhaustiva la membrana donde se encuentra la proteína purificada utilizando para ello enzimas proteolíticas. De esta forma se elimina por completo la parte bañada por el medio acuoso, mientras que la parte hidrofóbica, que queda dentro de la membrana, está protegida y será la única que permanecerá sin digerir. Hemos podido estudiar así la parte hidrofóbica de la ATPasa de retículo sarcoplásmico comprobando que tiene como estructura la de α -hélices casi perpendiculares al plano de la membrana (Corbalán-García y cols., 1994). En la Figura 8 se resumen los aspectos principales de nuestros estudios sobre la estructura de la ATPasa de retículo sarcoplásmico.

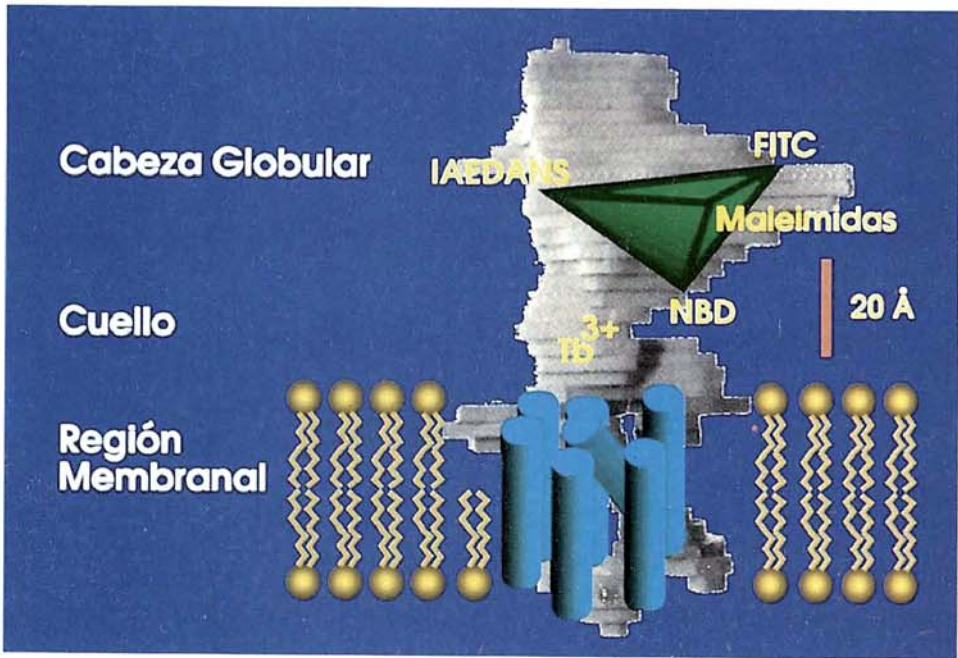


Figura 8. Esquema general de la molécula de Ca^{2+} -ATPasa. Se detallan en este esquema los resultados obtenidos mediante marcaje fluorescente de restos aminoacídicos específicos y transferencia de energía (ver Figura 6). Se han dispuesto 4 puntos de marcaje en los vértices de una pirámide y se relaciona ésta con la superficie de la membrana y con el sitio donde se enlaza el catión Tb^{3+} . Se indica mediante cilindros, situados en el interior de la membrana, el carácter de α -hélices de estos segmentos proteicos intramembranarios, según se concluye de nuestras observaciones mediante espectroscopía de infrarrojo. Se indica la escala en ($1=10^{-10}$ metros).

Hay que resaltar la importancia de poder conocer en detalle la estructura de las proteínas de membrana. Este interés no es en absoluto meramente académico, pues para comprender su mecanismo de funcionamiento es fundamental el disponer de todos los detalles de su estructura, y del funcionamiento de las proteínas de membrana dependen directamente multitud de funciones celulares que van a ser cruciales en situaciones normales y patológicas.

5. ¿INVESTIGACIÓN APLICADA O INVESTIGACIÓN DE CALIDAD?

Se plantea a menudo la cuestión, sobre todo por personas ajenas a la Universidad y a la investigación, de si se debe hacer investigación básica o si se deben centrar muy especialmente los esfuerzos en la investigación aplicada. La pregunta que a menudo

se oye es, ¿será útil para el país o la región el hacer investigación básica? Sobre esta cuestión pueden aportar algo de luz los casos que acabamos de presentar. Aunque la investigación sobre biomembranas no se planteó en un origen como aplicada, paulatinamente han ido apareciendo soluciones a problemas preexistentes, derivadas de esta investigación. Bangham descubrió los liposomas cuando perseguía estudiar las propiedades fisicoquímicas de los fosfolípidos y, ¿quién podría haber sospechado, las aplicaciones que de ellos se irían derivando?. Casos similares son abundantísimos en la historia científica, incluso algunos como el del descubrimiento de la penicilina conocidos por el gran público. La respuesta por tanto a la pregunta es que quizás no se pueda hacer cualquier tipo de investigación si tenemos recursos limitados, pero el criterio de selección no ha de ser tanto si es básica o aplicada, sino principalmente si es o no de buena calidad. Incluso a veces los organismos que financian la investigación aseguran que apoyarán la investigación aplicada, y también aquella básica que sea de calidad. ¿Es que la aplicada no precisa ser de buena calidad?. Lo que está claro es que aquellos países que destacan en la investigación aplicada son los mismos que también lo hacen en la básica. Y no hay países, por el contrario, que destaquen sólo en la aplicada. Decía a este respecto don Severo Ochoa que «el progreso siempre se fundamenta en la ciencia básica» (ver Gómez-Santos, 1993). Y opinaba también muy rotundamente sobre esta cuestión don Santiago Ramón y Cajal (1991a): «Cultivemos la ciencia por sí misma, sin considerar por el momento las aplicaciones. Estas llegan siempre, a veces tardan años; a veces tardan siglos. Poco importa que una verdad científica sea aprovechada por nuestros hijos o por nuestros nietos», y al hacer esta afirmación se apoyaba en don José Echegaray (1910; ver la referencia anterior), del que no me puedo resistir a transcribir el siguiente párrafo: «La ciencia pura es como la soberbia nube de oro y grana que se dilata en Occidente, entre destellos de luz y matices maravillosos: no es ilusión, es resplandor, la hermosura de la verdad. Pero una nube se eleva, el viento la arrastra sobre los campos y ya toma tintas más oscuras y más severas, es que va a la faena y cambia sus trajes de fiesta digámoslo así, por la blusa de trabajo. Y entonces se condensa en lluvia, y riega las tierras, y se afana en el terruño, y prepara la futura cosecha, y al fin dan los hombres el pan nuestro de cada día. Lo que empezó por hermosura para el alma y para la inteligencia, concluye por ser alimento para la pobre vida corporal». Estimo que es necesaria una honda reflexión por parte de toda la Sociedad sobre estas cuestiones.

6. INVESTIGAR EN MURCIA

Creo que puede ser pertinente el hacer algunas consideraciones, en este lugar y en este momento, sobre ciertas peculiaridades que se encuentran al tratar de hacer

investigación sobre las Ciencias experimentales en Murcia. Mi intención es que estas consideraciones sirvan para que se entienda mejor la labor que realizan muchas personas de nuestra Universidad y que pueden no ser conocidas por personas no relacionadas con el mundo universitario e incluso por universitarios dedicados a otros menesteres. Quizás conociendo estos detalles se pueda valorar mejor la labor cotidiana de estas personas.

En primer lugar habría que resaltar que la investigación científica experimental se desarrolla en un ámbito internacional donde el prestigio de un científico viene determinado, en gran parte, por la brillantez de sus publicaciones. Quizás convenga recordar aquí, aunque todo esto sea muy bien conocido por al menos una parte de este auditorio, que para poder publicar un trabajo científico, en una revista de prestigio, el manuscrito ha de ser revisado previamente por dos o más censores expertos en el tema y que son designados por la persona que dirige esta revista. Estos censores actúan de forma anónima, y determinan si el trabajo se debe de publicar o no. La probabilidad de que el trabajo sea aceptado, en una revista puntera, será mayor cuanto mejor se haya realizado la investigación y la exposición de los resultados y conclusiones, y cuanto mayor sea la actualidad del tema que aborda. Como todo el mundo quiere publicar en las revistas más prestigiosas, la competencia es feroz pues el número de páginas disponible es limitado. Si el trabajo está mal hecho o contiene especulaciones que no se derivan directamente de los resultados experimentales obtenidos, difícilmente será aceptado en ninguna revista de prestigio, pues todas ellas tienen un mínimo de exigencia. El grado de prestigio de una revista, se mide a menudo por el número de veces que los autores mencionan esta revista como referencia y de ahí se obtiene lo que se denomina el «factor de impacto». Ni que decir tiene que todas las revistas prestigiosas en el campo de las ciencias experimentales se publican en inglés, y en ese idioma hemos de escribir nuestros trabajos. Para los que investigamos en Murcia, en general en países como España, esto constituye una desventaja, pues es indudable que, la mayoría, no podemos tener un dominio del idioma inglés similar a un británico o norteamericano y eso se ha de notar a la hora de presentar los resultados y su interpretación, pues no hay que olvidar que la presentación es decisiva en el mundo de la comunicación.

Hay otro aspecto importante que reseñar en este contexto. En muchas ocasiones en que un investigador envía un trabajo para su publicación, no puede aportar todas las pruebas de la veracidad o exactitud de lo que afirma o de que realmente haya seguido el procedimiento experimental que describe. Pues bien, la credibilidad del trabajo es proporcional a la de los autores, y si éstos no son muy conocidos, a la de la institución en la que trabajan. Evidentemente que para los que nos encontramos en la Universidad de Murcia, que para este caso es equiparable a casi todas las españolas, la desventaja en este terreno es notoria pues las Universidades españolas,

en general, no se encuentran aún, contra lo que todos desearíamos y pese a los indudables progresos que se vienen realizando en los últimos años, entre las instituciones científicas más prestigiosas a nivel internacional.

Es cierto y sabido, que en la actualidad la investigación científica en España tiene un mayor apoyo que en épocas anteriores. Se puede obtener subvención para proyectos a través de procesos de selección competitivos que tienen una acreditada seriedad. No obstante hay un factor que a menudo se olvida, pero que creo importante resaltar, y es que los medios de que disponemos son en general inferiores a los de nuestros principales competidores extranjeros. Y ello es así en valor absoluto, es decir si convertimos nuestras pesetas a dólares, conversión necesaria dado que prácticamente todos los aparatos que usamos y los materiales que consumimos son de fabricación extranjera. Pero es que además nuestro poder adquisitivo es muy inferior al que podría pensarse por nuestro presupuesto en dólares, habida cuenta de que a nosotros nos cuestan estos aparatos o materiales muchos más dólares que a un norteamericano o incluso a un europeo. Las razones para ello son varias; entre otras, los desmesurados márgenes que dicen precisar los intermediarios nacionales para subsistir en un mercado tan reducido como el español, los grandes costes que hemos de sufrir para el transporte de productos perecederos, máxime donde no hay aeropuerto como es el caso de Murcia, etc.

Me voy a referir a otro aspecto crucial que es el de la posibilidad de constituir equipos de investigación similares a los de nuestros competidores. Adelanto que en la investigación experimental que se realiza hoy en día, es normalmente necesario el formar equipos donde participen, a ser posible, personas que aporten diferentes habilidades y experiencias, y entre otros son necesarios los que puedan aportar todo su tiempo a la experimentación, que generalmente son jóvenes que empiezan, es decir, doctorandos o investigadores postdoctorales. Indudablemente que los investigadores postdoctorales son los mejores para estas tareas pues poseen ya una considerable experiencia, pero por desgracia aún son pocos los que se encuentran en Murcia con esta cualificación, pues además de ser difícil el conseguir fondos con los que pagarles, es lógico que, al menos los más brillantes, prefieran irse a instituciones norteamericanas o europeas del máximo nivel, donde casi siempre les van a acoger con los brazos abiertos y las máximas facilidades, y en muchos casos incluso proporcionándoles un salario mayor que el de las becas que pudieran conseguir en España. Habremos de trabajar principalmente, por tanto, con estudiantes de doctorado, pero incluso a este nivel es difícil el conseguir personas interesadas en incorporarse a la investigación. Una de las razones fundamentales es la escasez de becas de investigación a nivel nacional, al menos para campos relacionados con las Ciencias básicas, aunque algunas Comunidades Autónomas como la del País Vasco vienen haciendo un generoso esfuerzo en este

terreno que ha llegado a beneficiar incluso a grupos como el mío situado fuera de su ámbito territorial. Ojalá que algún día también nuestro Gobierno Regional pueda apoyar a la investigación científica como lo están haciendo estos otros, quizás poniendo en marcha el hace tiempo anunciado Plan Regional de Investigación y Ciencia, y ojalá que este Plan tenga amplias y generosas miras, no circunscritas a «problemas de interés regional», sino que trate de impulsar, sin reservas, una mejora de la calidad de la Ciencia que se hace en nuestra Región. Y hago aquí un inciso, para decir que creo que no habría que olvidar que sería suicida el circunscribir la atención de nuestra Universidad exclusivamente, o incluso muy preferentemente, a Murcia, sus problemas y su ambiente. Y ello no debe de ser así, en primer lugar por la esencia misma de la Universidad, que no puede ser localista sino universal, y además porque siendo ésta una de las regiones más pequeñas de España, y no de las más ricas, podríamos quizás propiciar el tener una de las Universidades menores del país, si no en número de alumnos sí en calidad. Creo que por el contrario, no sólo la investigación, sino la planificación general de esta Universidad habría de realizarse con la aspiración de convertirse en una Universidad con proyección nacional, y por qué no, europea. Debería quizás destacar, esta Universidad, al menos en ciertos campos, de forma que atrayese la atención de estudiantes y entidades de fuera de esta Región, y haciendo ésto, de forma que consiguiese prestigio y recursos, prestaría un mejor servicio a Murcia, a España y a la Humanidad.

Dejando el inciso, y volviendo a la problemática de los doctorandos, se me ocurre otra razón para la escasez de éstos, y es que los posibles interesados no ven claro de qué les pueda servir el realizar el doctorado. Creo que la Universidad debería de dar un mayor apoyo a la enseñanza doctoral, al tiempo que debería de hacer comprender a la Sociedad la importancia de esta formación. Es muy raro, por ejemplo, que cuando se solicita en la prensa un titulado universitario se exija que sea doctor. Sin embargo, la madurez de un doctor sería muy ventajosa para muchos puestos de trabajo, con respecto a la de un licenciado. No olvido no obstante que, por desgracia, la mayoría de las industrias importantes establecidas en España son multinacionales extranjeras que realizan el grueso de su investigación en otros países, y éste es ciertamente un serio inconveniente para que pudiera aumentar la demanda de doctores en nuestro país, que desde luego no podemos esperar que venga sólo de las Universidades o el sector público en general.

De cualquier forma, creo que las Universidades españolas deberían tomar más en serio al tercer ciclo, y ello debería de concretarse, por ejemplo, a la hora de establecer necesidades económicas y de profesorado, pues actualmente, son muchos los profesores que tienen la sensación de estar poco apoyados por las Universidades a la hora de poner en marcha los Programas de doctorado. Y no creemos que sea

probablemente necesario el cambiar el marco legal en el que se mueve este tercer ciclo, sino que lo que se precisa quizás, sea más un cambio de mentalidad que otra cosa. Es por ejemplo habitual entre los posibles candidatos al doctorado, el plantearse sobre todo si van a poder obtener una beca, pues quizás consideran a este período más como de ocupar un puesto de trabajo que como un período formativo. Son conocidos bastantes casos, en tiempos recientes, de licenciados que ante la falta de salidas profesionales inmediatas, pretenden completar más su formación. Algunos de estos licenciados podrían estar bien cualificados para realizar una tesis doctoral, pero prefieren emprender una segunda licenciatura, o una titulación tipo «Master» en vez de un doctorado, porque no ven que sea fácil para ellos la obtención de una beca de doctorado (¿posiblemente porque no quieren trabajar sin cobrar, según la mentalidad que antes comentábamos?). No comprenden que la formación que obtendrían en el doctorado sería, probablemente, de superior calidad. Quizás se debería de estudiar, por quien corresponda, la posibilidad de que los estudiantes de doctorado pudieran seguir optando al régimen general de becas que tienen los estudiantes de cursos de licenciatura. En cualquier caso, sería conveniente el idear nuevas aproximaciones a este problema que incentivaran la llegada al tercer ciclo de estudiantes bien cualificados, que tuvieran una mejor formación y que la Sociedad apreciara adecuadamente su nivel. Consiguiendo ésto podríamos impulsar la investigación universitaria, al tiempo que podríamos mejorar el nivel de titulados que han de desempeñar puestos de trabajo tanto en la Universidad como fuera de ella.

Quiero referirme, por último, a otra desventaja que sufrimos los que trabajamos en instituciones como esta Universidad, y que es nuestro aislamiento, pues trabajamos en grupos pequeños y generalmente no tenemos cerca a otros colegas que trabajen en temas similares o relacionados, con los que se pudieran compartir medios o experiencias, y comprendo que este problema tiene difícil solución, aunque podría ser un buen paliativo el que se aumentasen aún más los alicientes y las facilidades para que los profesores se desplacen temporalmente, a otros Centros nacionales o extranjeros, es decir que se insista en el fomento de la movilidad, a la que el Ministerio de Educación y Ciencia ya presta ciertamente su apoyo.

Sin embargo no todo son desventajas en esta Universidad de Murcia, pues gracias a la comprensión de varios Rectores y Vicerrectores de Investigación de la última década, se dispone de medios centralizados tales como la Hemeroteca científica y los Servicios de Apoyo a las Ciencias Experimentales que nos permiten situarnos por delante de otras Universidades españolas en aspectos esenciales para la investigación científica experimental como son la disponibilidad de las revistas científicas y de grandes instalaciones. Hay que agradecer su clarividencia a los que hicieron posible estos avances, y desear que los responsables actuales y futuros sean capaces de perfeccionarlos.

Y hay que resaltar además, que la Universidad de Murcia destaca a nivel nacional por su nivel de publicaciones en varios campos, como es el caso, por mencionar un ejemplo que conozco directamente, de las Ciencias de la Vida, tal y como se desprende de estudios bibliométricos que se han publicado recientemente.

7. RELACIÓN ENTRE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA EN LA UNIVERSIDAD

Mientras que casi todo el mundo tiene claro que las dos misiones fundamentales de la Universidad, son la enseñanza y la investigación, es mi impresión que no está tan claro para muchos de los miembros de ésta y otras Universidades españolas, qué relación ha de existir entre ambas facetas, si es que ha de existir alguna. Para algunos profesores, aunque afortunadamente cada vez son menos los que así piensan, la investigación es algo que hicieron en lejanos días para justificar el acceso al funcionariado, y ahí cerraron este capítulo. Para un número creciente de profesores, sin embargo, la investigación es algo muy importante y a lo que dedican tiempo y esfuerzo. Pero, nos podemos preguntar, ¿qué es antes la enseñanza o la investigación?. Alguien podría pensar que ésta cuestión es absolutamente ociosa, y sin embargo no lo es en mi opinión, pues estoy convencido de que cada distinta contestación que propongamos para esta pregunta lleva implícito un diferente modelo de Universidad.

Si para orientarnos contemplamos el modo de funcionamiento de las Universidades de prestigio en el mundo, veremos que en ellas la enseñanza, al menos la de las Ciencias experimentales, dimana enteramente de la investigación. El sistema se fundamenta en los investigadores que llevan a cabo sus actividades de cultivo de las Ciencias, y a consecuencia de su existencia y predisposición para la enseñanza estas Universidades pueden acoger alumnos que aprendan de ellos. En el caso de otras disciplinas con connotaciones profesionales, tales como la Medicina, se esperará de los profesores, que además de ser investigadores, sean también profesionales perfectamente entrenados y con la «forma» que da la práctica asidua de la profesión. Y cada profesor enseñará fundamentalmente lo que conoce de primera mano, porque ha contribuido a descubrir esos conocimientos, o los maneja continuamente, y por tanto los domina y conoce con gran profundidad. En estas Universidades no encontraremos a profesores que han de preparar las lecciones, exclusivamente, mediante el estudio de libros de texto. O profesores que cada año pueden explicar una disciplina diferente, tras simplemente estudiársela en el correspondiente texto. Y hay que entender que esta enseñanza procedente de primera mano de la investigación o práctica profesional es la genuinamente

universitaria, no solamente en esos países más adelantados a los que nos estábamos refiriendo, sino que también lo es en el nuestro.

En consonancia con esta forma de entender la asociación entre investigación y enseñanza, lo que estas Universidades, del máximo prestigio, persiguen a la hora de constituir una Facultad (Faculty, en el ámbito anglosajón, es el conjunto de Profesores que imparten una enseñanza; quizás éste era también el significado original entre nosotros aunque hoy se haya desvirtuado el término), es el contratar a los profesionales más prestigiosos que puedan encontrar en su campo, midiendo este prestigio en el caso de los investigadores científicos, que es el que conozco mejor, por sus publicaciones que habrán de ser realizadas en las revistas líderes, es decir en aquellas que causan un mayor impacto, como analizábamos antes. En muchas ocasiones se realiza una invitación a un científico de prestigio, dentro del campo que se quiere reforzar, por parte de una comisión creada al efecto. Desde luego que no se le examina del temario de la asignatura, ni se le exigen certificados de aptitud pedagógica, ni nada por el estilo. Lo que se da por sentado es que un profesor universitario no puede ser solamente profesor. El profesor universitario habrá de ser antes que éste un profesional, y no retirado sino en pleno ejercicio: médico, abogado, químico, escritor literario, bioquímico, historiador, filósofo, crítico de arte, etc. Y habrá de transmitir a sus alumnos lo que practica en su profesión: cómo se realiza una operación quirúrgica, cómo se interviene en un proceso judicial, cómo se realizan análisis químicos o bioquímicos, cuáles son los fundamentos de la Historia de España en el siglo XVII, cuáles son los aspectos claves de la aportación de Kant a la Filosofía, etc. Pero todo ello habrá de poder enseñarlo a partir de conocimientos que mantendrá frescos y no adquiriendo estos conocimientos exclusivamente mediante la lectura de un libro de texto. El profesor universitario será ante y sobre todo un creador de conocimientos, abierto a que acudan a su lado alumnos, que puedan aprender, de su ejemplo, el ansia de perfección científica y profesional.

La Universidad española está todavía plenamente inmersa en la crisis de crecimiento a la que se vio abocada en las últimas décadas y donde hubo que improvisar estructuras organizativas y sobre todo profesorado. Quizás por ello sea explicable la confusión reinante en ciertos aspectos como éste al que nos estamos refiriendo. Pero es necesario afirmar con claridad que la genuina enseñanza universitaria es la que proporcionan de primera mano investigadores y profesionales.

La conclusión es que es fundamental para la Universidad el que en ella se realice una investigación de calidad, y que ha de quedar claro para todos el que es imprescindible esta investigación para que la enseñanza también tenga un alto nivel de calidad. El que la investigación sea la base sobre la que se asienta la Universidad, y que de acuerdo con lo anteriormente expuesto, la investigación es previa a la enseñanza, no es pues un concepto en absoluto novedoso para las Universidades de

prestigio internacional, ni tampoco para muchos universitarios españoles. Por desgracia puede, sin embargo, que lo sea para la mayoría de los españoles ajenos a la Universidad e incluso para algunos universitarios. Afirmaciones tales como: «De momento organicemos la enseñanza, que la investigación ya habrá tiempo de hacerla posteriormente», han sido y son frecuentemente oídas, sobre todo en nuevos Centros o en pequeñas Universidades que empiezan de la nada. ¿Haremos de achacar ésto a la tópica improvisación española?. Es cierto que muchos nuevos Centros o Universidades no habrían arrancado de no ser de forma improvisada. Pero no es menos cierto que aunque la necesidad impulse a veces a realizar las cosas de la forma que es posible y que frecuentemente no coincide con la óptima, no debemos de dudar respecto a los conceptos fundamentales, y una vez pasada la fase de arranque o necesidad deberemos tender a encauzar adecuadamente la situación.

Debe por tanto velar la Universidad para que ésto así se haga por parte de sus profesores, facilitándoles al máximo la tarea investigadora. Hay que llegar a lograr que en nuestra Universidad nadie se extrañe de que los profesores investiguen y trabajen de forma intensa, sin reparar en horarios o calendarios, sino que ésto sea lo que se espere de ellos. Y también la Universidad debería de concienciar a la Sociedad de que la Universidad no es meramente un ente expendedor de títulos, sino ante todo un lugar en el que se cultiva el saber por unas personas que persiguen el estar en las fronteras de las Ciencias y que están dispuestas a iniciar en estas Ciencias a aquellos que se acerquen a aprender.

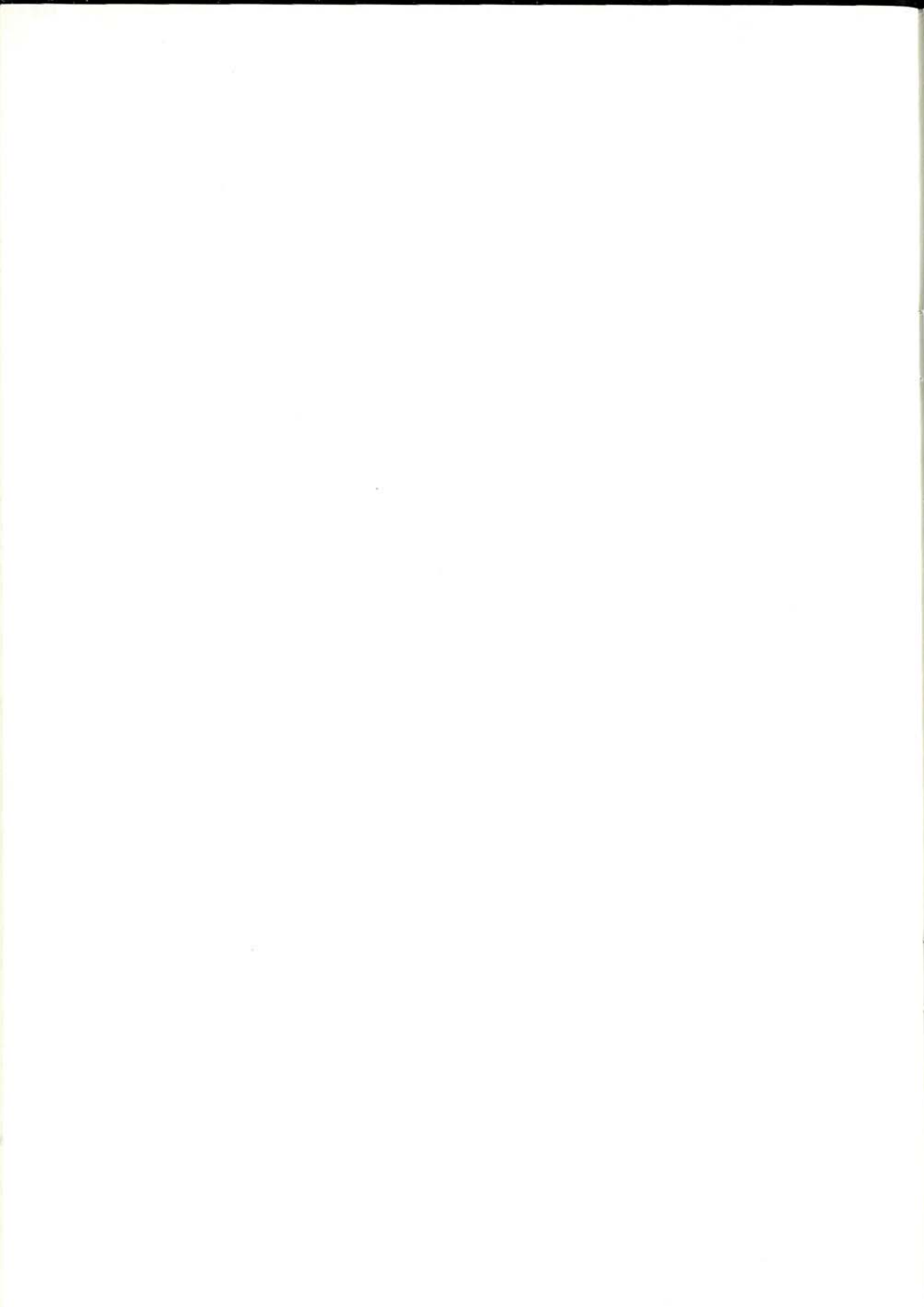
Y también relacionado con la asociación entre investigación y enseñanza, hay otro aspecto a considerar que es el del tipo de enseñanza empleado. Cuanto más masificada sea la enseñanza que se ofrezca, más dificultosa será la muy importante faceta que es el contacto individualizado entre Profesor y alumno. Y la importancia de este contacto directo no estriba tanto en que el alumno reciba mucha información «fáctica» del profesor, es decir datos o temas de los que examinarse, cuanto en que el profesor transmita orientación, consejo y actitudes ante la Ciencia, la Universidad, y la profesión correspondiente, o sea, educación. En muchas Universidades líderes, se emplea un sistema mixto, por el que a cada alumno se le asigna un tutor que le orienta y le marca el camino a seguir, mientras que asiste a clases de cursos convencionales, sobre diferentes temáticas. De esta forma el alumno obtiene información tanto «fáctica» como «educacional», y ciertamente ambos tipos son importantes, y no hay que despreciar a la información fáctica que aunque se olvide en un gran porcentaje al poco tiempo después del examen, tiene la virtud de ejercitar las conexiones neuronales y deja siempre un poso en nuestro cerebro que facilitará su ulterior recuperación. Lo que está claro es que en el momento presente, y debido a la masificación que sufren nuestras Universidades, hemos descuidado mucho el aspecto formativo y nos hemos quedado principalmente

con la transmisión de información fáctica, y ésto hace que sufra la calidad de la educación que obtienen nuestros alumnos. Creo de hecho, que en muchos casos, sólo se ofrece una enseñanza realmente formativa en el nivel del tercer ciclo, donde existe un asiduo contacto del alumno con el investigador-profesor, y ésta sería una razón más para que este nivel se mimara al máximo por parte de las Universidades. Es pues claro que la asociación entre investigación y enseñanza se revela como crucial para la buena calidad de la enseñanza universitaria.

8. OBSERVACIONES FINALES

Las opiniones que he expresado sobre aspectos científicos y de la vida universitaria en general, son obviamente fruto de mi observación de la realidad que nos rodea, bien sea a nivel molecular o a nivel más macroscópico. No estoy seguro, sin embargo, de estar en posesión de la verdad en ningún caso. Comprendería con respeto, que otras personas proclamasen «sus propias verdades», sobre estos mismos temas, aunque fueran diferentes de las mías. Supongo que del debate constructivo, sobre estas distintas opiniones, podría salir una «nueva verdad» mas perfeccionada. Y puesto que el espíritu crítico es una de las más genuinas virtudes universitarias, creo que más de uno disientirá de lo que se ha afirmado en este discurso-lección, e incluso puede que con razón.

Termino con una frase de un gran universitario, sin duda que el mayor de los científicos que ha surgido de España, don Santiago Ramón y Cajal (1991b): «A los profesores de todas clases-físicos, químicos, ingenieros, naturalistas, médicos, filósofos, sociólogos, etc.- les diría: trabajad hoy más que nunca por la creación de ciencia original y castizamente española».



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bangham, A. D. (1993) Liposomes: the Babraham connection. **Chemistry and Physics of Lipids** **64**, 275-285. Shannon (Irlanda).
- Boscoboinik, D., Szewczyk, A. y Azzi, A. M. (1991) Inhibition of cell proliferation by α -tocopherol: role of protein kinase C. **Journal of Biological Chemistry** **266**, 6188-6194. Baltimore (U.S.A.).
- Corbalán-García, M. S., Teruel, J. A., Villalaín, J. y Gómez-Fernández, J. C. (1994) Extensive proteolytic digestion of the $(Ca^{2+}+Mg^{2+})$ -ATPase from sarcoplasmic reticulum leads to a highly hydrophobic proteinaceous residue with a mainly α -helical structure. **Biochemistry** **33**, 8247-8254. Washington (U.S.A.).
- Corbalán-García, M. S., Teruel, J. A. y Gómez-Fernández, J. C. (1993) Intramolecular distances within the Ca^{2+} -ATPase from sarcoplasmic reticulum as estimated through fluorescence energy transfer between probes. **European Journal of Biochemistry** **217**, 737-744. Heidelberg (Alemania).
- Cowley, G., Hager, M., Springer, K., Gordon, J. y Ramo, J. C. (1993). The vitamin revolution. **Newsweek: 7 de Junio**. New York (U.S.A.).
- Chapman, D., Gómez-Fernández, J. C. y Goñi, F. M. (1979) Intrinsic protein-lipid interactions. Physical and biochemical evidence. **FEBS Letters** **98**, 211-223. Amsterdam (Países Bajos).
- Chapman, D., Gómez-Fernández, J. C. y Goñi, F. M. (1982) The interaction of intrinsic proteins and lipids in biomembranes. **Trends in Biochemical Sciences** **7**, 67-70. Amsterdam (Países Bajos).
- Chapman, D. Biomembranes and new hemocompatible materials. (1993) **Langmuir**, **9**, 39- 45. Washington (U.S.A.).
- Gómez-Fernández, J. C. y Goñi, F. M. (1983) La fluidez de las membranas biológicas. **Investigación y Ciencia** **79**, 14-23. Barcelona (España).
- Gómez-Fernández, J. C., Villalaín, J., Aranda, F. J., Ortiz, A., Micol, V., Coutinho, A., Berberán-Santos, M. N. y Prieto, M. J. E. (1989) Localization of α -tocopherol in membranes. **Annals of the New York Academy of Sciences** **570**, 109-120. New York (U.S.A.).
- Gómez-Fernández, J. C., Aranda, F. J. y Villalaín, J. (1991) Location and dynamics

- of α -tocopherol in membranes. En: **Progress in Membrane Biotechnology** (dirigido por J. C.Gómez-Fernández, D. Chapman y L. Packer) pp. 98-117. Publicado por Birkhäuser Verlag. Basilea (Suiza).
- Gómez-Fernández, J. C. y Villalaín, J. (1992) The interaction of membrane intrinsic proteins with phospholipids. En: **Structural and Dynamic Properties of Lipids and Membranes** (dirigido por P. J.Quinn and R. J.Cherry) pp. 77-101. Portland Press. Londres (Reino Unido).
- Gómez-Fernández, J. C., Villalaín, J. y Aranda, F. J. (1993) Studies on the interaction of vitamin E with phospholipid membranes. En: **Vitamin E in health and disease** (dirigido por L.Packer y J. Fuchs) pp. 223-234. Publicado por Marcel Dekker. New York (U.S.A.).
- Gómez-Santos, M. (1994) **Severo Ochoa. La emoción de descubrir**; pág.101. Pirámide. Madrid (España).
- Hernández-Caselles, T., Vera, A., Crespo, F., Villalaín, J. y Gómez-Fernández, J. C. (1989) Treatment of **Brucella melitensis** infection in mice by use of liposome-encapsulated gentamicin. **American Journal of Veterinary Research** **50**, 1486-1488. Schaumburg-Illinois (U.S.A.).
- Hernández-Caselles, T., Villalaín, J. y Gómez-Fernández, J. C. (1993) Influence of liposome charge and composition on their interaction with human blood serum proteins. **Molecular and Cellular Biochemistry** **120**, 119-126. Boston (U.S.A.).
- López-García, F., Vázquez-Autón, J. M., Gil, F., Latorre, R., Moreno, F., Villalaín, J. y Gómez-Fernández, J. C. Intra-articular therapy of experimental arthritis with a derivative of triamcinolone acetone incorporated in liposomes (1993) **Journal of Pharmacy and Pharmacology** **45**, 576-578. Londres (Reino Unido).
- López-García, F., Villalaín, J., Gómez-Fernández, J. C. y P. J.Quinn (1994) The phase behavior of mixed aqueous dispersions of dipalmitoyl derivatives of phosphatidylcholine and diacylglycerol. **Biophysical Journal** **66**, 1991-2004. Baltimore (U.S.A.).
- Martínez-Azorín, F., Teruel, J. A., Fernández-Belda, F. y Gómez-Fernández, J. C. (1992) «Effect of diethylbestrol and related compounds on the Ca^{2+} -transporting ATPase of sarcoplasmic reticulum. **Journal of Biological Chemistry** **267**, 11923- 11929. Baltimore (U.S.A).
- Martínez-Azorín, F., Gómez-Fernández, J. C. y Fernández-Belda, F. (1993) Limited carbodiimide derivatization modifies some functional properties of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release channel. **Biochemistry** **32**, 8553-8559. Washington (U.S.A.).

- Ortiz, A., Villalaín, J. y Gómez-Fernández, J. C. (1988) Interaction of diacylglycerols with phosphatidylcholine vesicles as studied by differential scanning calorimetry and fluorescence probe depolarization. **Biochemistry** **27**, 9030-9036. Washington (U.S.A.).
- Ramón y Cajal, S. (edición publicada en 1991a) **Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad**; pp. 40-43. Colección Austral. Espasa Calpe. 12.ª Edición. Madrid (España).
- Ramón y Cajal, S. (edición publicada en 1991b) ver obra anterior, p. 211.
- Rudolph, A. S., Goins, B., Ligler, F., Cliff, R. O., Spielberg, H., Hoffman, P., Phillips, W. y Klipper, R. (1991) Liposome encapsulated hemoglobin; in vivo efficacy of a synthetic red cell substitute. En: **Progress in Membrane Biotechnology** (dirigido por J. C. Gómez-Fernández, D. Chapman y L. Packer). pp. 214-226. Publicado por Birkhäuser Verlag. Basilea (Suiza).
- Salgado, J., Villalaín, J. y Gómez-Fernández, J. C. (1993a) A magic angle spinning ¹³C-NMR spin-lattice relaxation study of the location and effects of α -tocopherol and oxidized and reduced Coenzyme Q₁₀ in unsonicated model membranes. **European Biophysics Journal** **22**, 151-155. Heidelberg (Alemania).
- Salgado, J., Villalaín, J. y Gómez-Fernández, J. C. (1993b) α -Tocopherol interacts with natural micelle-forming single chain phospholipids stabilizing the bilayer phase. **Archives of Biochemistry and Biophysics** **306**, 368-376. New York (U.S.A.).
- Sánchez-Migallón, M. P., Aranda, F. J. y Gómez-Fernández, J. C. (1994) Role of phosphatidylserine and diacylglycerol in the fusion of chromaffin granules with target membranes. **Archives of Biochemistry and Biophysics** **314**, 1-12. New York (U.S.A.).
- Sies, H. **Efficacy of vitamin E in the human** (1993). Publicación de Veris (Vitamin E Research and Information Office). 24 páginas. LaGrange-Illinois (U.S.A.).
- Teruel, J. A. y Gómez-Fernández, J. C. (1986) Distances between the functional sites of sarcoplasmic reticulum (Ca²⁺+Mg²⁺)-ATPase and the lipid-water interface. **Biochimica et Biophysica Acta** **863**, 178-184. Amsterdam (Países Bajos).



ANEXO I

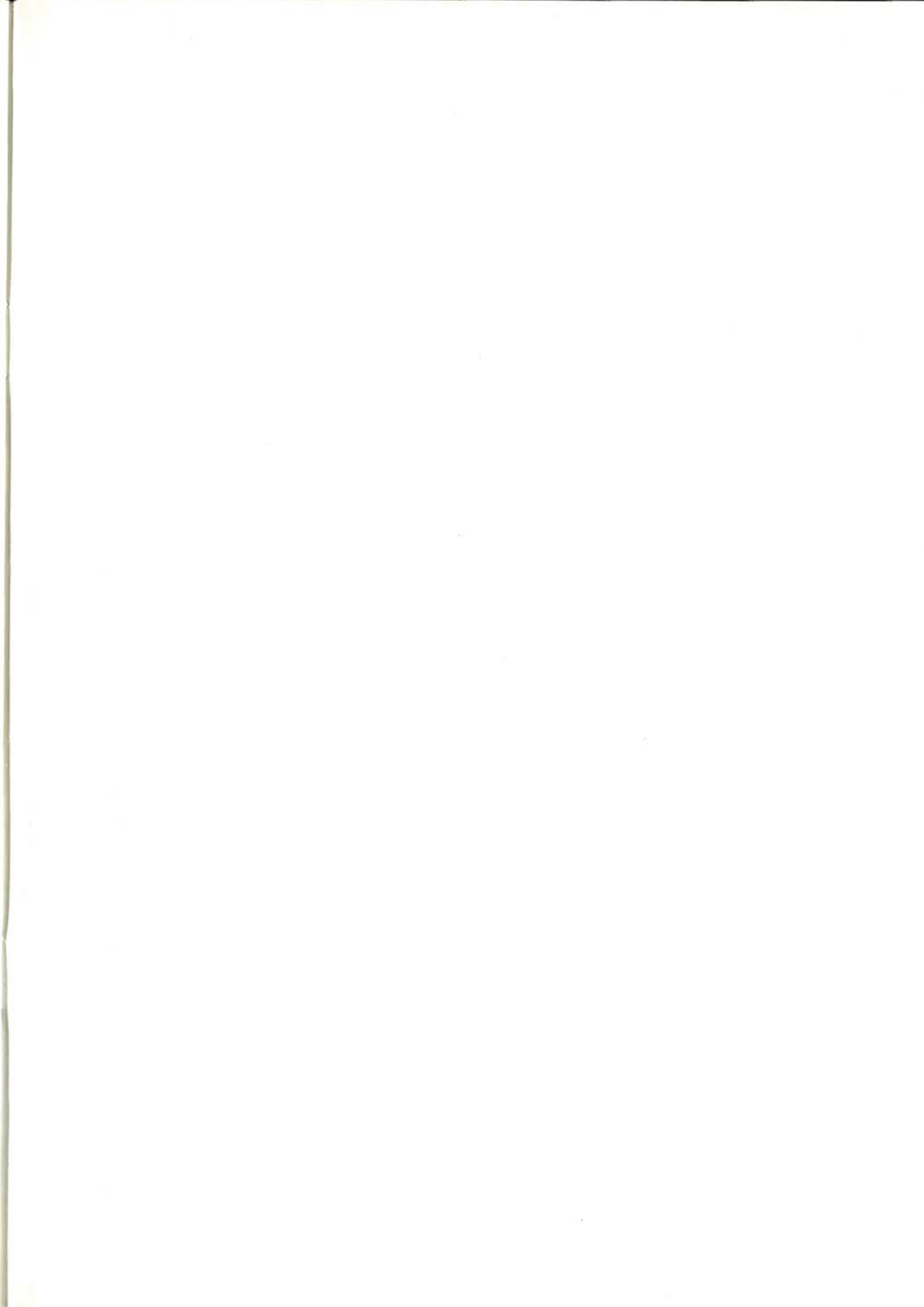
DECLARACIÓN DE SAAS-FEE

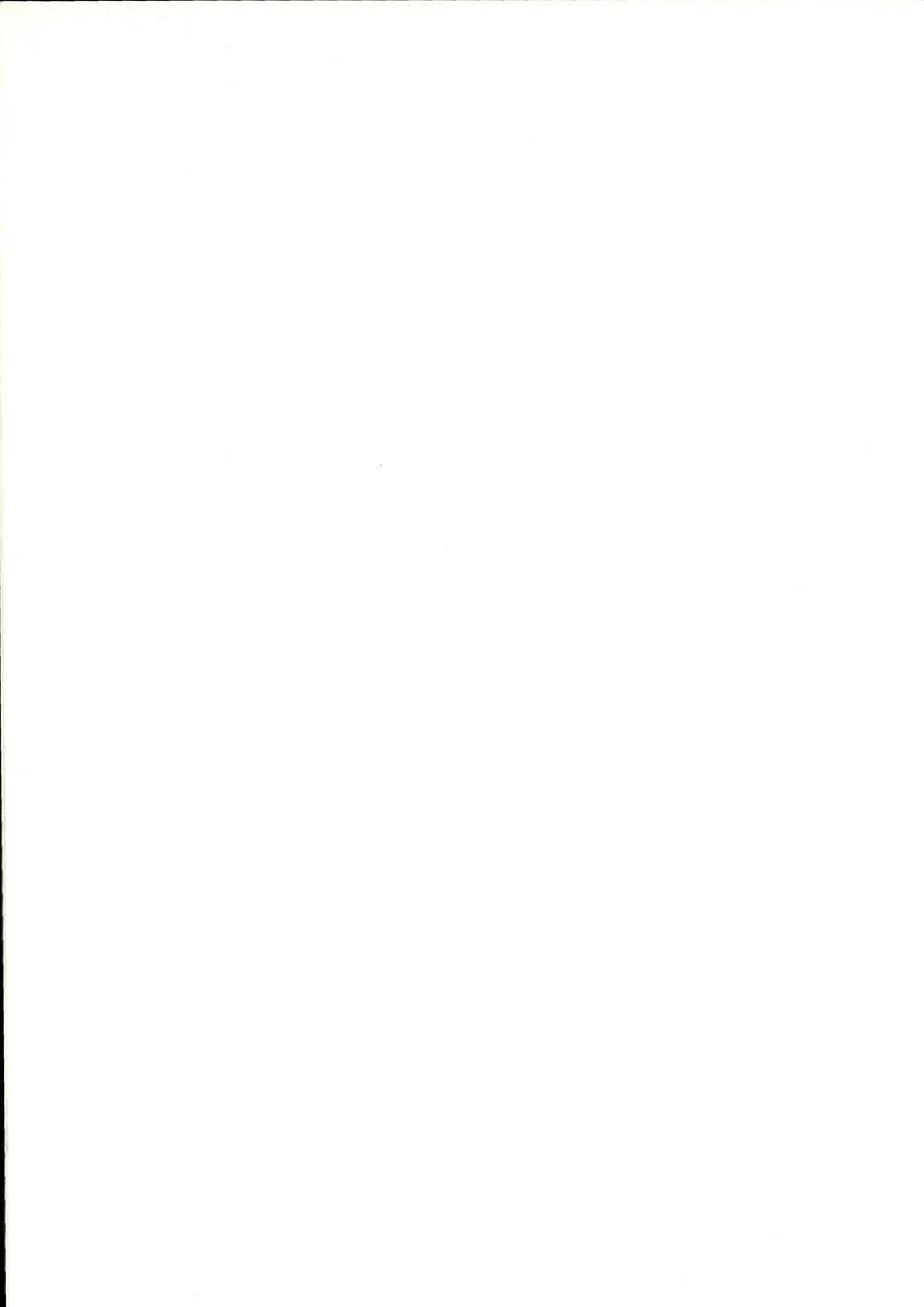
El 17 de Junio de 1992, se reunieron 17 científicos expertos, en el pueblo de Saas-Fee (Suiza), y redactaron la «declaración de Saas-Fee», para reconocer la importancia de la prevención en la medicina y la salud. Desde entonces, han firmado también esta declaración cientos de investigadores de todo el mundo.

El texto de la declaración era el siguiente:

- 1.- La intensa investigación sobre radicales libres realizada por científicos de todo el mundo durante los pasados 15 años ha llevado a poder decir en 1992 que los nutrientes antioxidantes pueden tener una gran importancia en la prevención de un cierto número de enfermedades. Entre éstas estarían las cardiovasculares y cerebrovasculares, algunas formas de cáncer y varias otras, muchas de las cuales pueden estar relacionadas con la edad.
- 2.- Hay hoy en día un consenso general sobre la necesidad de realizar más trabajo al nivel científico fundamental, así como de estudios aleatorios en gran escala y de medicina clínica, que proporcionen una información más precisa.
- 3.- El principal objetivo de este trabajo es la prevención de la enfermedad. Esto puede conseguirse mediante el uso de antioxidantes que sean sustancias fisiológicas naturales. La estrategia debe de ser la de conseguir unas ingestas óptimas de estos nutrientes antioxidantes como parte de una medicina preventiva.
- 4.- Está muy claro que existen muchos productores ambientales de radicales libres, tales como el ozono, la luz del sol, y otras formas de radiación, humo, polvo, y otros contaminantes atmosféricos. La ingesta óptima de antioxidantes proporciona una medida preventiva contra estos factores de riesgo.
- 5.- Es muy necesario el mejorar la conciencia del público sobre los potenciales beneficios preventivos de la toma de nutrientes antioxidantes. Existe una evidencia aplastante sobre que los nutrientes antioxidantes como la vitamina E, la vitamina C, los carotenoides, el ácido alfa-lipoico y otros no son peligrosos incluso ingeridos en muy altas dosis.

- 6.- Además, existe hoy un acuerdo general sobre que las agencias gubernamentales, los profesionales de la salud y los medios de comunicación deben de promover una transferencia de información al gran público, en particular cuando exista evidencia de que los beneficios para la salud humana y el gasto público sean tremendamente claros.









**Secretariado de publicaciones
e intercambio científico.**

UNIVERSIDAD DE MURCIA