



RASC

Real Academia
Sevillana de Ciencias

Sistemas imitadores de biomembranas

discurso pronunciado por el

Ilmo. Sr. D.

Carlos Gómez Herrera

en el acto de recepción como académico numerario

el día 21 de noviembre de 1989

y

contestación del académico numerario

Excmo. Sr. D.

Juan Manuel Martínez Moreno

SISTEMAS IMITADORES DE BIOMEMBRANAS

*Discurso pronunciado por el
ILMO. SR. D. CARLOS GÓMEZ HERRERA*

*en el acto de su recepción como Académico Numerario
celebrado el 21 de Noviembre de 1989.*

Excmas. Autoridades, Excmo. Sr. Presidente de la Academia, Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos, Señoras y Señores:

Mis primeras palabras, dirigidas a los Miembros de esta Academia, son para mostrar mi gratitud por el gran honor que se me otorga.

Mi elección para ocupar un puesto de Académico es para mí, más que el reconocimiento de unos méritos, una prueba de generosidad y de benevolencia de Vds.

Considero que mi labor como investigador científico, cuyos resultados no me corresponde juzgar, ha sido y es la que está obligada a desarrollar cualquier persona llamada a cumplir una tarea interesante en beneficio de la sociedad en que vive.

La Academia ha decidido que mi labor merece una recompensa que yo acepto; pero afirmando que lo más satisfactorio para mí es recibirla de Vds., ilustres representantes de la Biología, la Física, la Matemática y la Química actuales.

PREÁMBULO

¿Se conocerá en el Siglo XXXIV la actual Academia Sevillana de Ciencias como hoy se conoce, a nivel mundial, la ciencia de la Escuela Sevillana de San Isidoro que existió hace unos mil cuatrocientos años?

Sería muy grato para nosotros contestar afirmativamente; pero, para ello, es preciso analizar lo hecho entonces y compararlo con lo que hacemos y lo que deberíamos hacer.

En la Escuela Isidoriana las ciencias de la naturaleza de la época reciben la misma atención que la Filosofía, la Historia, la Poesía, el Derecho y las Ciencias Sagradas. San Isidoro nos dice: "No es una cosa supersticiosa el conocer el curso de

los astros, los movimientos de las olas, la naturaleza del rayo y el trueno, las causas de los terremotos, de la lluvia y la nieve, de las nubes y del arco iris”.

En otra ocasión expone: “Nosotros guardamos los polvos finos de las materias colorantes, esencias de rosa y de violeta, aroma de incienso, elixir de nardo, ungüentos de nuestra tierra española, lo que el árabe quema en sus aras, cuanto produce la India en pigmentos”.

En la botica todo está en orden, estantes, cajas, almireces y redomas. Allí se respira el olorcillo confuso de la menta, el anís, el saúco, la artemisa y la genciana. San Isidoro ama más la Medicina que la Jurisprudencia, la Historia o la Dialéctica; la pone al nivel de la Teología porque, si esta sirve para alimentar las almas, aquella sana y robustece los cuerpos. (Pérez de Urbel, 1959).

El ideal de San Isidoro, propio de un hombre de espíritu claro y voluntad enérgica, fue “recoger, ordenar, unificar y transmitir los conocimientos disponibles sobre la totalidad de cada disciplina científica”. A mi juicio, este ideal ha desempeñado un papel decisivo en la aceptación de las obras isidorianas por los eruditos de la Europa Occidental de aquella época, godos, francos, sajones, germanos y celtas, así como por las generaciones que han ido sucediéndose hasta nuestros días.

¿Qué deberíamos hacer para que la labor de la actual Academia Sevillana de Ciencias sea conocida dentro de catorce siglos?

Aplicar el ideal de la Escuela Isidoriana a un tema interdisciplinario concreto, con intervención de biólogos, físicos, matemáticos y químicos. Tenemos necesariamente que ser modestos en nuestras aspiraciones, pues la realidad nos demuestra claramente que hoy es imposible aplicar este ideal a la totalidad de una disciplina científica, incluso a una pequeña parte de la misma.

Ahora bien: ¿Existen actualmente temas interdisciplinarios concretos de interés a los que pueda aplicarse el ideal de San Isidoro?

Una extensa consulta a la bibliografía reciente, junto con una revisión de los asuntos que he tratado durante mis 46 años de labor investigadora, siempre en Sevilla, me ha permitido elegir uno: los sistemas imitadores de biomembranas.

INTRODUCCIÓN

Las membranas biológicas, o biomembranas, contribuyen notablemente a la organización de las moléculas en la materia viva. Estas membranas, al separar células y orgánulos celulares del ambiente que los rodea, crean compartimientos con microambientes muy bien definidos, permitiendo, al mismo tiempo, un transporte controlado de especies químicas entre los mismos.

Los sistemas imitadores de biomembranas suelen estar formados por

agregaciones moleculares, por macromoléculas, o por supermoléculas, que reproducen algunos aspectos de las biomembranas. Actualmente se conocen sistemas formados por moléculas de origen biológico, así como sistemas cuyos componentes son sintéticos (Tanford, 1973).

A mediados de los años 70, el Prof. Janos H. Fendler, actualmente en el Departamento de Química, de la Universidad de Syracuse, N.Y., que había estudiado las analogías existentes entre la catálisis enzimática y la catálisis que tiene lugar en micelas de tensioactivos dispersas en medios acuosos, propone ampliar las investigaciones sobre la catálisis micelar.

Según Fendler, estas investigaciones no deberían limitarse a buscar sustitutos a los enzimas, o a mejorar conocimientos de Bioquímica; sino que habrían de orientarse hacia un objetivo mucho más ambicioso: el desarrollo de la "Química de las membranas miméticas", buscando también su aplicación a fines prácticos (Fendler, 1975) (Chapman, 1984).

A comienzos de los años 80, Fendler afirma: "Imitar a la naturaleza no requiere que se la reproduzca exactamente" (Fendler, 1982). Tomando como base esta afirmación, diversos equipos de investigadores han logrado notables avances en la consecución del citado objetivo. Estos avances están recogidos en un interesante artículo de información (Fendler, 1984).

Un estudio, resumido y actualizado, de estos avances constituye el tema de la presente disertación.

Su primera parte considera los conocimientos actuales sobre constitución y funciones de las biomembranas, con unas breves reflexiones sobre los modelos, moleculares y matemáticos, elaborados a partir de estos conocimientos.

La segunda describe tipos de sistemas que imitan satisfactoriamente algunos aspectos de las biomembranas, concediéndose atención preferente a micelas, vesículas y hospedadores moleculares.

La tercera parte analiza ciertas aplicaciones de estos sistemas, ya bien estudiadas, que han conducido a resultados provechosos (Fendler, 1984), tales como modificaciones de la reactividad química en catálisis, marcha de reacciones orgánicas y estereoespecificidad; transporte de medicamentos encapsulados en vesículas, que se liberan sobre las células "diana" del órgano o del tejido que los necesitan; y aprovechamiento fotoquímico de la energía solar.

La cuarta parte de esta disertación se dedica a resumir mi labor investigadora sobre asuntos relacionados con sistemas imitadores de biomembranas.

La disertación termina con unas consideraciones sobre el futuro de estos sistemas y sobre problemas humanos que pueden afectar la planificación y el desarrollo de una investigación interdisciplinaria.

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES DE LAS BIOMEMBRANAS.

Una biomembrana es un conjunto de moléculas cuya misión, desde un punto de vista estructural, es separar microambientes acuosos en el interior de una célula, o aislar una célula del ambiente que la rodea. Desde un punto de vista metabólico, su misión es separar las diversas actividades bioquímicas de la célula. Las biomembranas son fronteras "vivas" que controlan en gran parte la organización molecular de la materia viva (Jain, 1988) (Negendank, 1988).

La división en compartimientos de la masa celular, provocada por las biomembranas, es flexible, variable, cambiante con el tiempo. Plasticidad, extensión, invaginación, floculación, posibilidad de fusión entre sí, son propiedades comunes a todas las biomembranas. Su función esencial es controlar los flujos de intercambio a su través, junto con ciertas actividades enzimáticas. La permeabilidad de las biomembranas, regida por leyes muy complejas, es su propiedad física fundamental (Klein, 1986).

La biomembrana es un agregado de fosfolípidos y diferentes tipos de proteínas (globulares, en hélice alfa, espiculares) unidos por un gran número de enlaces físicos débiles (electrostáticos, de Van der Waals, de hidrógeno) y por interacciones hidrófobas; pero sin que existan enlaces químicos covalentes. En las membranas de las células animales hay también colesterol y glicolípidos (Kavanau, 1965) (Atkins, 1973) (Klausner, 1987) (Yeagle, 1987) (Montecucco, 1988) (Schatz, 1989).

La biomembrana, frágil pero separable del resto de la célula, presenta características bien definidas cuando se estudia usando técnicas de microscopía electrónica. Un corte transversal ultrafino de una biomembrana muestra tres capas paralelas muy finas. Utilizando técnicas de crio-decapado, pueden observarse fragmentos de planos de membrana con un fondo liso, tachonado de partículas globulares distribuidas al azar.

Una descripción de los resultados experimentales disponibles, muy numerosos y variados, debe estar completada por las relaciones que puedan establecerse entre ellos. Por ejemplo, debe justificarse el conjunto de las observaciones de microscopía electrónica tomando como base la naturaleza química de los constituyentes de las biomembranas, así como también las leyes que rigen la permeabilidad selectiva de las biomembranas y las del transporte activo a su través.

Sin lugar a dudas, un conocimiento profundo de las biomembranas es indispensable para investigar sobre los sistemas imitadores de las mismas.

Modelos Moleculares de Biomembranas.

La utilización de modelos moleculares representativos de las biomembranas facilita mucho el estudio de las relaciones entre su composición química, su

estructura y sus misiones en los organismos vivos (Mazliak, 1987).

Lord Kelvin afirmaba que él no podía comprender un fenómeno si no disponía de una representación gráfica del mismo. Actualmente, la revisión de la bibliografía sobre Fisiología, Bioquímica e incluso Biología General, demuestra claramente que la interpretación de los resultados experimentales correspondientes a las investigaciones sobre biomembranas requiere casi siempre la representación del fenómeno en estudio por medio de un modelo molecular adecuado, es decir, mediante una simulación.

El modelo molecular aceptado actualmente por una gran mayoría de biólogos es el modelo "en mosaico fluido", propuesto por Singer y Nicolson. Este modelo está formado por una bicapa de fosfolípidos, es decir, por dos láminas monomoleculares paralelas. En la parte central de la bicapa se encuentran las cadenas lipófilas largas de los ácidos grasos. La unión entre estas cadenas se establece mediante interacciones hidrófobas. En las dos superficies de la bicapa se sitúan los grupos polares de los fosfolípidos, en contacto directo con los medios acuosos interior y exterior. Estos grupos pueden establecer interacciones electrostáticas con las moléculas de agua contiguas.

Formando un "mosaico fluido", en determinados lugares de la bicapa, se encuentran proteínas, tanto en hélice alfa como globulares, fuertemente unidas a las cadenas grasas del centro de la bicapa por interacciones hidrófobas. Estas proteínas, llamadas proteínas "intrínsecas" o "integradas", sólo pueden separarse de la bicapa al tratar la biomembrana con tensioactivos apropiados.

Algunas de estas proteínas, que atraviesan totalmente la bicapa, están formadas por una secuencia central de aminoácidos esencialmente hidrófobos, junto con dos secuencias extremas constituidas en su mayor parte por aminoácidos hidrófilos, situados fuera de la bicapa, los cuales forman enlaces electrostáticos con los grupos polares de los fosfolípidos y con las moléculas de agua inmediatas a las biomembranas (Singer, 1972).

Las proteínas "intrínsecas" efectúan todas las funciones específicas de las biomembranas, mientras que los fosfolípidos forman la matriz de las mismas (Unwin, 1989).

En 1979, Cullis y Kruijff demostraron que, en ciertas circunstancias, aparecen en las biomembranas sistemas micelares de tipo hexagonal II, según indican estudios de resonancia magnética nuclear del isótopo natural ^{31}P . Este resultado confirma la transición de estructuras laminares a estructuras micelares y viceversa, al variar ligeramente las condiciones del medio, transición encontrada 20 años antes por Luzati y sus colaboradores. Más recientemente, Cullis y Kruijff han encontrado, en fragmentos de membranas procedentes del retículo endoplasmático, micelas inversas de fosfolípidos, capaces de girar sobre ellas mismas, situadas entre las dos láminas monomoleculares de la bicapa (Cullis, 1979).

Proteínas en Biomembranas.

La misión fundamental de las proteínas fijadas a la bicapa lipídica por una sola hélice alfa de aminoácidos hidrófobos, anclada al citoplasma por una corta secuencia de aminoácidos hidrófilos, es actuar como receptores de moléculas extracelulares, o como marcadores altamente específicos, tales como los que capacitan al sistema inmunitario para distinguir entre células pertenecientes al organismo e invasores extraños. La mayor parte de estas proteínas, situada en el exterior de la célula, está unida a cadenas hidrófilas de oligosacáridos. La glicoforina, glicoproteína principal del eritrocito, es un ejemplo de este tipo de proteínas "intrínsecas".

Las proteínas "intrínsecas" globulares tienen por misión principal ejercer funciones que requieren estructuras de una cierta magnitud dentro de la bicapa lipídica. Un caso típico es la proteína conocida como "canal aniónico" de la membrana de los eritrocitos, cuya misión es catalizar el intercambio pasivo de aniones inorgánicos (cloruro, hidrogenocarbonato) entre el plasma sanguíneo y el citoplasma celular. Actualmente se admite la existencia de un pequeño pasadizo para aniones a través de la proteína, que les permite atravesar la bicapa.

Otra proteína "intrínseca" bien conocida es la bacteriorrodopsina de la bacteria "Halobacterium halobium". Esta proteína actúa como una bomba transportadora de protones, a través de la membrana, contra un gradiente energético. La energía potencial debida a este desplazamiento se utiliza más tarde para impulsar la síntesis del trifosfato de adenosina. Su cadena polipeptídica atraviesa siete veces la bicapa. Cada segmento de esta cadena en contacto directo con la bicapa es una hélice alfa. Estos segmentos están unidos entre sí por segmentos hidrófilos situados a cada lado de la membrana. Las siete hélices están empaquetadas compactamente, dando lugar a una estructura globular. Una molécula de retinal, unida a la proteína por un enlace covalente, captura el fotón (Bretscher, 1985).

Durante las últimas décadas, los grandes progresos alcanzados en la caracterización bioquímica de las proteínas "intrínsecas" han estado entorpecidos por carecer de datos estructurales, como consecuencia de no disponer de cristales de estas proteínas. La dificultad de obtenerlos está causada por la situación que ocupan estas proteínas en la bicapa, con sus aminoácidos lipófilos en contacto directo con los ácidos grasos de los fosfolípidos, situación que impide la separación de las proteínas por extracción con un medio acuoso.

Para extraer estas proteínas y luego mantenerlas disueltas, resulta necesario utilizar un tensioactivo que se asocie a los aminoácidos lipófilos, ocupando el lugar de las cadenas lipófilas de los fosfolípidos; pero la presencia del tensioactivo perturba acusadamente la cristalización de la proteína.

En 1980, H. Michel, del Instituto Max Planck, de Munich, consigue cristalizar la proteína "intrínseca" bacteriorrodopsina, utilizando un tensioactivo de cadena lipófila muy corta, el cual queda asociado a la proteína en el cristal. Para mejorar la calidad de los cristales se aplican, como aditivos de cristalización, moléculas

anfífilas pequeñas, solubles en medios acuosos y orgánicos.

Posteriormente, Michel aplica este método a los complejos proteína-pigmento que constituyen la unidad más elemental capaz de efectuar reacciones fotosintéticas primarias. Consigue cristales de excelente calidad para los centros fotoquímicos de la “*Rhodopseudomonas viridis*”, trabajando en colaboración con J. Deisenhofer, en el grupo de investigación de R. Huber, en el “Instituto Max Planck”, de Martinsried (Alemania Federal).

La estructura del centro fotoquímico ha quedado descrita con una resolución de 0,3 nm. Sus secuencias de aminoácidos han sido establecidas por Michel y Deisenhofer, después de una clonación de los genes correspondientes.

La determinación, por primera vez, de la estructura tridimensional de una proteína “intrínseca”, el centro fotoquímico de la “*Rhodopseudomonas viridis*”, ha permitido a los tres investigadores alemanes antes citados recibir el Premio Nobel de Química en el año 1988.

Otro tipo especial de proteínas, situadas en el lado interior de la bicapa lipídica de algunas biomembranas, recibe el nombre de “proteínas-G” (Rawis, 1987). Estas proteínas están asociadas a receptores, situados en la bicapa, que se activan al recibir señales, químicas o luminosas, del exterior de la célula. El receptor activado provoca cambios en su “proteína-G”, los cuales suelen regular la actividad de un enzima, o abrir canales en la biomembrana que permiten el paso de cationes. Se estima que las “proteínas-G” intervienen en diversas funciones celulares, tales como vista, olfato, control de la proliferación celular y regulación celular mediante hormonas y neurotransmisores.

Las Biomembranas de las Gotas de Grasa de la Leche.

Las biomembranas de gotas naturales de grasa estudiadas con mayor atención, dada su extraordinaria importancia práctica, son las de la leche (King, 1955). El modelo molecular representativo de estas membranas está formado por las siguientes capas concéntricas: en contacto directo con la fase oleosa del glóbulo graso se encuentra una capa de triacilglicérols de alto punto de fusión; a continuación hay una monocapa mixta de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol); luego aparece una zona rica en agua que une, mediante enlaces de hidrógeno, los grupos polares de estos lípidos con los grupos polares de proteínas desplegadas; más adelante está una primera envuelta proteica con la mayoría de sus grupos polares orientados hacia el glóbulo graso; luego aparece una zona pobre en agua que une, mediante enlaces de hidrógeno, la primera envuelta proteica con una segunda envuelta proteica, la cual tiene la mayoría de sus grupos polares en contacto con la fase acuosa que forma el plasma lácteo. La zona pobre en agua está atravesada por los grupos lipófilos de ambas envueltas proteicas que entran en contacto directo por interacciones hidrófobas.

Gracias a esta estructura en capas, la biomembrana es acusadamente lipófila frente a la fase oleosa y muy hidrófila frente a la fase acuosa.

Modelos Matemáticos y Biomembranas.

El análisis de los comportamientos de las biomembranas basado en modelos matemáticos presenta una gran importancia, sobre todo cuando los resultados cuantitativos son indispensables para comprender el proceso en estudio. Estos modelos simulan satisfactoriamente los compartimientos y los intercambios de materias en los sistemas biológicos (Chevallier, 1984), sobre todo los modelos con compartimientos múltiples para sistemas biológicos (Asenjo, 1986).

Una aplicación eficaz de estos modelos requiere conocimientos profundos en sectores científicos y técnicos muy diversos, sin los cuales no pueden formularse hipótesis sobre organización y funcionamiento de los compartimientos en los sistemas biológicos.

El investigador en biomembranas que desee prepararse para elaborar modelos matemáticos sobre aspectos interesantes de las mismas debe comenzar dominando la noción de sistema dinámico desde los puntos de vista de un análisis compartimental abordado mediante un tratamiento determinista. Dentro de este estrecho marco, bien adaptado al estudio de numerosos problemas fisiológicos, es preciso desarrollar con rigor el estudio de los conceptos generales, de su validez y de sus límites, así como analizar los caracteres de los sistemas biológicos respecto a los sistemas físicos, y los caracteres de los sistemas físicos presentes en los seres vivos respecto a los sistemas físicos naturales o artificiales.

Más adelante se necesita profundizar en el análisis de la estructura de un sistema dinámico en sus aspectos energéticos, cronológicos y topológicos. Las nociones de estado, de variable de estado, de variables dependientes e independientes, de parámetros de un sistema, etc., deben considerarse mediante ejemplos y esquemas apropiados. Lo mismo debe hacerse con la noción de proceso determinante de un sistema, de su orden y del sentido de su desarrollo, unilateral (irreversible) o bilateral (reversible).

En una segunda etapa, dicho investigador debe conocer a fondo los métodos para elaborar modelos elementales, utilizables en sistemas sencillos, para los cuales es posible encontrar una solución analítica al problema en estudio. Cuando la complejidad del sistema no permita caracterizarlo con precisión, es necesario recurrir a la elaboración "instrumental", efectuada por simulación en ordenador. En este caso sólo se obtiene un "modelo de representación", no un "modelo de conocimiento" (Heirwegh, 1988).

A un cierto nivel de complejidad de los sistemas, que suele alcanzarse pronto, resulta indispensable la colaboración del matemático (Chevallier, 1984), siendo necesario que el investigador en biomembranas posea una preparación idónea para "pensar sistemas", a base de lo indicado en párrafos anteriores. Estas condiciones son imperativas para que la colaboración interdisciplinaria sea fructífera. La elaboración de modelos matemáticos sólo puede efectuarse bien si todos emplean un lenguaje matemático correcto (Box, 1978).

Cuando el proceso para el cual se busca establecer un modelo matemático

consiste en un flujo sobre una biomembrana, o en un flujo a través de la misma, junto con deformaciones plásticas o elásticas, como apoyo para el establecimiento de las ecuaciones del modelo, suelen resultar muy eficaces los modelos analógicos, mecánicos o eléctricos, propuestos por Persoz para el estudio de procesos reológicos (Persoz, 1960).

El significado de un modelo analógico y lo que puede esperarse del mismo se resume en la siguiente frase: "El modelo, formado por un conjunto de elementos analógicos sencillos, asociados en serie, en paralelo, o en forma mixta, aunque presente un comportamiento similar al de la materia en estudio, no facilita ideas sobre el mecanismo íntimo de las deformaciones y de los flujos de los cuerpos reales. Sin embargo, permite separar las partes de la tensión deformadora, y de la deformación que esta provoca, correspondientes a las elasticidades instantáneas y retardadas, a las plasticidades, a los desplazamientos de líquidos y de sólidos pulverulentos, etc. Esta separación puede ser de importancia primordial en la comprobación de hipótesis sobre mecanismos reales de deformación, así como en el establecimiento de nuevas técnicas operatorias, o de modificaciones a las ya existentes. Cada elemento analógico tiene el valor de un símbolo. El conjunto de estos elementos, que constituye el modelo analógico, debe considerarse como una página de escritura ideográfica, mucho más clara e intuitiva que una serie de ecuaciones".

Al presentar un modelo analógico, el investigador muestra "lo que se sabe", no "lo que se ve", del proceso que aquel simboliza. El modelo es un verdadero objeto, en el cual la realidad viene sugerida por un conjunto de signos, abreviaturas y emblemas, cuya lectura, secundada por la imaginación, permite reconstruir la realidad significada.

CARACTERÍSTICAS DE SISTEMAS IMITADORES DE BIOMEMBRANAS.

Micelas de Tensioactivos Dispersas en Medio Acuoso.

Las moléculas de los tensioactivos, como los fosfolípidos de las biomembranas, son especies químicas anfifílicas, es decir, especies en las que coexisten partes hidrófilas y partes lipófilas (Marcuse, 1982) (Small, 1986). Según sea la estructura química de la parte hidrófila, que constituye la "cabeza polar" del tensioactivo, este formará al disolverse en agua iones anfifílicos, aniónicos o catiónicos, o quedará como una molécula anfifílica neutra. La parte lipófila suele estar compuesta por una o dos cadenas largas de hidrocarburo (de 8 a 20 átomos de carbono en la mayoría de los casos), que forman la "cola apolar" del tensioactivo.

En medio acuoso, de 50 a 100 monómeros anfifílicos se asocian para formar las llamadas micelas directas. Estas se originan cuando la concentración del

tensioactivo supera un cierto valor, conocido como “concentración crítica para la formación de micelas” (Wyn-Jones, 1983).

Las micelas directas se forman y se destruyen rápidamente, según dos tipos de procesos bien conocidos. El primero, que dura microsegundos, separa de la micela un monómero, que vuelve a incorporarse en la misma o en otra micela. El segundo tipo, que ocurre en milisegundos, consiste en la disgregación total de la micela en monómeros y en la reasociación de estos para formar nuevas micelas (Wendoloski, 1989).

Las micelas directas suelen presentar formas aproximadamente esféricas, salvo a concentraciones elevadas de tensioactivo. Las “cabezas polares” dan lugar a la “corteza” de la micela, las “colas apolares” constituyen el “núcleo” de las mismas. Inicialmente las micelas directas fueron equiparadas a gotículas de una fase oleosa recubiertas por una capa polar, pero este modelo no se ajusta a la realidad. Las micelas presentan fluidez, su superficie es rugosa y algunos eslabones de las “colas apolares” están en contacto directo con el agua (Rosen, 1984).

Son muchos los investigadores que han propuesto modelos para simular las estructuras de las micelas; pero ni aun los más sofisticados cumplen satisfactoriamente su objetivo. Desgraciadamente, todavía no existe un método directo que permita obtener una determinación inequívoca de las estructuras micelares (Zana, 1987).

Tampoco está bien estudiada la profundidad de la penetración del agua en el microambiente lipófilo formado por el “núcleo” de la micela. A veces se admite que penetra completamente; pero en otras ocasiones se considera que esta penetración es nula o muy poco acusada (Lucassen-Reynders, 1981) (Mittal, 1982) (Schick, 1987).

¿Es preciso conocer exactamente la estructura de una micela a nivel molecular para un buen aprovechamiento de los procesos físicos y químico-físicos controlados por esta estructura? Sin lugar a dudas, un conocimiento profundo lo facilitaría; pero esperar al establecimiento completo de los mecanismos de las interacciones tensioactivo-agua, antes de utilizar las micelas como microambientes para procesos de alta especificidad, sería una lamentable pérdida de tiempo.

Solubilización en Micelas Directas.

Una importante característica de las micelas directas es solubilizar los sustratos insolubles en el medio acuoso, situándolos en una posición dependiente de la polaridad que posean. Un sustrato apolar se sitúa en el “núcleo”, uno polar queda retenido por la “corteza”, un sustrato anfifílico se intercala entre los monómeros del tensioactivo agrupados en la micela (Elworthy, 1968) (Mittal, 1977).

Es interesante destacar que muchas de las moléculas solubilizadas en las micelas están situadas en microambientes cuya viscosidad aparente presenta un valor intermedio entre las viscosidades newtonianas del agua y de los hidrocarburos. Conviene señalar que el comportamiento reológico de estos

microambientes puede diferir mucho de uno newtoniano.

La solubilización por tensioactivos de compuestos insolubles en agua es perfectamente conocida por todos. El aseo personal, el lavado de ropas y vajillas, cualquier proceso detergente, tienen en la solubilización uno de sus efectos fundamentales.

Los mecanismos de solubilización no están aún bien conocidos; aunque investigadores, expertos en Química de coloides y de superficies, desde los trabajos iniciales de McBain, en la Universidad de Stanford, durante los años 50, se han ocupado del tema, utilizando las técnicas instrumentales más sofisticadas y modernas.

Muchas de las confusiones de los primeros tiempos se debieron a una aceptación "ciega" de una estructura micelar rígida y de una solubilización estática. Mediante técnicas de relajación y de fotolisis "relámpago" (flash) se ha demostrado que la solubilización de un sustrato es un proceso dinámico: el tiempo de residencia de una molécula de un compuesto insoluble en agua, en el interior de una micela directa, es del orden del microsegundo.

Un gran avance en la estabilización de los microambientes micelares ha sido la síntesis de tensioactivos funcionales. Estos tensioactivos tienen, además de la "cabeza polar" que les comunica el carácter hidrófilo, uno o varios grupos funcionales secundarios, tales como enlaces etilénicos, grupos hidroxilo, átomos de halógeno, etc. Las micelas de estos tensioactivos poseen propiedades solubilizantes destacadas y específicas. Según algunos autores, la síntesis de tensioactivos funcionales supone una piedra miliar en el camino del progreso para la utilización de sistemas imitadores de biomembranas.

Micelas de Tensioactivos Dispersas en Líquidos Orgánicos.

Las interacciones dipolo-dipolo de los tensioactivos, tanto iónicos como no iónicos, provocan la formación de agregados cuando se encuentran disueltos en medios orgánicos. El tamaño de estos agregados, su estructura y su estabilidad dependen de la composición química y de la concentración del tensioactivo. Suelen predominar las asociaciones secuenciales, sin que haya una concentración crítica para la formación de micelas (Eicke, 1986). Por consiguiente, presentan un comportamiento muy diferente del de las micelas dispersas en medio acuoso (Wong, 1977).

La presencia en el sistema de trazas de impurezas, especialmente de agua, tiene profundas consecuencias. Es muy poco probable la formación de agregados de tamaño apreciable en sistemas totalmente anhidros.

Las llamadas micelas inversas son microambientes acuosos, dispersos en un hidrocarburo líquido y estabilizados por un tensioactivo. Una micela inversa suele tener de 5 a 15 moléculas de agua por cada molécula de tensioactivo (Battistel, 1989). A veces, este número llega hasta 60, como en el caso del bis(2-etilhexil)

sulfosuccinato sódico cuando está disuelto en hexano, ciclohexano, isooctano, etc. (Zulauf, 1979).

El tamaño del microambiente acuoso determina las propiedades de la micela inversa. Las primeras moléculas de agua añadidas al sistema quedan fuertemente retenidas por las “cabezas polares” del tensioactivo, originando microambientes equiparables a cristales iónicos, o a regiones polares de los enzimas. A medida que van incorporándose más moléculas de agua, estas van ocupando el “núcleo” de las micelas inversas, aproximándose las propiedades del microambiente a las de un medio acuoso macroscópico.

El incremento en el tamaño del microambiente, hasta tener más de 20 moléculas de agua por molécula de tensioactivo, conduce a la formación de las llamadas “microemulsiones agua en aceite”, no bien caracterizadas como micelas (Rosano, 1987), (Schechter, 1988).

La definición de pH en los microambientes acuosos de las micelas inversas resulta muy difícil de fijar, pues la acidez del agua enlazada a tensioactivos en el microambiente puede diferir considerablemente de la de unos mililitros de la misma disolución acuosa. Para determinar acidez en microambientes se han utilizado indicadores, desplazamiento químico de ^{31}P en tampones de fosfato y espectroscopía infrarroja de tensioactivos.

Sería muy conveniente establecer un acuerdo entre los científicos sobre los significados de “concentración de soluto” y de “pH” en los microambientes acuosos solubilizados en disolventes orgánicos.

Para obtener información sobre los agregados de monómeros de tensioactivos en disolventes apolares, se han empleado ampliamente técnicas de dispersión luminosa y de neutrones, espectroscopías de fluorescencia y de resonancia magnética nuclear, etc. Los resultados obtenidos indican que las micelas inversas chocan regularmente entre sí, intercambiando los contenidos de sus microambientes acuosos en tiempos del orden de los microsegundos.

Los sustratos polares se solubilizan en los microambientes acuosos, mientras que los sustratos anfífilos se sitúan alineados alrededor de las micelas inversas. La solubilización en estas micelas, como en las micelas directas, es un proceso dinámico, entrando y saliendo los sustratos con velocidades similares (Luisi, 1984).

La historia de las micelas inversas y de las “microemulsiones agua en aceite” difiere bastante de la historia de las micelas directas, pues mucha información sobre aquellas permanece “sepultada” (término textual del Prof. Fendler) en los archivos secretos de los laboratorios de investigación de las grandes firmas industriales.

Liposomas y Vesículas de Tensioactivos.

Los fosfolípidos, al dispersarse en un medio acuoso, forman estructuras laminares cerradas, esféricas o esferoidales, más o menos deformadas, llamadas

liposomas, que separan totalmente el medio acuoso interior del medio acuoso exterior (Ostro, 1987). Las membranas de un liposoma están formadas por una bicapa, con las cadenas lipófilas en contacto directo, ocupando la parte central de la bicapa, y los grupos polares situados en las interfaces interior y exterior de la misma. La posición de los fosfolípidos en la membrana de un liposoma es la misma que la de los fosfolípidos de una biomembrana. La membrana del liposoma aísla totalmente el microambiente acuoso interior del mismo del medio acuoso exterior (Ostro, 1983).

Se preparan liposomas unilaminares (con una bicapa) y liposomas multilaminares (con varias bicapas concéntricas). La estabilidad de los liposomas se justifica por existir un mínimo de energía libre cuando las cadenas lipófilas de los fosfolípidos no están en contacto directo con el agua (Ben-Naim, 1980).

Las primeras fotomicrografías electrónicas de liposomas fueron obtenidas por Bangham, en Cambridge, durante los años 60. Los liposomas se han caracterizado satisfactoriamente, en pocos años, por técnicas muy diversas, demostrándose la existencia de microambientes acuosos en su interior mediante determinaciones de permeabilidad, presión osmótica, uso de trazadores radioactivos, etc. La incorporación de colesterol como componente de la bicapa ha incrementado mucho el interés de los liposomas, tanto en estudios biológicos como en aplicaciones prácticas.

La semejanza entre las bicapas de los liposomas y las membranas celulares ha sido considerada por algunos autores, como Oparin, un indicio de que aquellos pudieran haber sido una estructura prebiótica primitiva, a las que posteriormente se incorporaron las proteínas (Jones, 1975).

La polaridad de los productos a encapsular en el liposoma establece la forma de incorporarlos. Los solubles en agua se disuelven en el medio acuoso en el cual se dispersan los fosfolípidos que luego han de constituir las bicapas de los liposomas. Resulta indispensable asegurar la encapsulación real del producto, muy distinta de una adsorción sobre las interfaces liposoma-medio acuoso exterior, o de una interacción electrostática entre producto y grupos polares de los fosfolípidos.

Los compuestos liposolubles se incorporan a la disolución inicial de los fosfolípidos en un disolvente orgánico, quedando finalmente intercalados en las bicapas. Las interacciones entre estos compuestos y los fosfolípidos pueden alterar ciertas propiedades de los liposomas, tales como permeabilidad, tamaño y estabilidad. La posición de los compuestos liposolubles en la bicapa depende en gran parte de la estructura química de los mismos (Gregoriadis, 1984).

La estabilidad de los liposomas depende de las estructuras químicas de los componentes de la bicapa y de los productos encapsulados, así como del medio acuoso donde están dispersos. Debe tenerse en cuenta el riesgo de que se formen flóculos constituidos por varios liposomas. Cuando la interfaz exterior de las bicapas posee suficiente densidad de carga eléctrica, los liposomas no forman agregados, conservándose durante meses sin indicios de asociación. También

pueden producirse fusiones de varios liposomas en uno solo. El tipo de liposoma, así como el método de su preparación, influyen mucho sobre su estabilidad.

Las bicapas de fosfolípidos pueden sustituirse por bicapas de tensioactivos simples, que también forman vesículas cerradas. Estas vesículas fueron reconocidas como modelos de biomembranas por Gebicki y Hicks, de la "Macquarie University" australiana, en 1975. Las vesículas obtenidas agitando películas delgadas de los ácidos oleico y linoleico dispersas en agua se llaman "ufasomas". Las vesículas formada por tensioactivos no iónicos reciben el nombre de "niosomas".

El equipo de investigación de T. Kunitake, de la "Kyushu University", ha destacado el interés de las vesículas totalmente formadas por tensioactivos. Este equipo ha preparado centenares de tensioactivos con capacidad para formar vesículas, describiendo las relaciones entre sus estructuras químicas y la morfología de los agregados en que se asocian. En 1976, Fendler estudió este tipo de vesículas, demostrando que pueden formarse a partir de tensioactivos con grupos polares de sulfato, de sulfonato y de amonio cuaternario (Fendler, 1984).

Las bicapas de vesículas formadas por tensioactivos que contienen grupos metacrililo, estirilo, vinilo o de diacetileno, pueden polimerizarse cuando se someten a luz ultravioleta, radiaciones gamma o iniciadores de radicales libres, por ejemplo, azoisobutildinitrilo. Si el enlace etilénico se encuentra en el extremo libre de las "colas" lipófilas, la polimerización se produce en el centro de la bicapa. Si dicho enlace está en la "cabeza polar" del tensioactivo, la polimerización se produce junto a la interfaz interior de la bicapa, junto a su interfaz exterior, o junto a las dos interfaces simultáneamente.

Las vesículas con bicapas polimerizadas pueden conservarse durante meses. Son controlables su tamaño y su permeabilidad. Combinan las mejores propiedades de las partículas estables de polímeros con la fluidez de las micelas.

Sistemas Hospedador-Huésped.

Este grupo de sistemas imitadores de biomembranas difiere mucho de los formados por agrupación de moléculas anfifílicas. Los hospedadores son macromoléculas, o moléculas cíclicas de tamaño adecuado, en cuyo interior se encuentran pequeñas cavidades bien definidas y relativamente rígidas. Los huéspedes son iones o moléculas, de tamaño pequeño, que se unen en forma no covalente a determinados átomos del hospedador. Las interacciones entre hospedador y huésped pueden resultar altamente específicas.

Interesa mucho destacar que, así como liposomas y vesículas de tensioactivos imitan a la bicapa lipídica de las biomembranas, los hospedadores imitan a las proteínas de estas membranas, sobre todo en su capacidad para el reconocimiento, el alojamiento y el transporte de electrones, iones y moléculas pequeñas.

Un ejemplo clásico de hospedador existente en la naturaleza son las

ciclodextrinas, formadas por polímeros macrocíclicos de glucopiranosas que presentan cavidades cónicas (Bender, 1978). Su diámetro interno depende del número de unidades de glucosa que integran el anillo macrocíclico. Los anillos con seis, siete y ocho unidades de glucopiranosas tienen, respectivamente, diámetros de 0,45, 0,70 y 0,80 nm.

El interior de las ciclodextrinas contiene grupos carbono-hidrógeno que originan un microambiente moderadamente hidrófobo. Los grupos hidroxilo son lugares aptos para la formación de enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua inmediatas. Son muchos los compuestos, orgánicos e inorgánicos, que pueden quedar retenidos y orientados dentro de las cavidades de las ciclodextrinas.

Al comienzo de los años 50, F. Cramer y su equipo, en el "Instituto Max Planck", inician las investigaciones sobre sistemas hospedador-huésped a base de ciclodextrinas, observando que en las reacciones producidas dentro de sus cavidades aparecen reactividades alteradas y discriminación quiral. M. Bender y su equipo, en la "Northwestern University", encuentran modificaciones en la velocidad de numerosos procesos químicos cuando estos se desarrollan con los reactivos situados dentro de las cavidades de las ciclodextrinas, donde predominan los estados estables de los mismos.

R.C.D. Breslow, de la "Columbia University", así como Tabushi, de la Universidad de Kyoto, han incrementado acusadamente las velocidades de reacción en estas cavidades incorporando a las ciclodextrinas grupos funcionales adecuados, que actúan como "tapaderas" de las cavidades cónicas. De esta forma, se controla la penetración del huésped en la cavidad y se dificulta la formación de complejos con las moléculas de los reactivos en estado estable.

La incorporación de "tapaderas" flexibles, cuya geometría puede alterarse fotoquímicamente, ha resultado muy interesante y potencialmente útil. Los derivados azo dan los resultados más favorables en este sentido, pues mantienen mejor los estados excitados y de transición de los reactivos que sus estados estables (Shinkai, 1982).

El uso de otros tipos de hospedadores ha conducido a buenos resultados. C.J. Pedersen, de la Firma "Du Pont", ha sintetizado unos 60 éteres en corona, es decir, poliéteres cíclicos, con capacidad para hospedar cationes metálicos (Pedersen, 1972) (DeJong, 1981) (Hiraoka, 1982). Por otra parte, D.J. Cram y su equipo, en la Universidad de California, en Los Angeles, han preparado un gran número de hospedadores sintéticos, entre los cuales se encuentran éteres en corona de muy diversos tamaños y formas, con grupos funcionales incorporados, estableciendo las bases de la arquitectura molecular adecuada para obtener especificidad y capacidad de enlace óptimas (Cram, 1983).

Una de las propiedades más interesantes y útiles de los hospedadores es su capacidad para formar selectivamente cationes complejos. En disolventes orgánicos, la formación de un complejo con el catión de una sal inorgánica conduce con frecuencia a la activación de su anión. Por ejemplo, resulta posible disolver

permanganato potásico en benceno, con un éter en corona como hospedador. Los cationes potasio quedan retenidos en la cavidad del éter, permaneciendo los aniones permanganato en un estado sin solvatar más activo.

Las cavidades de algunos hospedadores se forman solamente cuando reciben al huésped. En ausencia de cationes, los éteres en corona se pliegan, mediante rotaciones, en conformaciones que llenan sus propias cavidades. La formación de complejos entre un hospedador y su huésped es siempre un proceso dinámico y, a veces, estereoselectivo. Estas propiedades han motivado su empleo en resoluciones ópticas y en síntesis asimétricas.

La preparación de hospedadores más perfectos, destinados a facilitar desarrollos teóricos y aplicaciones prácticas, se encuentra en los planes de trabajo de muchos laboratorios de investigación avanzada en todo el Mundo.

Otros sistemas hospedador-huésped de extraordinaria importancia son las supermoléculas, formadas generalmente por un complejo entre un "receptor" y un "sustrato". El "receptor" suele ser un compuesto multicíclico con átomos de oxígeno y de nitrógeno, llamado "criptando" (Lehn, 1980). El "sustrato", de tamaño más pequeño, puede ser una molécula, un ion, un protón o un electrón.

El estudio de las supermoléculas constituye el objeto de la llamada "Química Supramolecular", desarrollada principalmente por J.M. Lehn, de la Universidad "Louis Pasteur", en Estrasburgo, y del Colegio de Francia, en París. Entre supermoléculas, moléculas y enlaces intermoleculares existen relaciones equiparables a las existentes entre moléculas, átomos y enlaces covalentes (Lehn, 1988) (Hosseini, 1989).

Actualmente se encuentran en la bibliografía referencias sobre tensioactivos supramoleculares, tales como poliésteres derivados de polietilenglicoles y ácidos alfa-omega dicarboxílicos. Estas supermoléculas presentan capacidad para la rotura de membranas de fosfolípidos.

Una supermolécula puede ejercer efectos de reconocimiento molecular, catálisis y transporte, cuya eficacia, selectividad y velocidad son similares, y en muchos casos superiores, a los ejercidos por los componentes de las biomembranas (Prelog, 1979) (Behr, 1982) (Lehn, 1983).

Los avances en la ciencia y la ingeniería de las supermoléculas ofrecen perspectivas fascinantes en las fronteras de la Química con la Biología y con la Física. En este caso viene a la memoria el proverbio chino que dice "Quien desde el fondo de un pozo contemple el cielo, lo encontrará pequeño". ¿Pasará pronto a ser la ciencia de las biomembranas una parte de la ciencia de las supermoléculas?

Un resumen de la situación actual de la Química Supramolecular en relación con la Química de los sistemas imitadores de biomembranas exige una extensión muy superior a la que puede concederse a una disertación como la presente.

Otros Sistemas Imitadores de Biomembranas.

Las monocapas de lípidos naturales, o de tensioactivos sintéticos con cadena

lipófila larga, que se obtienen al esparcir una disolución diluida de estos productos en un disolvente orgánico volátil, sobre un medio acuoso situado en una balanza de Langmuir, constituyen un importante tipo de sistemas imitadores de biomembranas.

Introduciendo una lámina seca vertical en una monocapa, esta puede pasar a un soporte sólido. Mediante repeticiones de esta operación se preparan capas múltiples, de gran importancia para las transferencias fotosensibilizadas de energía.

La preparación de monocapas y de capas múltiples presenta problemas, pues se requiere una limpieza escrupulosa y no son estables mucho tiempo. Algunos de estos problemas se superan mediante la adsorción directa de los tensioactivos sobre sólidos polares, siguiendo la técnica descrita por Savig y su equipo, en el "Instituto Weizmann de Ciencias", de Israel, que usa silanos tensioactivos bifuncionales capaces de formar varias capas monomoleculares organizadas.

También son importantes sistemas imitadores de biomembranas las llamadas "membranas negras", formadas por bicapas lipídicas que cierran pequeños orificios practicados en la pared que separa dos compartimientos que contienen dos medios acuosos. El lípido natural, o el tensioactivo sintético, disuelto en un líquido orgánico, se extiende con un pincel fino sobre el orificio y la zona de la pared que lo rodea. Al cabo de unos minutos, la película que obtura el orificio disminuye de espesor hasta formar una bicapa de color negro grisáceo. También se obtienen "membranas negras" curvas en el extremo de una micropipeta.

Las "membranas negras" se usan para investigar sobre propiedades eléctricas, reconocimiento molecular y propiedades de transporte. Son sistemas dinámicos que fluctúan entre estructuras hinchadas y estructuras encogidas. Su estabilidad es muy pequeña, lo que dificulta su empleo.

Las monocapas y capas múltiples que estabilizan las gotas en las emulsiones "aceite en agua" y "agua en aceite" constituyen unos sistemas imitadores de biomembranas muy interesantes (Brash, 1987). Especial importancia presentan las llamadas capas "duplex", constituidas por dos membranas concéntricas, cada una con especies químicas diferentes, cuyas configuraciones moleculares ofrecen peculiaridades muy distintas, de tal forma que sus interfaces con los medios acuoso y oleoso resulten, respectivamente, hidrófila y lipófila, imitando las membranas lipoproteicas de los glóbulos de grasa de la leche.

También pueden considerarse como sistemas imitadores de biomembranas las mesofases liotrópicas, laminares y hexagonales, que forman ciertos lípidos anfifílicos al dispersarse en un medio acuoso.

Junto a los sistemas imitadores de biomembranas constituidos fundamentalmente por especies químicas orgánicas, existen también sistemas integrados totalmente por especies químicas inorgánicas. Entre estos destacan los formados por superficies metálicas en contacto con medios acuosos salinos, junto con los que tienen como base dos medios acuosos separados por membranas

inorgánicas artificiales.

Unos sistemas inorgánicos equiparables parcialmente a los hospedadores son los tamices moleculares constituidos por zeolitas. La estructura cristalina de una zeolita está formada por una red tridimensional de tetraedros de SiO_4 y de AlO_4 , unidos por átomos de oxígeno compartidos. Cationes de sodio y de otros metales compensan el déficit de carga positiva en los tetraedros AlO_4 , (Kerr, 1989).

La zeolita tipo "4A" tiene en su celda unitaria la composición siguiente: $\text{Na}_{12}[(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12}] \cdot 27 \text{H}_2\text{O}$. Está formada por octaedros truncados en una estructura cúbica, con una cavidad central de 1,1 nm de diámetro. Las cavidades presentan unas entradas de 0,42 nm solamente. Por tanto, el espacio vacío muestra una forma ondulada (Newsam, 1986).

Las zeolitas se usan como catalizadores de cracking, como soporte de catalizadores para procesos en lecho fijo y para eliminar los iones de calcio causantes de la dureza del agua (Imelik, 1980) (Grobet, 1988). A consecuencia del tamaño de estas cavidades, las moléculas e iones situados en su interior son huéspedes que quedan sometidos a los campos de fuerza de la estructura cristalina y orientados en estos campos (Murakani, 1986).

APLICACIONES DE SISTEMAS IMITADORES DE BIOMEMBRANAS.

Efectos sobre Velocidades de Reacciones Químicas.

Los fundamentos para el tratamiento cinético de la reactividad química en micelas directas se han establecido gracias a los estudios sistemáticos, de diversos equipos de investigadores, sobre los efectos de las micelas en sustituciones nucleofílicas, hidrólisis de ésteres (carboxílicos, fosfóricos y sulfúricos) y otras reacciones orgánicas. Entre estos equipos están el de C.A. Burton, de la Universidad de California, en Santa Bárbara; el de H.E. Cordes, en los laboratorios de investigación de "Merck, Sharp & Dohme"; el de J.L. Kurz, en la Universidad de Washington; el de R.A. Moss, en la "Rutgers University", etc.

T.C. Bruice, de la Universidad de California, en Santa Bárbara, ha estudiado la hidrólisis de los ésteres de cadena larga, en micelas de tensioactivos funcionales, cuyos microambientes hacen máximas las interacciones electrostáticas e hidrófobas, permitiendo una participación nucleofílica. Diversos equipos de investigación han conseguido incrementos en velocidades de reacción del orden de varios millares, controlando las interacciones específicas de los reactivos en el interior de las micelas directas.

Uno de los ejemplos más significativos de procesos en microambientes lipófilos de micelas directas es la síntesis de materiales plásticos usando el método de polimerización en emulsión (Piirma, 1982). En líneas generales, este proceso se resume de la forma siguiente: El monómero y el catalizador, poco solubles en medio

acuoso, pasan al interior de la micela, donde tiene lugar la formación de la macromolécula del plástico. Esta queda solubilizada en la micela, la cual se transforma en una gotícula que permanece emulsionada en el medio acuoso gracias al tensioactivo. El desarrollo de la polimerización tiene lugar sin los problemas térmicos y reológicos que sería necesario resolver en un sistema carente de fase acuosa continua.

Las reacciones en micelas inversas tienen cinéticas muy específicas. Su velocidad depende del tipo de tensioactivo que forma la micela y estabiliza el microambiente acuoso, y de la relación entre los números de moléculas de agua y de tensioactivo contenidas en el sistema. Estas reacciones han sido menos estudiadas que las reacciones en micelas directas, a causa de la gran complejidad de los sistemas micelares inversos.

Como ejemplo típico reciente puede citarse que, según los resultados de investigaciones realizadas por el equipo del Prof. Sánchez Burgos, en el Departamento de Química Física, de la Universidad de Sevilla, la velocidad de oxidación del yoduro potásico por el persulfato potásico se incrementa muchos millares de veces si el proceso se desarrolla en los microambientes acuosos formados por micelas inversas del tensioactivo bis(2-etilhexil) sulfosuccinato sódico disuelto en n-heptano.

La quimotripsina, enzima soluble en agua que cataliza la hidrólisis de ciertas proteínas, ha sido modelada repetidas veces en micelas, vesículas y hospedadores. Un caso bien estudiado es el de la hidrólisis de los ésteres del p-nitrofenol, en presencia de sistemas imitadores de biomembranas que contienen grupos hidroxilo, oxima, imidazol, histidina, tiol o amino.

En muchos casos se han obtenido espectaculares elevaciones en la velocidad de reacción. Por ejemplo, Breslow encontró que el ferrocenilacrilato de p-nitrofenilo (el ferroceno es un compuesto de coordinación de un catión de hierro(II) con dos moléculas de ciclopentadieno " $(C_5H_5)_2Fe$ ") se hidroliza con una velocidad diecinueve millones de veces mayor cuando está en el interior de una ciclodextrina dispersa en dimetilsufóxido acuoso que cuando el medio de dispersión es sólo agua.

Ahora bien, al asignar un valor numérico a un incremento de velocidad de reacción, siempre deberá tenerse en cuenta el patrón de referencia. Por ejemplo, en el caso de la hidrólisis de un éster de p-nitrofenol con un ácido de cadena larga, en el interior de micelas de un tensioactivo que lleva un grupo imidazol, pueden tomarse diversos patrones, tales como la hidrólisis en agua de un éster con una determinada cadena lipófila, la hidrólisis del acetato de p-nitrofenol en agua, o una de estas hidrólisis en presencia de imidazol.

Los efectos de sistemas imitadores de biomembranas pueden compararse admitiendo constantes de velocidad de primer orden para el paso del complejo sustrato-catalizador a un estado de transición, o admitiendo constantes de velocidad de segundo orden para la formación del estado de transición a partir del sustrato y del catalizador sin que ambos formen un complejo.

Las micelas inversas se usan como medios para reacciones enzimáticas. La molécula del enzima queda retenida en el microambiente acuoso recubierta por una monocapa hidratada de moléculas de tensioactivo. El tamaño y las propiedades químicas y físicas del microambiente pueden modificarse considerablemente variando la relación molar "agua/tensioactivo" en el sistema. La actividad catalítica del enzima en el microambiente depende de esta relación. La actividad suele ser máxima cuando los radios de la proteína globular y del microambiente son casi iguales (Luisi, 1986) (Shield, 1986).

Las micelas inversas se usan también como medio para efectuar inmunoensayos homogéneos, pues facilitan la formación, en sus microambientes, de un complejo inmune a partir de un conjugado enzima-antígeno y de un anticuerpo (Kabanov, 1989).

Ciertas cinéticas ultrarrápidas de interacciones enzima-sustrato pueden estudiarse, a temperaturas por debajo de 0°C, en el interior de microambientes acuosos solubilizados en micelas inversas dispersas en hidrocarburos líquidos, pues muchos enzimas conservan sus configuraciones y actividad nativas en estos microambientes.

Un caso de catálisis en el interior de vesículas con bicapas de tensioactivo parcialmente polimerizado ha sido estudiado por K. Kurihara, en el "Clarkson College of Technology". Consiste en la preparación, en el interior de las vesículas, de partículas estables de platino coloidal, aptas para catalizar la reducción, con hidrógeno gaseoso, de moléculas situadas fuera del microambiente vesicular. El hidrógeno molecular se introduce en forma de burbujas. Las moléculas transportadoras del hidrógeno atómico, tales como las del azul de metileno, están situadas en la bicapa de la vesícula. Los aceptores de este hidrógeno, tales como el cloruro de hierro (III), están fuera de la vesícula. La eficacia del catalizador será tanto mayor cuanto menores y de tamaño más uniforme sean las partículas metálicas coloidales.

Existen vesículas de tensioactivos, junto con "microemulsiones agua en aceite", que favorecen indirectamente procesos catalizados por partículas metálicas, pues facilitan la reducción, en su microambiente, de haluros metálicos a metales catalíticamente activos, en partículas cuyo tamaño viene limitado por el de la vesícula. Siguiendo este método, P. Stenius, del "Instituto de Ciencias de las Superficies", de Estocolmo, ha obtenido, en microemulsiones, rodio, paladio y platino coloidales. La microemulsión se deposita sobre una rejilla, en donde queda el metal coloidal al eliminarse el tensioactivo mediante lavados. J. B. Nagy y su equipo, en la Universidad de Namur, han obtenido hierro, cobalto y níquel coloidales por este método.

El uso de sistemas con micelas inversas está adquiriendo una gran importancia en Biotecnología, sobre todo para procesos biocatalíticos en medios orgánicos y para extracciones líquido-líquido de los productos resultantes de procesos biotecnológicos (Castro, 1988) (Hatton, 1989).

Las reactividades exaltadas en los sistemas imitadores de biomembranas se deben, sin lugar a dudas, a una muy favorable interacción entre los reactivos cuando estos se encuentran en microambientes adecuados.

Efectos sobre la Marcha de Reacciones Orgánicas.

El desarrollo de procesos químicos en microambientes se aprovecha para alterar la marcha de los mismos. Por ejemplo, la cantidad de huésped que aloja un determinado hospedador puede ajustarse a un valor crítico. Este llega a ser una sola molécula de huésped por cada microambiente del hospedador, sobre todo en ciertos casos de transferencia de energía y de fotoquímica orgánica. Las micelas directas, fluidas y relativamente pequeñas, así como las ciclodextrinas, de mayor rigidez, suelen alterar más o menos acusadamente la marcha de algunas reacciones.

Un caso típico es la alteración de la marcha de la descomposición de cetonas mixtas con dos radicales bencílicos distintos, por fotodescarbonilación, estudiado por N. J. Turro y su equipo, en la "Columbia University". Se trata del siguiente caso:

Si una cetona de esta clase, con fórmula simbólica "A-CO-B", se somete a fotodescarbonilación en disolución homogénea, se llega a una distribución estadística de los tres hidrocarburos resultantes, es decir, 25% de moles de "A-A", 25% de moles de "B-B" y 50% de moles de "A-B".

Si la fotodescarbonilación tiene lugar en el interior de micelas de cloruro de hexadecil-trimetil-amonio, se altera acusadamente esta distribución. Al ir aumentando la relación entre las concentraciones de tensioactivo y de cetona, se incrementa el porcentaje del hidrocarburo "A-B" a expensas de los porcentajes de los otros dos hidrocarburos.

Cuando haya una molécula de cetona por cada micela de tensioactivo, el hidrocarburo "A-B" y el monóxido de carbono son los dos únicos productos de la reacción, pues los radicales "A" y "B" procedentes de la misma molécula de cetona reaccionan entre sí antes de que puedan salir del interior de la micela. En disolución homogénea, ambos radicales reaccionan entre sí con una distribución estadística perfecta.

Las ciclodextrinas también se han utilizado para incrementar la selectividad de una reacción. Breslow y su equipo, a principios de los años 70, informaron que la relación entre las proporciones de los isómeros orto y para, obtenidos en la cloración de compuestos aromáticos, se modifica cuando el sustrato está hospedado en el interior de una ciclodextrina. Diversos equipos de investigadores han aplicado esta selectividad a una gran variedad de reacciones.

La muy extensa gama de sistemas imitadores de biomembranas actualmente conocidos abre un amplio campo de posibilidades para el desarrollo de reacciones en microambientes (Tonellato, 1988).

Efectos sobre Estereoespecificidad.

El uso de sistemas imitadores de biomembranas para promover estereoespecificidad, reconocimiento quiral e inducción asimétrica en las reacciones ha sido muy estudiado. Sin lugar a dudas, para conseguir una discriminación quiral, las energías de los enlaces o la reactividad de los enantiómeros deben ser diferentes (Prelog, 1979).

La máxima estereoespecificidad debe presentarse en sistemas imitadores de biomembranas que posean lugares de enlace quirales, rígidos y específicos para un cierto sustrato y para su estado de transición. Dado que las cavidades de las ciclodextrinas, así como las de los éteres en corona ópticamente activos y con grupos funcionales, son rígidas, ambos tipos de hospedadores presentan lugares de enlace energéticamente más favorables para la discriminación quiral que las micelas (Behr, 1981).

Un caso típico es la separación de aminoácidos racémicos, mediante un transporte selectivo de sales de aminoácidos enantiómeros, usando la llamada "máquina catalítica para resolver aminoácidos", elaborada por Cram, que utiliza éteres en corona quirales como hospedadores (Cram, 1983).

Kellog, de la Universidad de Groningen (Holanda), ha usado éteres en corona quirales y con grupos funcionales para la reducción de cetonas a los correspondientes alcoholes quirales, con alto rendimiento químico y gran pureza óptica. En este proceso, el grupo carbonilo se enlaza a un complejo formado por magnesio y un éter en corona quiral que contiene 1,4-dihidropiridina. Este producto cede dos átomos de hidrógeno a la cetona, pasando a sal de piridinio. En el hospedador, esta sal se reconvierte fácilmente a la dihidropiridina de partida, actuando el éter como un catalizador cíclico.

La discriminación quiral en micela más acusada se ha conseguido por R. Moss en la separación de dipéptidos diaestereoisoméricos utilizando tensioactivos con grupos funcionales y sustratos que permiten obtener interacciones relativamente rígidas en los centros quirales o en sus inmediaciones.

Transporte y Liberación de Medicamentos.

Los liposomas, y en menor escala las vesículas de tensioactivos, están siendo estudiados ampliamente como cápsulas para transportar medicamentos. Desde los ensayos iniciales de Gregoriadis, en el "Medical Research Council" inglés (Gregoriadis, 1979), y de Papahadjopoulos, en la Universidad de California, en San Francisco, el uso de los liposomas se ha incrementado con rapidez asombrosa. La captación selectiva de moléculas con actividad biológica, por un determinado tejido, es un objetivo fundamental para las investigaciones farmacológicas.

El liposoma con medicamento encapsulado debe mantener su integridad hasta el momento de su impacto sobre la "diana". Por consiguiente, ha de ser estable durante su permanencia en los líquidos biológicos por donde se desplaza.

Si se administran por vía oral, los liposomas deben ser insensibles a los cambios de pH, a los enzimas de los jugos digestivos y a las sales biliares. Estas condiciones se cumplen en los liposomas cuya bicapas están formadas por diestearoil fosfatidilcolina y colesterol.

Si se administran por vía intravenosa, la integridad estructural de los liposomas puede resultar afectada por componentes de la sangre, tales como las lipoproteínas de alta densidad. Los liposomas preparados a partir de fosfatidilcolina de yema de huevo, ricos en colesterol, suelen ser muy estables frente a la sangre.

Entre los órganos cuyas células son buenas “dianas” para los liposomas están el hígado y el bazo, seguidos por los pulmones y la médula ósea. Las características de las células “diana” condicionan el tamaño, la forma, la fluidez y la carga superficial del liposoma.

Una técnica de gran porvenir consiste en situar, en la superficie exterior del liposoma, un grupo funcional químico “piloto”, con capacidad para reconocer los lugares más adecuados de la “diana” y liberar en ellos los medicamentos encapsulados. Hasta la fecha sólo se han estudiado “pilotos” de origen bioquímico, tales como inmunoglobulinas y lectinas vegetales (Artymink, 1989).

Resulta difícil determinar experimentalmente la serie de etapas que se presentan durante la penetración, en una célula o un órgano, de una molécula biológicamente activa transportada por un liposoma, cuyos efectos fisiológicos puedan comprobarse totalmente.

Los liposomas pueden sustituirse por vesículas de tensioactivos que actúan como transportadores de medicamentos, con las ventajas que suponen una mayor estabilidad frente a los medios biológicos líquidos, así como el presentar tamaño y permeabilidad modificables dentro de ciertos límites.

Pueden prepararse vesículas a base de moléculas de tensioactivos funcionales con grupos de átomos que sean capaces de reconocer las “dianas”, para liberar allí su contenido gracias a un mandato químico. Se han preparado vesículas cuyos tensioactivos se polimerizan después de estar situados en las bicapas. Estas vesículas, con el medicamento ya encapsulado, se conservan inalteradas durante más tiempo que muchos de los liposomas actualmente comercializados.

H. Ringsdorf, de la Universidad de Mainz, admite la posibilidad de conseguir reconocimientos específicos de células. También prevé la destrucción de las células cancerosas por agentes desintegradores de biomembranas, tales como los lisofosfolípidos, que pueden incorporarse a vesículas con bicapas polimerizadas. El mecanismo de liberación del medicamento podría ser controlado por una “ventana” situada en la bicapa polimerizada, la cual se abre al ser accionada por un “gatillo” químico.

Los liposomas y las vesículas de tensioactivos pueden constituir un buen vehículo de obtención de vacunas antivíricas, antibacterianas y antiparasitarias

seguras y potentes. Actualmente las vacunas se suelen fabricar a partir de cepas de microorganismos no virulentos o atenuados. Estos son reconocidos por el sistema inmunitario del organismo, produciendo anticuerpos frente a ellos. Un pequeño porcentaje de personas a las que se inyectan microorganismos patógenos, atenuados o muertos, contrae la enfermedad que se pretendía prevenir. Cabe prever que los liposomas solucionen este problema, pues aumenta su poder para provocar respuestas inmunitarias intensas cuando se sitúan antígenos en su superficie exterior. Actualmente, las utilidades de los liposomas en cosméticos se incrementan exponencialmente, sobre todo para devolver a la dermis sus grados de humedad y de lipofilia óptimos.

Aprovechamiento Fotoquímico de la Energía Solar.

La conversión de la energía de la radiación solar en energía química es actualmente un tema muy estudiado y de gran importancia en la investigación científica (Conolly, 1981).

Para seguir adecuadamente un aspecto destacado de las investigaciones sobre esta conversión utilizando sistemas imitadores de biomembranas, interesa describir el mecanismo fotosintético que desarrollan las bacterias del género "Rhodospirillum rubrum", de constitución sencilla. Su fotosíntesis difiere parcialmente de la desarrollada por las plantas superiores (dichas bacterias no producen oxígeno), aunque también existen grandes semejanzas (en ambos casos intervienen moléculas de clorofila).

El interior de las células de estas bacterias contiene vesículas fotosintetizadoras de forma casi esférica, limitadas por bicapas lipídicas. Los centros fotoquímicos de reacción, compuestos fundamentalmente por proteínas, según se ha indicado antes al tratar de las proteínas de las biomembranas, están insertados en las bicapas de fosfolípidos. Un extremo del centro fotoquímico se halla cerca de la superficie externa de la bicapa, el otro extremo se encuentra próximo a la superficie interna (Michel, 1985).

Muchas moléculas de diversos tipos, llamadas moléculas prostéticas, entre ellas las de clorofila, están insertadas parcialmente en el gran complejo proteico que forma el centro fotoquímico. Las moléculas prostéticas constituyen el circuito conductor que recorren los electrones durante la fotosíntesis. Las moléculas prostéticas están distribuidas en dos hélices situadas simétricamente en los lados opuestos del centro fotoquímico.

La fotosíntesis se inicia cuando un fotón alcanza un par de moléculas de clorofila, el par especial, situadas en el extremo del centro fotoquímico más cercano a la superficie interna de la bicapa. El par especial se encuentra en el punto de unión de las dos hélices de moléculas prostéticas. Un electrón del par especial absorbe el fotón y se traslada a la molécula prostética inmediata, que es una molécula de fiocitina de composición y estructura similares a las de la clorofila. El par especial queda con una carga positiva en exceso. Este proceso es muy

rápido. Más adelante, el electrón se desplaza desde la fiofitina hasta una molécula de quinona, situada al final de la cadena helicoidal de moléculas prostéticas, cerca de la superficie externa de la bicapa. Desde esta molécula, el electrón atraviesa el centro fotoquímico, hasta llegar a la molécula de quinona situada en el extremo de la otra hélice de moléculas prostéticas. Este proceso es mucho más lento que el anterior.

Mientras tanto, una molécula de citocromo, de estructura globular y soluble en agua, cede un electrón al par especial, quedando ella con una carga positiva.

A continuación se repite todo el proceso, quedando la molécula de quinona con un exceso de dos electrones. Esta molécula se separa de las proteínas del centro fotoquímico para participar en las etapas finales de la fotosíntesis, que se producen en la superficie externa de la bicapa. Además, una segunda molécula de citocromo cede un electrón al par especial y lo neutraliza. De esta forma, se completa la separación de cargas que almacena la energía de los fotones: dos moléculas de citocromo, cercanas a la superficie interna de la bicapa, han adquirido carga positiva y dos electrones se han desplazado desde la cara interna a la cara externa de la bicapa (Tabushi, 1980) (Youvan, 1987).

En esta fotosíntesis bacteriana, el par especial de clorofilas actúa como sensibilizador al absorber un fotón, mientras que una hélice de moléculas prostéticas desempeña el papel de una serie de relés que transporta el electrón hasta su aceptor, que es una molécula de quinona.

Un proceso equiparable, producido en micelas de dodecilsulfato de cobre (II) dispersas en medio acuoso, ha sido estudiado por Grätzel. El sensibilizador, N-metilfenotiazina, está solubilizado en las micelas. Este producto, después de haber captado un fotón, cede un electrón al catión cobre(II) que actúa como relé. Esta cesión viene facilitada por la gran proximidad que hay entre el sensibilizador y el relé situado en las inmediaciones de la "corteza" micelar a elevada concentración.

El catión cobre (I) se aleja de la micela, se acerca al aceptor de electrones, que es el anión ferricianuro existente en el medio acuoso, y lo reduce a ion ferrocianuro. La reoxidación de este anión resulta impedida por la repulsión electrostática de la "corteza" de la micela de dodecilsulfato, cargada negativamente. La energía que se almacena mediante esta separación de cargas constituye un porcentaje considerable de la energía radiante que lo provoca.

El uso de sistemas imitadores de biomembranas para este fin tiene un objetivo práctico final claro: obtener hidrógeno, fuente energética ideal no contaminante por ser el agua el resultado de su combustión.

Es necesario reconocer que la puesta en marcha de un sistema, económicamente viable, para obtener hidrógeno a partir de agua requiere la resolución de problemas numerosos y muy importantes. Hacen falta sensibilizadores y relés que tengan propiedades espectrales y de oxidación-reducción adecuadas, junto con estabildades química y fotoquímica suficientes. Los fotoelectrones deben transferirse con alto rendimiento desde el sensibilizador al

relé, impidiéndose la transferencia de electrones en sentido contrario, proceso que anularía el desdoblamiento del agua en sus elementos. También se requieren catalizadores que faciliten tanto la reducción del agua como la oxidación de la misma. Finalmente, el hidrógeno y el oxígeno deben quedar convenientemente separados.

Las investigaciones se han centrado inicialmente en la adquisición de conocimientos básicos sobre las funciones de sensibilizadores, relés y catalizadores en la transferencia favorable de electrones y en la formación del hidrógeno. El sistema fotosintético se ha simplificado separando los microambientes en donde se desarrollan los procesos de oxidación y de reducción. Estos microambientes reciben el nombre de hemiceldas.

Al no ser cíclicos los procesos que tienen lugar en las hemiceldas, hacen falta donadores y aceptores de electrones que se “sacrifiquen”, los primeros para obtener hidrógeno y los segundos para producir oxígeno.

Las micelas directas de tensioactivos iónicos solubilizan los sensibilizadores insolubles en agua, modifican los potenciales de ionización y, lo que es más importante, promueven la separación de cargas eléctricas.

Los efectos favorables de las micelas directas sobre la organización de los componentes de la hemicelda de reducción con “sacrificio” de un donador de electrones han sido confirmados por varios equipos de investigación. Entre estos se encuentran el de A. Henglein, en el “Hahn-Meitner Institute”, de Berlín; el de T. Matsuo, en la Universidad de Kyushu; el de J.K. Thomas, en la “Notre Dame University”; el de D.G. Whitten, en la Universidad de Rochester; etc.

M. Calvin y su grupo de investigación, de la Universidad de California, en Berkeley, han logrado notables avances en el uso de micelas inversas y de “microemulsiones agua en aceite” para estudiar diversos aspectos de la fotosíntesis artificial. Han establecido hemiceldas con productos de “sacrificio”, tanto de oxidación como de reducción, utilizando micelas inversas de propionato de dodecilamonio dispersas en tolueno.

La hemicelda de oxidación contiene ácido etilendiamino tetraacético como donador de electrones que se “sacrifica” mediante descomposición oxidativa (Grimaldi, 1977), el catión “tris(2,2'-bipiridina) rutenio (II)” como sensibilizador, el hexilviológeno como relé, y bencilnicotinamida como aceptor de electrones. El donador de electrones y el sensibilizador están en los microambientes formados por el agua solubilizada en las micelas; el aceptor de electrones se encuentra en la “corteza” micelar.

La hemicelda de reducción contiene tiofenol como donador de electrones, el mismo sensibilizador que la hemicelda de oxidación, y metilviológeno como aceptor de electrones. El sensibilizador y el aceptor están en los microambientes acuosos solubilizados, el donador de electrones se encuentra en la “corteza” micelar. El producto reducido permanece en los microambientes acuosos, el producto oxidado, disulfuro de difenilo, queda en la fase orgánica (Calvin, 1983).

Fendler y su equipo han ensayado con este fin el uso de vesículas de tensioactivos. Estas tienen, sobre las micelas, la ventaja de disponer de varios compartimientos y, por tanto, una mayor capacidad para solubilizar más moléculas del sensibilizador y del relé por cada agregado. Las vesículas presentan oportunidades para la transferencia de cargas eléctricas muy bien "sintonizadas" (Fendler, 1981).

Los trabajos sobre conversión de energía fotoquímica de A. Bard, en la "University of Texas"; de K. Honda, en la Universidad de Tokio; de G. Porter, en la londinense "Royal Institución"; y de M.S. Wrigton, en el "Massachusetts Institute of Technology", han dirigido la atención hacia el uso de semiconductores coloidales. En principio, estos parecen ser más eficaces que micelas, microemulsiones y vesículas.

Se han conseguido hemiceldas de oxidación y de reducción con "sacrificio" de moléculas, usando semiconductores dopados de dióxido de titanio y de sulfuro de cadmio. Grätzel y su equipo consiguieron, en 1980, desprendimientos de hidrógeno y de oxígeno en fotólisis soportada por semiconductores de dióxido de titanio coloidales recubiertos con platino y óxido de rutenio.

Los problemas derivados de la baja eficacia de la conversión energética, junto con los derivados de la corrosión en los semiconductores coloidales dopados, requieren nuevas investigaciones. Fendler ha trabajado sobre estos problemas, estudiando semiconductores recubiertos de catalizador en microemulsiones y vesículas. Recientemente (Fendler, 1987) ha descrito la generación "in situ" y la utilización de estos semiconductores en vesículas formadas por una sola bicapa de tensioactivo, o por bicapas de tensioactivo polimerizadas, discutiendo los efectos del sulfuro de cadmio coloidal, estabilizado en vesículas, sobre la fotodescomposición del agua.

LABOR PROPIA SOBRE TEMAS RELACIONADOS CON SISTEMAS IMITADORES DE BIOMEMBRANAS.

Venciendo los reparos que la modestia y el reconocimiento de mis limitaciones personales me provocan al tratar de mi labor investigadora, considero oportuno describir brevemente cuatro intervenciones mías que tienen relación con los sistemas imitadores de biomembranas.

1. - Mi primera intervención fue, durante los últimos años 40, en los estudios sobre características químico-físicas de algunos tipos de conductores de núcleo. El conductor de núcleo (Core Conductor; Kernleiter) está formado por un hilo metálico situado dentro de un tubo de vidrio lleno de una disolución acuosa de un electrólito. Se utiliza para simular los potenciales electrotónicos que aparecen en el axón de las neuronas.

Estos estudios se realizaron en la Cátedra de Física, de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Sevilla, ocupada entonces por el Prof. D. Luis Bru Villaseca, Padrino de mi Tesis Doctoral y mi maestro en la investigación científica. Todo lo que aprendí de él ha sido y sigue siendo fundamental para la planificación, el desarrollo y la interpretación de mi labor investigadora (Bru, 1947 y 1951).

En la investigación sobre conductores de núcleo intervinieron, además del Prof. Bru, el entonces joven Licenciado D. Vicente Hernández Montis y otros investigadores. Contamos con el asesoramiento de dos Profesores insignes: el Dr. D. José Sopena, Catedrático de Fisiología en la Facultad de Medicina de nuestra Universidad, y el Dr. D. Pedro de Castro Barea, Catedrático de Biología y Geología en la Facultad de Ciencias, de la Universidad Hispalense.

Años después, al visitar en Madrid un importante Centro de investigación farmacéutica, quedé asombrado y satisfecho al encontrar reproducciones de nuestros conductores de núcleo. Estos servían como banco de pruebas inicial para la selección, previa a los ensayos en perros, de nuevos fármacos destinados a combatir enfermedades del sistema nervioso humano.

2. - Mi segunda intervención ha sido en los estudios, efectuados entre 1956 y 1972, sobre la formación de membranas lipoproteicas artificiales alrededor de las gotículas que se producen al emulsionar una fase oleosa en el alpechín (agua de vegetación de la aceituna) procedente de la prensada de pastas de aceitunas molidas.

En estos estudios, que condujeron a la publicación de 30 comunicaciones científicas en la revista "GRASAS Y ACEITES" y de una decena en varias revistas extranjeras especializadas en temas relacionados con materias grasas, efectuados en colaboración entre el Departamento de Química Técnica, de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Sevilla, y el Instituto de la Grasa y sus Derivados, del Patronato Juan de la Cierva (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), intervinieron el Prof. Dr. D. Juan Manuel Martínez Moreno, entonces Director de este Instituto, la Dra. Carmen Janer del Valle, los Profesores D. Rafael Márquez Delgado, D. Juan Pereda Marín y D. Vicente Flores Luque, junto con un amplio y excelente equipo de investigadores (Martínez Moreno, 1972).

Los resultados de estas investigaciones demostraron que las gotículas de fases oleosas estabilizadas por las citadas membranas lipoproteicas presentan gran semejanza con las gotas naturales del aceite de oliva en las aceitunas. Numerosos estudios de microscopía electrónica confirmaron esta semejanza, lo que facilitó notablemente nuestras posteriores investigaciones sobre la Química Física de la extracción del aceite de oliva.

Por su relación con características propias de membranas lipoproteicas existentes en la naturaleza, a continuación se indican dos comportamientos muy importantes de las membranas obtenidas a partir del alpechín:

a) Las membranas artificiales, procedentes de la rotura de las gotículas, retienen cantidades importantes de materias oleosas que no pueden separarse por

extracción con éter de petróleo; pero que se separan en gran parte por un tratamiento enérgico con etanol absoluto, seguido por extracción con éter etílico.

b) En estas membranas artificiales, se produce una adsorción selectiva de los elementos metálicos pesados (cobre, hierro, manganeso, cinc). Esta adsorción selectiva existe también para el uranio, según pudo comprobarse de la forma siguiente: Las membranas artificiales obtenidas a partir de un alpechín al cual se había agregado uranio en forma de nitrato de uranilo, a la concentración de 1,5 g/kg, contenían un 12% en peso de uranio. Por otra parte, se comprobó que las membranas obtenidas a partir del alpechín procedente de aceitunas recogidas en un olivar próximo a un terreno uranífero contenían uranio, fácilmente detectable en sus cenizas. Estos resultados, comunicados a la entonces Junta de Energía Nuclear, condujeron al descubrimiento de un interesante yacimiento uranífero en nuestro país (Martínez Moreno, 1958 y 1962).

Los efectos de los tensioactivos sobre las membranas lipoproteicas obtenidas a partir de alpechín y sobre las membranas que protegen las gotículas naturales de aceite de oliva en las aceitunas son muy variables. Hay tensioactivos que aumentan su estabilidad, tensioactivos que no las alteran y tensioactivos que las solubilizan. El balance hidrófilo-lipófilo del tensioactivo es un factor muy importante a este respecto (Martínez Moreno, 1959 y 1961).

3. - Mi tercera intervención ha consistido en aplicar modelos analógicos, mecánicos y eléctricos, inspirados en los propuestos por Persoz, a problemas de la tecnología de extracción de aceites vegetales.

Durante los años 60 y primeros años 70, se procedió al diseño de modelos analógicos para la separación, por prensada, del aceite de oliva contenido en pastas de aceitunas molidas. En estos trabajos intervinieron los Profesores Martínez Moreno, Pereda Marín y Flores Luque, lográndose el establecimiento y la resolución de las ecuaciones diferenciales de los modelos matemáticos que, basados en dichos modelos analógicos, se ajustaban a los resultados que íbamos obteniendo, tanto en el laboratorio como en la Almazara Experimental del Instituto de la Grasa y sus Derivados, dirigida entonces por el Dr. D. José Manuel Martínez Suárez (Martínez Moreno, 1974). Una excelente colaboración de los Catedráticos de Física, de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla, Drs. Civit Breu, Gandía Gomar, Zamora Carranza y Pérez Rodríguez (promotor infatigable hasta su prematura muerte de la creación de una Facultad de Física en la Universidad de Sevilla), en la realización experimental de los modelos analógicos eléctricos, facilitó mucho nuestra labor.

Más adelante, los diseños de modelos analógicos se extendieron a la separación, por prensada, del aceite contenido en semillas oleaginosas acondicionadas en forma de escamas (Martínez Moreno, 1974, bis), así como a la extracción de aceites de semillas con disolvente en un artificio de percolación. En el diseño de estos modelos intervino también el Dr. D. José Cabrera Martín (Gómez Herrera, 1976).

4. - Mi cuarta intervención, menos afortunada que las anteriores, consistió en

el estudio, a partir del verano de 1981, de la posible aplicación de liposomas para combatir el llamado "síndrome tóxico". En este estudio intervinieron los Drs. D. Juan José García Domínguez (fallecido hace unos años en plena madurez creativa) y D. José Luis Parra Juez, Profesores de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en el Instituto de Tecnología Química y Textil, de Barcelona, así como algunos Profesores de la Universidad del País Vasco.

En el verano de 1981 y meses posteriores, pensábamos que pronto serían identificados los agentes causantes del "síndrome", así como que antídotos de los mismos podrían transportarse encapsulados en liposomas hasta los órganos afectados. El fracaso en el aislamiento de estos agentes hizo inútiles nuestros estudios en la consecución de su objetivo inicial.

CONSIDERACIONES FINALES.

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que el tratamiento interdisciplinario, por biólogos, físicos, matemáticos y químicos, de los sistemas imitadores de biomembranas ha conducido a resultados espectaculares y beneficiosos para la Sociedad.

En los próximos años se producirán desarrollos de sistemas imitadores de biomembranas que permitirán mejorar todas las aplicaciones antes descritas y otras muy diversas e importantes. Como casos destacados pueden indicarse los siguientes:

- La polimerización en las bicapas de tensioactivos facilitará el desarrollo de nuevos procesos de transporte de moléculas encapsuladas;
- El establecimiento de nuevos microambientes permitirá un mejor control de la reactividad química;
- Procesos competitivos diversificados conducirán a los altos niveles de especificidad y estereoselectividad requeridos para lograr separaciones y aplicaciones analíticas más perfectas que las actuales;
- Las partículas metálicas coloidales, situadas en el interior de micelas inversas y de vesículas, se comportarán como catalizadores con eficacia y selectividad muy elevadas;
- Las investigaciones sobre el aprovechamiento fotoquímico de la energía solar avanzarán acusadamente al perfeccionarse los conocimientos sobre las interacciones entre semiconductores y vesículas de tensioactivos.

Como caso de interés excepcional cabe prever el avance en la preparación de sustitutos artificiales de la sangre, basados en emulsiones de compuestos perfluorocarbonados que actúan como transportadores de oxígeno (Riess, 1988) (Zarif, 1989).

¿Hasta dónde se puede avanzar en el campo de los sistemas imitadores de biomembranas? El Prof. Fendler lo ha establecido perfectamente: “La falta de imaginación será el único factor que puede limitar nuestros progresos” (Fendler, 1984).

Cabe preguntarse: ¿Si estas investigaciones se hubieran podido efectuar aplicando bien el ideal de la Escuela Isidoriana, de “recoger, ordenar, unificar y transmitir conocimientos”, no hubiesen sido mucho mejores los resultados de las mismas?

Ante la planificación y el desarrollo de una investigación interdisciplinaria de este tipo, cuyas repercusiones ecológicas, económicas y sociales pueden resultar de extraordinaria importancia, debe tenerse en cuenta lo que afirman dos periodistas estadounidenses, W. Broad, de “Science”, y N. Wade, de “The New Times”.

“La ciencia no es un cuerpo abstracto de conocimientos, sino una interpretación de la naturaleza por el hombre. No es una interrogación idealizada de la naturaleza por servidores de la verdad consagrados, sino un proceso humano, regido por las humanas pasiones ordinarias de la ambición, el orgullo y la codicia, en unión de las excelsas virtudes atribuidas a los hombres de ciencia” (Broad, 1982).

En el éxito de los grandes desarrollos experimentales de interés práctico, no en la creación de las teorías que han revolucionado los conceptos fundamentales de las ciencias, ha contribuido muchísimo la existencia de un “ambiente investigador”.

Puede admitirse que el curso de la Historia apenas habría cambiado de no haber existido Julio César, Enrique VIII de Inglaterra o Hitler, por ejemplo. Igualmente puede admitirse que el progreso de las ciencias experimentales habría cambiado muy poco de no haber existido Lavoisier, Pasteur, Madame Curie, Fleming, Otto Hahn o Fermi, por ejemplo. La contribución de estas personas a descubrimientos científicos que ya “flotaban en el ambiente” puede calificarse de “gota de agua que hace rebosar el vaso”, gota que tal vez muy bien podría haber sido la de otra persona que se movía en el mismo “ambiente”.

Es necesario hacer llegar al hombre de la calle esta realidad: El esfuerzo conjunto y bien coordinado de muchas personas es lo que permite alcanzar el éxito en la investigación científica aplicada. Como ejemplo se recuerda el titular que, en la portada gráfica de un gran diario español, acompañaba el 23 de julio de 1969 la fotografía de un hombre pisando por primera vez el suelo lunar: Adán alcanza la Luna.

EPÍLOGO

La investigación sobre los sistemas imitadores de biomembranas puede servir de ejemplo para lo que, a mi juicio, debiera ser un objetivo prioritario de la Academia Sevillana de Ciencias:

“Fomentar y coordinar una investigación interdisciplinaria, entre todos los que trabajamos en Sevilla sobre aspectos de las ciencias experimentales, buscando preferentemente la formación de universitarios de las nuevas generaciones, para intervenir en esta investigación”.

Hay asuntos a investigar para los cuales en nuestra tierra hay mayores posibilidades que las disponibles en países punteros en desarrollos científicos y técnicos. Por ejemplo, entre las líneas de investigación potenciadas por la Europa de los Doce están las relacionadas con la calidad de vida (salud, higiene, medio ambiente), las que pueden contribuir a mejorar las industrias y las que permiten utilizar mejor los recursos biológicos (Biología aplicada a la agricultura, procesos biotecnológicos). Resulta evidente que algunos puntos de estas líneas pueden desarrollarse entre nosotros con suficientes garantías de éxito a escalas nacional e internacional.

Si el Instituto de la Grasa y sus Derivados ha llegado a ser el líder mundial en las investigaciones sobre aceitunas de mesa y sobre la tecnología de elaboración del aceite de oliva, su análisis, su calidad, su conservación y sus transformaciones térmicas y químico-físicas, gracias al entusiasmo y a la dedicación de unos equipos de investigación genuinamente sevillanos: ¿Por qué la Academia Sevillana de Ciencias no ha de ser pronto líder en algún punto de una línea de investigación prioritaria a nivel mundial, o al menos europeo?

Si somos capaces de elegir acertadamente este punto, y luego investigamos en él con entusiasmo y dedicación, podremos estar seguros de que la Academia Sevillana de Ciencias de finales del Siglo XX será conocida por los sevillanos del Siglo XXXIV, tan alejados de nosotros en el tiempo como nosotros lo estamos de los hombres de la Escuela Isidoriana del Siglo VI.

Muchas gracias por la atención recibida de Vds.

BIBLIOGRAFÍA

- Artymink, P. et al. (1989) - Chem. Ind. (15 May), 299.
- Asenjo, J. J.; Hong, J. (ed) (1986) - "Separation, Recovery and Purification in Biotechnology. Recent Advances and Mathematical Modelling". American Chemical Society, Washington.
- Atkins, G. L. (1973) - "Modèles à compartiments multiples pour les systèmes biologiques", Gautiers-Villars, Paris.
- Battistel, E.; Luisi, P. L. (1989) - J. Colloid Interface Sci. 128, 1 .
- Behr, J. P. et al. (1981) - J.Am.Chem.Soc. 103, 701 .
- Behr, J. P. et al. (1982) - Helv.Chim.Acta 65, 1853.
- Ben-Naim, A. (1980) - "Hydrophobic Interactions", Plenum Press , New York.
- Bender, M. L.; Komiyama, M. (1978) - "Cyclodextrin Chemistry", Springer Verlag, Berlin.
- Box, G. E. P. et al. (1978) - "Statistics for Experimenters. An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building". Wiley, New York.
- Brash, J. L.; Horbett, T. A. (ed) (1987) - "Proteins at Interfaces. Physicochemical and Biochemical Studies". American Chemical Society, Washington.
- Bretscher, M. S. (1985) - Invest.Cienc. 111, 66.
- Broad, W.; Wade, N. (1982) - "Betrayers of the Truth. Fraud and Deceit in the Halls of Science". Simon & Schuster, New York.
- Bru, L. et al. (1947) - Anales Fis. Quim. 43, 169.
- Bru, L. et al. (1951) - Anales Fis. Ouim. 47, 595 y 761.
- Calvin, M. (1983) - Photochem.Photobiol. 37,349.
- Castro, M. J. M.; Cabral, J. M. S. (1988) - Biotech.Adv. 6, 151 .
- Chapman, D. (ed) (1984) - "Biological Membranes". Academic Press, London.
- Chevallier, F. (1984) - "Systèmes et modèles". Editions CNRS, Paris.
- Conolly, J. S. (1981) - "Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy" . Academic Press, New York.
- Cram. D.J. (1983) - Science 219, 1177.
- Cullis, P. R.; Kruijff, B. (1979) - Biochim.Biophys.Acta 599, 399.
- DeJong, F.; Reinhautd, D. N. (1981) - "Stability and Reactivity of Crown-Ether Complexes". Academic Press, London.
- Eicke, H. F.; Parfitt, G. L. (1986) - "Interfacial Phenomena in Apolar Media". Dekker, New York.
- Elworthy, P. H. et al. (1968) - "Solubilization by Surface-Active Agents". Chapman & Hall. London.
- Fendler, J. H.; Fendler, E. J. (1975) - "Catalysis in Micellar and Macromolecular

- Systems". Academic Press, New York.
- Fendler, J. H. (1981) - J.Photochem. 17, 303.
- Fendler, J. H. (1982) - "Membrane Mimetic Chemistry" Wiley, New York.
- Fendler, J. H. (1984) - Chem.Eng.News 1, 25.
- Fendler, J. H. (1987) - Tetrahedron 43, 1689.
- Gómez Herrera, C. et al. (1976) - Grasas Aceites 27, 73.
- Gregoriadis, G. (1979) - "Drug Carriers in Biology and Medicine". Academic Press, New York.
- Gregoriadis, G. (1984) - "Liposome Technology". CRC Press, New York.
- Grimaldi, J. J. et al. (1977) - Nature 265, 229.
- Grobet, P. et al. (1988) - "Innovation in Zeolite Materials Science". Elsevier Science Pub., Amsterdam.
- Hatton, T. A. (1989) - "Reversed Micellar Extraction of Proteins", en "Surfactant-Based Separation Processes", Scamehon, J. F.; Harwell, J. H. (ed). Dekker, 1989.
- Heirwegh, K. P. M. et al. (1988) - Biochem. J. 254, 101.
- Hiraoka, M. (1982) - "Crown Compounds". Elsevier Science Pub. Amsterdam.
- Hosseini, M. W. (1989) - Mundo Científico 9, 247.
- Imelik, B. et al. (1980) - "Catalysis by Zeolites". Elsevier Science Pub., Amsterdam.
- Jain, M.K. (1988) - "Introduction to Biological Membranes", 2nd edition. Wiley, New York.
- Jones, M N. (1975) - "Biological Interfaces. An Introduction to the Surface and Colloid Science of Biochemical and Biological Systems". Elsevier Science Pub. Amsterdam.
- Kabanov, A. V. et al. (1989) - Anal.Biochem. 181, 145.
- Kavanau, J. L. (1965) - "Structure and Function in Biological Membranes". Holden-Day, San Francisco, Calif.
- Kerr, G. T. (1989) - Invest.Cienc. 156, 72.
- King, N. (1955) - "The Milk Fat Globule Membrane" Commonw. Agric. Bur. Farham Royal, Bucks.
- Klausner, R. D. et al. (1987) - "Membrane Structure and Function". Academic Press, New York.
- Klein, R.; Schmitz, B. (ed) (1986) - "Topics in Lipid Research. From Structural Elucidation to Biological Function". Royal Soc. Chem. London.
- Lehn, J. M.; Vierling, P. (1980) - Tetrahedron Lett. 21, 1323.
- Lehn, J. M. (1983) - "Chemistry of Transport Processes. Design of Synthetic Carrier Molecules", en "Physical Chemistry of Transmembrane Ion Motion", Spach, G. (ed). Elsevier Science Pub. Amsterdam.
- Lehn, J. M. (1988) - Angew. Chem. Int.Ed.Engl. 27, 89.

- Lucassen-Reynders, E. H. (1981) - "Anionic Surfactants. Physical Chemistry of Surfactant Action". Dekker, New York.
- Luisi, P. L.; Straub, B. E. (1984) - "Reverse Micelles. Biological and Technological Relevance of Amphiphilic Structures in Apolar Media". Plenum Press, New York.
- Luisi, P. L. et al. (1986) - *Biochim. Biophys. Acta* 947, 209.
- Marcuse, R. (1982) - "Membrane Lipids. Structure, Function, Applications", Scandinavian Forum for Lipid Research and Technology". Göteborg.
- Martínez Moreno, J. M. et al. (1958) - *Grasas Aceites* 9, 157.
- Martínez Moreno, J. M. et al. (1959) - *Grasas Aceites* 10, 170.
- Martínez Moreno, J. M. et al. (1961) - *Grasas Aceites* 12, 118.
- Martínez Moreno, J. M. et al. (1962) - *Grasas Aceites* 13, 165.
- Martínez Moreno, J. M. (1972) - "Fundamentos físico-químicos de la Técnica Oleícola". Patronato Juan de la Cierva. Madrid.
- Martínez Moreno, J. M. et al. (1974) - *Grasas Aceites* 25, 10.
- Martínez Moreno, J. M. et al. (1974, bis) - *Grasas Aceites* 25, 221.
- Mazliak, P. (1987) - "Les modèles moléculaires des biomembranes". Hermann, Paris.
- Michel, H.; Huber, R. (1985) - "Trends in Biochemical Sciences" 10, 243.
- Mittal, K. L. (1977) - "Micellization, Solubilization and Microemulsions". Plenum Press, New York.
- Mittal, K. L. ; Fendler, E. J. (ed) (1982) - "Solution Behavior of Surfactants. Theoretical and Applied Aspects". Plenum Press, New York.
- Montecucco, C. et al. (1988) - *Ann. Ist. Super. Sanità* 24, 3.
- Murakami, Y. et al. (1986) - "New Developments in Zeolite Science and Technology". Elsevier Science Pub. Amsterdam.
- Negendank, W.; Edelman, L. (ed) (1988) - "The State of Water in the Cell". Scanning Microscopy International. AMF (Chicago).
- Newsam, J. M. (1986) - *Science* 231, 1093.
- Ostro, M. J. (ed) (1983) - "Liposomes". Dekker, New York.
- Ostro, M. J. (1987) - "Liposomes. From Biophysics to Therapeutics". Dekker, New York.
- Pedersen, C. F.; Frensdorf, H. K. (1972) - *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 16.
- Pérez de Urbel, J. (1959) - "Año Cristiano, Tomo I" - Ed. Fax, Madrid.
- Persoz B. (1960) - "Introduction à l'étude de la Rhéologie". Dunod, Paris.
- Piirma, I. (1982) - "Emulsion Polymerization". Academic Press, London.
- Prelog, V.; Simon, W. (1979) - *Helv. Chim. Acta* 62, 2303.
- Rawis, R. L. (1987) - *Chem. Eng. News* 51, 27.

- Riess, J. G.; Le Blanc, M. (1988) - en "Blood Substitutes; Preparation, Physiology and Medical Applications", Lowe, K. C. (ed). Ellis Horwood, Chichester.
- Rosano, H.L.; Clause, M (1987) - "Microemulsion Systems". Dekker, New York.
- Rosen, M. J. (ed) (1984) - "Structure/Performance Relationships in Surfactants". American Chemical Society, Washington.
- Schatz, G (1989) - "La formación de membranas biológicas", Ciclo "Membranas y compartimentos celulares", Fundación Juan March, Madrid.
- Schechter, R. S.; Bourrel, M. (1988) - "Microemulsions and Related Systems" , Dekker, New York.
- Schick, M. J. (ed) (1987) - "Nonionic Surfactant Physical Chemistry". Dekker, New York.
- Schild, J. W. et al. (1986) - IEC Fundam. 25, 605.
- Shinkai, T. et al. (1982) - J.Am.Chem.Soc. 104, 1967.
- Singer, S. J.; Nicolson, G. L. (1972) - Science 175, 200.
- Small, D. M. (1986) - "The Physical Chemistry of Lipids. From Alkanes to Phospholipids". Plenum Press, New York.
- Tabushi, I. et al. (1980) - Tetrahedron Lett. 21, 373.
- Tanford, C. (1973) - "The Hydrophobic Effect. Formation of Micelles and Biological Membranes". Wiley, New York.
- Tonellato, U. (1988) - J.Chim.Phys. 85, 1047.
- Unwin, N. (1989) - "Proteínas de membranas biológicas". Ciclo "Membranas y compartimentos celulares", Fundación Juan March, Madrid.
- Wendoloski, J. J. et al. (1989) - Science 243, 636.
- Wong, M. et al. (1977) - J.Am.Chem.Soc. 99, 4730.
- Wyn-Jones, E.; Gormally, J. (1983) - "Aggregation Processes in Solution". Elsevier Sci. Pub. Amsterdam.
- Yeagle, Ph. (1987) - "The Membrane of Cells". Academic Press, New York.
- Youvan, D. C.; Marss, B. L. (1987) - Invest.Cienc. 131, 34.
- Zana, R. (1987) - "Surfactant Solutions. New Methods of Investigation", Dekker, New York.
- Zarif, L. et al. (1989) - J.Am.Oil Chemists' Soc. 66, 1515.
- Zulauf, M; Eicke, H. F. (1979) - J.Phys.Chem. 83, 480.

**DISCURSO PRONUNCIADO POR EL
EXCMO. SR. D. JUAN MANUEL MARTINEZ MORENO**

*Académico Numerario de la Academia en
contestación al leído por el
ILMO. SR. D. CARLOS GOMEZ HERRERA
en el acto de su recepción como Académico
Numerario celebrado el 21 de Noviembre de 1989.*

Excmo. Sr. Presidente, Excmos e Ilmos. Sres. Académicos, Sras y Sres:

Entre mis mayores satisfacciones en tiempos recientes figuran la elección del Dr. Carlos Gómez Herrera para ocupar un sillón de esta Academia y mi designación para contestar, en nombre de la misma, a su discurso de ingreso.

Con el Dr. Gómez Herrera me unen relaciones de amistad y compañerismo que se remontan al final de los años 40, cuando vine a residir a esta ciudad como catedrático de Química Técnica de su Universidad; a estos lazos, así como a las magníficas dotes de D. Carlos como científico y a su infatigable laboriosidad, les debo el no haber llegado a interrumpir totalmente las tareas de investigación durante los años que permanecí en Madrid en el Ministerio de Educación y Ciencia presidido entonces por el Excmo Sr. D. Manuel Lora-Tamayo, gracias a lo cual pude reanudar sin graves problemas, a mi regreso a Sevilla, los trabajos sobre elaiotecnica y las restantes actividades investigadoras y docentes que siempre constituyeron mi auténtica vocación.

Por todo ello, la gratitud que me une al nuevo académico es muy grande y no es menor la alegría de pensar que nuestra colaboración puede ahora continuar en el seno de la institución que nos acoge a los dos; mas, aunque no debo ni quiero silenciar estos sentimientos, espero que no me impidan exponer con la debida objetividad las razones que motivaron su incorporación y que determinan que ésta suponga un importante enriquecimiento para la Academia de Ciencias.

Nace D. Carlos Gómez Herrera en Sevilla, el 26 de Septiembre de 1920 en el seno de una ilustre familia que cuenta con personalidades destacadas. Se licencia en Químicas en 1943 y permanece con el profesor D. Luis Bru en la cátedra de Física de la Universidad, obteniendo por oposición en 1947 la plaza de profesor adjunto de la misma, a la que renuncia en 1950 para integrarse, a dedicación completa, como investigador, en el Instituto de la Grasa y sus Derivados, que se había fundado, poco tiempo atrás, en nuestra ciudad.

Toda su vida ha estado totalmente dedicada a la docencia y a la investigación,

a través de la cuales ha prestado eminentes servicios a la industria y la sociedad, en general. Así, gracias en gran medida a su labor, se creó en Barcelona en la década de los 50 el COMITE ESPAÑOL DE LA DETERGENCIA, que llegaría a ostentar, diez años más tarde, la presidencia del correspondiente organismo internacional, en un época que no era, ciertamente, propicia a este tipo de distinciones. D. Carlos ocupó la presidencia de la Comisión de Métodos de Ensayo de este Comité Español, así como la secretaría de la Comisión Técnica "Agentes de superficie" del "Instituto Nacional de Racionalización y Normalización", (IRANOR). Desde 1977 es vocal del Consejo Rector de la "Asociación de Investigación de la Industria Española de Detergentes, Tensioactivos y Afines"(A. I. D.).

La actividad investigadora del Dr. Gómez Herrera no se ha limitado al campo de los agentes tensioactivos, en el que, incluyendo los aspectos reológicos, ha realizado 53 publicaciones; ya anteriormente, había contribuido, con 12 comunicaciones originales y su participación en un libro sobre el tema, al estudio del aderezo de las aceitunas verdes al estilo sevillano.

Y antes todavía, como fruto de su estancia con el Profesor Bru, fueron 17 los artículos publicados, a los que hay que unir, recientemente, otros 25 sobre "mezclas de aceite vegetales y líquidos orgánicos", en colaboración con los profesores D. Juan Pereda y D. Vicente Flores. En total, y sumando los trabajos sobre la extracción del aceite de oliva, en todos los cuales tuve el honor de colaborar, por lo que les dedicaré un brevísimo comentario, resultan ¡156 comunicaciones científicas de carácter primario! recogidas en prestigiosas revistas, nacionales e internacionales, de las correspondientes especialidades. A ellos hay que sumar 67 artículos de información y puesta al día y la participación en cuatro libros: el ya citado sobre el aderezo de aceitunas, con dos ediciones; "FUNDAMENTOS FISICOQUIMICO DE LA TECNICA OLEICOLA", editado por el C.S.I.C. en 1972; el MANUAL DE ELAIOTECNIA", publicado por la FAO en 1975, con versiones en español, francés e inglés, y "TENSIOACTIVOS Y DETERGENCIA" que imprimió la AID en 1986. Todos estos resultados han dado además lugar a la elaboración de 15 Tesis Doctorales, leídas en la Universidad de Sevilla. Por su labor y servicios destacados le han sido otorgadas la encomienda con placa de la Orden de Alfonso X el Sabio y la medalla del Comité de la Detergencia.

Con la modestia que le caracteriza, el Dr. Gómez Herrera solamente cita, y con mucha brevedad, en su discurso, por relacionarse con el tema de los sistemas análogos a biomembranas, cuatro puntos de su amplísima labor investigadora; puntos que ni siquiera son, al menos en mi opinión, los de mayor relevancia. Su idea de aplicar a las gotas de aceite de oliva las técnicas utilizadas por diversos autores para el estudio de las de la grasa de la leche, cuya importancia económica a nivel mundial justificaba el empleo de importantes recursos de investigación, fue trascendental para la elaiotecnica; como diría en el Congreso de Tánger de 1958 el eminente especialista portugués Prof. Regalo Correa, ha permitido "tomar las cosas desde su principio": seguir la historia del aceite de oliva desde que aparece, en forma de gotículas, en las aceitunas, hasta que llega a las mesas en los platos con él cocinados.

Entre las muchas técnicas puestas a punto por D. Carlos, las que reproducen en el laboratorio, sobre pequeñas muestras y con medios muy simples, las presiones relativamente elevadas que se alcanzan con las prensas hidráulicas de las almazaras, han hecho posible multiplicar los experimentos y llegar a elaborar modelos físicomatemáticos de las operaciones oleícolas más diversas. Esta rigurosa interpretación ha contribuido sin duda, poderosamente, a la gran evolución experimentada por la extracción del aceite de oliva que, tras un estancamiento que se remota, casi, a la época romana, ha pasado en pocos años, de ser una industria artesanal, a contar con instalaciones continuas y automáticas, basadas en principios muy distintos de los tradicionales. Y tal vez no se hayan alcanzado todavía todas las consecuencias que se hacían previsibles a partir de tales estudios. Hace pocos meses, en el Congreso conmemorativo del 2º Centenario de Chevreul, en Angers, tuve la satisfacción de escuchar de boca de jóvenes científicos italianos algunas de los nuevos desarrollos basados, reconocidamente, en aquellos trabajos.

Cita el Dr. Gómez Herrera al comienzo de su discurso, como paradigma a emular por nuestra joven Academia, a la gigantesca figura de San Isidoro, arzobispo de Sevilla; una personalidad ciertamente singular y estimulante, que se sitúa casi exactamente a la mitad de los 22 siglos que transcurren desde Platón, en el siglo V antes de Jesucristo, a Descartes en el XVII.

Nace S. Isidoro en el 560, en la España visigoda, reinando Atanagildo, y muere en el 636, el mismo año que el rey Sisenando, tres cuartos de siglo antes de que se produzca la invasión musulmana. Durante su vida reinan nada menos que once monarcas(*) y tiene lugar, con Recaredo I, el tránsito al cristianismo. Con este motivo se celebraron varios concilios, de los que nuestro arzobispo presidió el 2º de Sevilla y el 4º de Toledo.

La alta edad Media es el período más oscuro de la Historia de la Ciencia. Desde el siglo VI antes de Jesucristo, los presocráticos, primero, y la escuela de Atenas después, habían dado a Grecia la hegemonía indiscutible del saber, que se mantendría durante todo el Imperio Romano de Occidente, a través principalmente de Alejandría, con su famoso Museo o Biblioteca. Figuras tan eminentes como las de Euclides, Galeno y Ptolomeo (el astrónomo) pertenecen a este período; pero tras el segundo incendio del Museo, ya en el siglo II de nuestra era, resulta su decadencia imparable. En el año 529, 31 años antes de que naciera el arzobispo sevillano, el emperador Justiniano cerró la Academia que había fundado Platón, en Atenas, 10 siglos antes, y que todavía hoy bate el "record" de longevidad de cualquier institución científica, y lo que fuera Imperio de Occidente estaba enteramente en manos de pueblos incultos. Una parte importante de los saberes griegos iba a ser preservada por los árabes, que tendrían durante ocho siglos su

(*) Fueron Atanagildo, Liuwa I, Leovigildo, Recaredo I, Liuwa II, Witerico, Gundemaro, Sisebuto, Recaredo II, Suintila y Sisenando. No se debe incluir a S. Hermenegildo, hermano de Recaredo I, que si gobernó en Sevilla fue por encargo de su padre, Leovigildo, contra el que más tarde se sublevó y mantuvo, precisamente por motivos religiosos, una cruenta guerra que arruinó a la ciudad.

contacto más importante con los cristianos precisamente en España, ya que la reconquista no pudo ser todo guerra; pero esa amplísima "interfase" todavía no existía en tiempos de S. Isidoro.

Estas consideraciones ponen de manifiesto la trascendencia y el brillo incomparable de la obra del Santo sevillano, que convirtió a esta ciudad en centro intelectual del mundo cristiano en aquellos siglos oscuros. "LAS ETIMOLOGIAS" o "LOS ORIGENES", que terminó de escribir poco antes de su muerte, es una gran obra enciclopédica en 20 volúmenes (*), con 488 capítulos que reúnen, ordenan y sistematizan todo el saber de su tiempo, procedente de no menos de 160 autores clásicos, con una concisión y un orden admirables. Muchas ideas y escritos de la antigüedad sólo se han llegado a conocer a través de ella, y fue tan apreciada en la Edad Media que, después de la Biblia, no hay obra que se copiase más veces en los conventos de toda Europa, custodios entonces, casi únicos, de la cultura. En ella se basaron, en gran parte, la obra de Rabano Mauro "De origine rerum" (escrita en el siglo IX, e impresa en Venecia en 1473) y la que Vicente de Beauvais presentó a San Luis Rey de Francia hacia el 1260 con el título de "Biblioteca Mundi", ambas de tipo enciclopédico. Todavía en el Renacimiento se estimaba tanto LAS ETIMOLOGIAS que, desde 1470 a 1529 se hicieron de la obra 10 reimpressiones. En realidad, una síntesis tan ambiciosa del conocimiento no se volvería a intentar en el mundo occidental hasta la obra de Alstead en Inglaterra en 1630, en la que aparece ya el título "Encyclopaedia", de la que derivaría más tarde (1728) la "Cyclopaedia" de Chambers, cuya traducción al francés por el editor Le Breton fue el origen de la famosa "Encyclopédie" de Diderot y D'Alambert, acabada de imprimir, tras muchas dificultades, en 1772, y considerada hoy uno de los preludios de la Revolución Francesa, que cumple ahora su IIº centenario.

Como reconoce D. Carlos Gómez Herrera al principio de su disertación, la obra de la Escuela Sevillana de San Isidoro es irrepetible en nuestros días "incluso con una pequeña parte de cualquier disciplina científica"; sin embargo, eso de "recoger, ordenar y transmitir" es el propósito principal que han perseguido siempre, en la nuestra y en otras culturas, las obras de tipo enciclopédico, algunas ya citadas, y el mismo propósito ha inspirado desde su creación a las Universidades, con mayor éxito en unas que en otras.

El saber acumulado en el mundo actual es de tal magnitud que no lo puede abarcar, no ya una persona sola, sino ni siquiera una gigantesca biblioteca, como la famosa de Alejandría antes citada, lo que constituye un obstáculo insalvable para el filósofo, y para cualquier persona que quiera obrar con plena responsabilidad de sus actos en un terreno determinado, susceptible de condicionar el futuro de los

(*) La ordenación y nombres de los volúmenes de "LAS ETIMOLOGIAS" se deben a San Braulio, obispo de Zaragoza. Son: I -Gramática y métrica. II-Retórica. III -Dialéctica. IV -Medicina y bibliotecas. Vº -Cronología y leyes. VI -Libros y oficios eclesiásticos. VII -Dios y la jerarquías del Cielo y de la Tierra. VIII -La Iglesia y las herejías. IX -Las lenguas, los pueblos, los reinos y los títulos oficiales. X -Etimologías de las palabras. XI -El hombre. XII -Animales y pájaros. XIII -El mundo y sus partes. XIV -Geografía física. XV -Caminos y edificios públicos. XVI -Piedras y metales. XVII -Agricultura. XVIII -Terminología de la guerra, de la jurisprudencia y los espectáculos públicos. XIX -Navegación, edificación e indumentaria. XX -Instrumentos de casa, del campo y de los diversos oficios.

demás. De ahí la importancia actual de la Informática.

No es que esta ciencia, casi recién nacida, pueda resolver entera y satisfactoriamente los problemas citados; pero sí es capaz, ya en su estado actual, de aliviar las dificultades que plantea la proliferación de los conocimientos humanos. La reproducción de los escritos, ya no está como en tiempos de San Isidoro en manos de los copistas, monjes en su mayoría, que consumían su vida y su vista en este oficio, ni su traslado a largas distancia ha de hacerse a lomos de caballerías. Hoy puede copiarse en Madrid, en pocos segundos, un escrito original desde una biblioteca de Melbourne; y el almacenamiento de la información se logra en un espacio cada vez más reducidos.

Uno de los servicios que nuestra Academia puede prestar a la ciudad que la acoge, y que está en camino de convertirse en realidad si se recibe la ayuda necesaria, tanto en el terreno material como en el intelectual, es la creación de una gran biblioteca científica, dotada con los medios más modernos de trabajo, que permita a los centros de enseñanza y de investigación de esta zona disponer de la información necesaria para su trabajo y que sea capaz de facilitarles con agilidad el acceso a otros fondos bibliográficos, distintos de los suyos propios.

El Presidente de la Academia, Prof. González García, asistido por otros numerarios, ha iniciado ya, con muy buena acogida, las gestiones y trabajos que pueden conducir a tan importante realización, en cuyo logro contamos, desde ahora, con la ayuda destacadísima que, sin duda, podrá prestar tanto en esta como en otras muchas misiones el nuevo académico D. Carlos Gómez Herrera. Sea bienvenido a nuestra corporación, que espera mucho de él.

He dicho.