



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Investidura como Doctor "Honoris
Causa" por la Universitat de València a
Kurt Wüthrich

Laudatio

Valencia, 14 junio de 2004

Laudatio al professor Kurt Wüthrich

Bernardo Celda

Paranimf de la Universitat de València, 14 de juny de 2004

Excel lentíssim i magnífic Senyor Rector,
Excel lentíssimes i il lustríssimes autoritats,
Benvolguts col legues,
Senyores i senyors,

Aquesta ocasió constitueix una oportunitat única i un gran honor per a mi com a membre del Claustre d'aquesta Universitat, primerament per la responsabilitat de presentar davant del meus col legues de la Universitat de València un científic del nivell i de la qualitat d'un premi Nobel, amb una enorme quantitat de reconeixements acumulats i amb el prestigi adquirit al llarg de tota una vida dedicada a l'estudi, a la investigació, a la docència i a la superació de reptes científics; en segon lloc, des del punt de vista personal, perquè fer la laudatio en aquest paranimf cinc vegades centenari és un punt culminant després de quaranta-vuit anys de relació amb aquesta Universitat, que va començar els primer anys de la meua vida, corrent al voltant del Claustre, quan acompanyava al treball la meua mare, Maruja Muñoz.

M'agradaria començar aquesta laudatio dirigint unes paraules en anglés al professor Wüthrich per agrair-li, en primer lloc, la seua immediata acceptació de la distinció de doctor honoris causa de la Universitat de València

i després, en el pla personal, per permetre'm treballar, ara fa divuit anys, en el seu grup de recerca, el més important del món pel que fa a les aplicacions de la ressonància magnètica nuclear a biopolímers, per la qual cosa vaig ser el seu primer postdoctoral espanyol, malgrat que la meua formació doctoral va ser totalment diferent.

Dear Prof. Wüthrich, let me, first, say a few words to thank you your acceptance to become a member of the Senate of the University of Valencia.

Your relationship with this institution started in 1985, when I became a postdoct in your lab. It continued, directly, either through scientific publications and another postdoc position, or, indirectly, through the expansion of NMR applications in our University, until today with this Doctor Honoris Causa ceremony.

Personally, I also would like to thank you my stay in your lab, because it implied a radical change of the polymer research in our University into a new area such as NMR structure of biopolymers. Throughout this year this change has given an important step with the coordination by the University of Valencia of an European Project within the VI FP, in which the NMR has a major role through three of its general applications: NMR Imaging, in vivo NMR spectroscopy and High Resolution NMR at Magic Angle Spinning. At least but not last, I would like to thank you for your personal treatment to me and my family during my stay at Zürich.

Aún cuando desde el Departamento de Química Física, de donde partió la solicitud de la distinción Doctor Honoris Causa para el Prof. Wüthrich, se

remitió un extenso y detallado *currículum vitae* para el conocimiento e información de la Comisión de Doctorado y de la Junta de Gobierno, este no resulta suficiente para comprender en toda su extensión el conjunto de las aportaciones directas e indirectas del Prof. Wüthrich a la Ciencia y a su desarrollo en su globalidad y en particular para aquellos campos típicos y genuinos del pasado siglo XX: Genética, Biología Estructural, Biofísica, Farmacología; y de futuro esperanzador en los comienzos del XXI: Genómica, Proteómica y Biomedicina. Por lo tanto, parece conveniente realizar un resumen de su trayectoria histórica científica, haciendo especial hincapié en aquellas aportaciones singulares que implicaron la superación de un desafío, a veces en el sentido “romántico” estricto de la palabra, en consonancia con un carácter competitivo y tenaz. Que por otro lado, es un reflejo de su faceta personal como deportista, federado en activo en fútbol hasta los 50 años y experimentado esquiador, como buen suizo, con título de monitor.

Contribuciones a la Ciencia (Biología Estructural)

Sin duda el Profesor Kurt Wüthrich ocupa ya un lugar destacado en la Ciencia en general alcanzado por la concesión del Premio Nóbel de Química en 2002. La justificación de la Real Academia Sueca indica que dicha concesión es debida a la contribución del Prof Kurt Wüthrich al: “*desarrollo de la Resonancia Magnética Nuclear para la determinación de la estructura tridimensional de macromoléculas biológicas en disolución*”. En esta frase se condensa la aportación fundamental del Prof. Wüthrich al avance en la comprensión de la estructura en disolución de las macromoléculas fundamentales de la vida, las proteínas y ADN y ARN, parte sustancial de la

Biología Estructural. Sin embargo, tampoco resulta suficiente para comprender el conjunto de contribuciones a un número significativo de campos de la Ciencia de importancia crucial durante la última mitad del siglo XX y de prometedor futuro en los albores de este milenio. La Biología Estructural implica una visión de la bioquímica de los organismos basada en la localización espacial de los átomos en las biomacromoléculas y su correlación con su función. La búsqueda de la comprensión detallada de la dualidad **estructura**↔**función** ha sido desde los años 40 del pasado siglo una de las metas más preciadas en Biología, Bioquímica y Biofísica por sus aplicaciones tanto básicas, como por ejemplo en Genética: comprensión de las interacciones proteína/ADN en los procesos de división celular: o aplicadas, en Farmacología: diseño de nuevos fármacos a través del conocimiento detallado de sus dianas, proteínas. En la actualidad dicho binomio se ha extendido a estructura/dinámica molecular, por el papel que juegan las partes flexibles en el reconocimiento, en otras palabras el lenguaje químico entre moléculas biológicas. Aquí desearía recordar el crucial papel que la cristalografía de rayos-X jugó en la determinación de la configuración espacial del ADN, cuyo descubrimiento hace “apenas” 50 años supuso una revolución básica en la Ciencia y tecnológica de la que hoy en día estamos comenzando a recoger sus frutos. Sin embargo, el desarrollo de las herramientas para la caracterización de la conformación espacial de biopolímeros en disolución, en condiciones fisiológicas próximas a la situación *in vivo*, supuso un desafío hasta el comienzo de la década de los 80. La técnica de rayos-X de monocristales estaba bien establecida y considerada como el único método estructural de referencia en macromoléculas biológicas. En cambio la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), y

específicamente el Prof. Wüthrich, ha tenido que luchar “a brazo partido” por demostrar su capacidad para determinar la disposición espacial de los átomos en proteínas y fragmentos de ADN y ARN en sistemas próximos a las condiciones naturales, como pH, temperatura y fuerza iónica. El grupo del Prof. Wüthrich no sólo desarrolló, en una fructífera colaboración con otro Premio Nóbel de Química (1991) suizo el Prof. Ernst, las bases de la determinación de la estructura tridimensional de biopolímeros mediante RMN multidimensional, sino que han debido librar la “batalla” científica, en particular el Prof. Wüthrich, como personalmente he comprobado en multitud de reuniones científicas, por defender las posibilidades estructurales de la Resonancia Magnética Nuclear a un nivel similar a la cristalografía de rayos-X.

Obviamente, la base del desarrollo de la metodología para la determinación estructural de biopolímeros es consecuencia directa de la dedicación completa del Prof. Wüthrich desde 1962 hasta finales de los 70 a la técnica de “espectroscopía de resonancia magnética” en su aplicación a sistemas de interés biológico. Esta andadura comenzó con el estudio de la relación estructura \leftrightarrow función mediante RMN de la hemoglobina y otras proteínas con grupos hemo. Desde su incorporación a la Universidad Politécnica de Zürich (ETH) en 1969 hasta 1975 el grupo del Prof. Wüthrich sienta las bases de la aplicación de la RMN para la determinación de la estructura de proteínas. Un descubrimiento importante y singular de la RMN a alta resolución consistió en la demostración de la existencia de movilidad de los anillos de aminoácidos aromáticos, aún en las profundidades hidrofóbicas y compactas de un pequeña proteína, el Inhibidor Básico de Tripsina de Páncreas Bovina “BPTI”, durante mucho tiempo ligado al laboratorio de Zürich. Asimismo, en

un estudio simultáneo y sistemático de péptidos y proteínas pequeñas constataron la adecuada separación de las señales de RMN, en particular las de los grupos amida que pueden ser consideradas la “huella dactilar” de las proteínas. Estos hallazgos quedaron plasmados en su primer libro en 1975: “*NMR in Biological Research: Peptides and Proteins*”. La claridad y profundidad en la detallada y pionera exposición de las bases y aplicaciones de la RMN al estudio estructural de péptidos y proteínas convirtieron a dicha monografía en un clásico y referente de la RMN en biopolímeros, demostrando asimismo la enorme capacidad docente del Prof. Wüthrich. No obstante, los aparentes éxitos de la espectroscopía monodimensional de RMN demostraron que dicha metodología no era suficiente para la determinación *de novo* de la estructura tridimensional de biopolímeros y que había que encontrar nuevas vías de trabajo. Es decir, se abrían las puertas a un nuevo reto. Aquí es donde juega un papel crítico la colaboración con el grupo del Prof. Ernst mediante el desarrollo conjunto de las aplicaciones de la RMN bidimensional a macromoléculas biológicas. En 1977 se obtiene el primer espectro de dos dimensiones de RMN en el laboratorio del Prof. Wüthrich y a finales de 1980 se describen los cuatro experimentos básicos de la RMN de dos dimensiones, cuya aplicabilidad corría paralela a la divertida búsqueda de acrónimos, como por ejemplo COSY, SECSY, FOCYSY y NOESY. El primero y el último, así como variantes de los otros dos siguen vigentes casi 25 años después. La aplicabilidad de esta metodología ha trascendido a la Biología Estructural y es de uso habitual en el estudio conformacional en áreas de Química como Productos Naturales, Síntesis Orgánica, Compuestos Organometálicos y Química Supramolecular, entre otras. En 1982 se culminó en el laboratorio de Prof. Wüthrich el marco básico y general para la determinación de la estructura de biopolímeros mediante RMN. En esta

metodología se incluye otra de las grandes aportaciones del Prof. Wüthrich y su grupo: los programas de cálculo y visualización de biomacromoléculas; lo que se podría considerar el germen de la Bioinformática, campo de investigación de gran auge en la actualidad. Con todas estas herramientas únicas en sus manos, lograron determinar en 1984 por primera vez la conformación espacial a nivel atómico de una pequeña proteína globular de 57 aminoácidos. No obstante, como la estructura tridimensional de dicha proteína ya era conocida por rayos-X se puso en duda la capacidad real de la RMN para la determinación estructural de biopolímeros. De nuevo, surgió el carácter competitivo y el Prof. Wüthrich retó al Prof. Robert Huber, Premio Nóbel de Química de 1988. El desafío consistió en la determinación en paralelo mediante RMN y rayos-X de una proteína de estructura desconocida, Tendamistat, enviando simultáneamente una muestra a cada laboratorio. Ambas técnicas, RMN y rayos-X, obtuvieron en 1986 conformaciones tridimensionales casi idénticas y prácticamente al mismo tiempo. Sin embargo, la RMN en 1985 ya había descrito de manera precisa la estructura secundaria de la proteína y posteriormente demostró su capacidad mediante la ayuda al perfeccionamiento de los datos de rayos-X. El resultado de estos avances en las aplicaciones estructurales de la RMN en biología se recogió en su segundo “best-seller” en 1986: *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, en donde de nuevo el Prof. Wüthrich demuestra su capacidad docente y divulgativa. Desde ese momento, y una vez ganado el desafío, la RMN pasó, aunque con reticencias, a ser considerada una técnica estructural del mismo nivel que rayos-X. Además de la contribución a la expansión de la Biología Estructural, por la posibilidad de estudiar biopolímeros que no cristalizan, límite natural de rayos-X, la RMN abrió las puertas a nuevas líneas de investigación. Así por ejemplo, en el diseño de fármacos se ha invertido la

metodología, de lanzar miles de proyectiles moleculares hasta encontrar el más eficaz, aquel que hiciera diana en la proteína implicada en el proceso patológico, a describir la diana de manera precisa y a nivel atómico lo que posibilita el diseño dirigido del fármaco. Esta no es la única contribución a la Farmacología que la metodología desarrollada por el Prof. Wüthrich ha realizado. De hecho, sirvió para la determinación de la estructura del primer complejo entre un fármaco la ciclosporina A y una proteína, ciclofelina A de extremo interés en el campo de la inmunología. De esta manera la RMN entraba de lleno en el mundo del reconocimiento molecular, es decir descifrando el lenguaje atómico que se pone en juego entre las moléculas que componen los seres vivos y que influyen en su organización y funcionamiento. El agua, responsable directo de la vida tal y como la conocemos, estaba implícita en la metodología de RMN inicialmente desarrollada por el Prof. Wüthrich, pero no podía ser estudiada de manera directa en biomoléculas aisladas así como en sus complejos. De nuevo en 1990 el laboratorio de Zürich describió, a través del análisis detallado del complejo entre una proteína (*Antennapedia*) y el fragmento de ADN “homebox”, la estructuración del agua en la interfase de ambas biomoléculas. Asimismo, se ponía de manifiesto de manera clara la importancia crucial de la dinámica del agua y las posibles implicaciones entrópicas en la estabilización de dicho complejo proteína/ADN. Se incorporaba el estudio de la hidratación en disolución y sus efectos estructurales dentro del campo de aplicaciones de la RMN de enorme transcendencia a nivel fundamental biofísico. El interés del complejo proteína/ADN mencionado no sólo se centraba en la parte básica de RMN, sino que la descripción detallada de todos los tipos de interacción, desde puentes de hidrógeno hasta van der Waals pasando por puentes salinos, suponían un información atómica única

sobre el proceso de la división celular en sus primeras fases, con la consiguiente aportación a la Genética. El nivel de desafíos no ha disminuido durante la última década, todo lo contrario. Así en abril de 1996 describen por primera vez la estructura de parte de la proteína de prión de ratón, apenas diez días después de la crisis de las “vacas locas”. En apenas un año después, obtienen la estructura completa de la proteína prión intacta comprobando la enorme flexibilidad de una de las partes terminales de la misma y demostrando la capacidad de la RMN de abordar también el estudio de regiones no estructuradas, habitualmente vetadas a rayos-X. Esta característica diferencial de la RMN para el estudio de biopolímeros no completamente estructurados hacen de ella una herramienta competitiva en una de las campos de investigación postgenómicos: la Genómica Estructural, en los que el Prof. Wüthrich vuelve a ser un líder. Si impactante a nivel social fue el trabajo con las proteínas de prión, la introducción de la espectroscopía de relajación transversal optimizada (TROSY) supuso en 1997 una expansión en los límites de uso de la RMN. Uno de los defectos imputables a la RMN hasta 1997 fue el límite de tamaño de las biomacromoléculas, hasta aproximadamente unos 300 aminoácidos. El desarrollo de la técnica TROSY por parte del Prof. Wüthrich y su grupo han abierto las puertas de la RMN a horizontes de tamaño molecular hasta 700 aminoácidos. Asimismo, esta nueva metodología ha permitido abordar estudio estructurales en una de las áreas mas inaccesibles tanto a RMN como a rayos-X: las proteínas de membrana. Estas proteínas suponen casi un 30% del genoma de los organismos y además juegan un papel crítico en los mecanismos celulares. De nuevo, el laboratorio del Prof. Wüthrich ha sido capaz de determinar en el 2003 la estructura de una proteína de membrana incluida en micelas y además simultáneamente las interacciones y las modificaciones conformacionales de

los lípidos que constituyen la membrana modelo. Esta nueva contribución supone ahora un reto para la cristalografía de rayos-X.

Como se ha podido comprobar a través de este rápido tránsito por la historia científica del Prof. Wüthrich sus aportaciones no han quedado limitadas al campo de la RMN sino que se han beneficiado áreas como: Genética, Biofísica, Biología Estructural, Genómica Estructural, Biomedicina, Farmacología, Bioinformática, Química de Productos Naturales, Síntesis Orgánica, Química Supramolecular, entre otras.

Aportaciones a la Divulgación Científica y compromiso con la libertad científica

La capacidad de difusión científica del Prof. Wüthrich no sólo queda plasmada por los casi 700 artículos científicos, muchos de ellos de carácter divulgativo, sino también por los dos magníficos libros de 1975 y 1986 ya comentados, pioneros en la descripción detallada, precisa y a la vez didáctica de una metodología tan compleja como la Resonancia Magnética Nuclear y su aplicación a biomacromoléculas. Asimismo, su capacidad docente se ha extendido más allá de su puesto como profesor en la Universidad Politécnica, de Zürich siendo casi de manera continua profesor visitante en numerosas Universidades de Estados Unidos de América, Inglaterra y Japón. Su compromiso con la divulgación científica también queda patente por su pertenencia a 20 comités editoriales y por su compromiso como editor jefe de al menos 3 revistas de elevado índice de impacto. A su vez, su aportación a la difusión de la Ciencia se ha concretado en su participación en innumerables congresos y reuniones científicas en donde su magisterio ha quedado siempre patente de manera directa y clara. Este compromiso con la divulgación

científica también se ha extendido a su pertenencia a importantes asociaciones científicas como por ejemplo Unión Internacional de Biofísica Pura y Aplicada (IUPAB), Consejo Internacional de Uniones Científicas (ICSU) y de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). En todas ellas ocupando diversos cargos de importancia incluyendo la presidencia de la IUPAC. Aquí me gustaría destacar que esa presencia directa en asociaciones científicas de alto nivel han permitido al Prof. Wüthrich colaborar activamente, no sólo en la divulgación científica sino en el trabajo activo por defender la libertad de la Ciencia, especialmente la libertad de circulación de científicos a través de su pertenencia durante 8 años, desde el 82 al 90, al Comité para la Libre Circulación de Científicos del ICSU. Este carácter divulgativo se amplió con la organización de escuelas de verano de los programas de la IUPAB y ICSU para países en vías de desarrollo de África, Lejano Este y América Latina. También participó en las negociaciones para definir los términos de la adhesión de las sociedades de Biofísica de China y Taipei como secretario de la IUPAB.

Vinculación con la Universitat de Valencia

La relación del Prof. Kurt Wüthrich con la Universitat de Valencia se remonta al año 1985 cuando acepta de manera inmediata en su laboratorio como postdoctoral a un profesor ayudante recién acabada la tesis. Quisiera recordar que son las fechas cumbres del laboratorio del Prof. Wüthrich, en donde, como se ha comentado, se estaba desarrollando y poniendo a punto la técnica de RMN con la que posteriormente fue galardonado con el Premio Nóbel. Este hecho, también supuso un reto para el grupo de Zürich, hay que medirlo con la perspectiva del tiempo, en esa época en España sólo existía un

grupo localizado en Madrid con experiencia en las aplicaciones de la RMN al estudio estructural de biopolímeros. De hecho, el primer postdoctoral español en el laboratorio líder de RMN en Biología Estructural fue de la Universitat de Valencia. Esta relación del Prof. Wüthrich con nuestra Universitat se extendió posteriormente a través de las publicaciones mediante trabajos de investigación y comunicaciones a congresos. Asimismo, el Prof. Wüthrich visitó el Departamento de Química Física en el año 1987 en donde impartió una magnífica conferencia. Esta relación directa se ha mantenido con la presencia de otro postdoctoral en el laboratorio de Zürich en 2001-02.

Finalmente la relación del Prof. Wüthrich con la Universitat de Valencia se ha manifestado también de forma indirecta a través de las tesis de licenciatura y de doctorado realizadas en el campo de RMN de biomacromoléculas, 12 en total, lo que ha permitido la formación de un grupo de investigadores jóvenes importante. También la vinculación se puede considerar a través de las distintas publicaciones científicas y participaciones a congresos dentro de las áreas de Biofísica, Biología Estructural, RMN, Genómica Estructural y Bioinformática. Y finalmente a través de los proyectos de investigación que han dotado a la Universitat de Valencia de infraestructuras de RMN modernas y algunos casos singulares dentro del estado español. Aquí quisiera indicar que una de las últimas aportaciones de la RMN en sus facetas de imagen y molecular es la coordinación por parte de la Universitat de Valencia de un proyecto integrado del VI FP dentro del área “Combatiendo Cáncer”, siendo el único proyecto del VI FP en su primera convocatoria coordinado por una Universidad española.

Per tant, i considerant tot el que he exposat, senyor Rector, senyores i senyors doctors, us demane respectuosament que incorporem al nostre

Claustre el professor Kurt Wüthrich amb tots el honors, per la seua extraordinària dedicació durant el últims quaranta-dos anys a la ciència i a l'ajuda als altres.