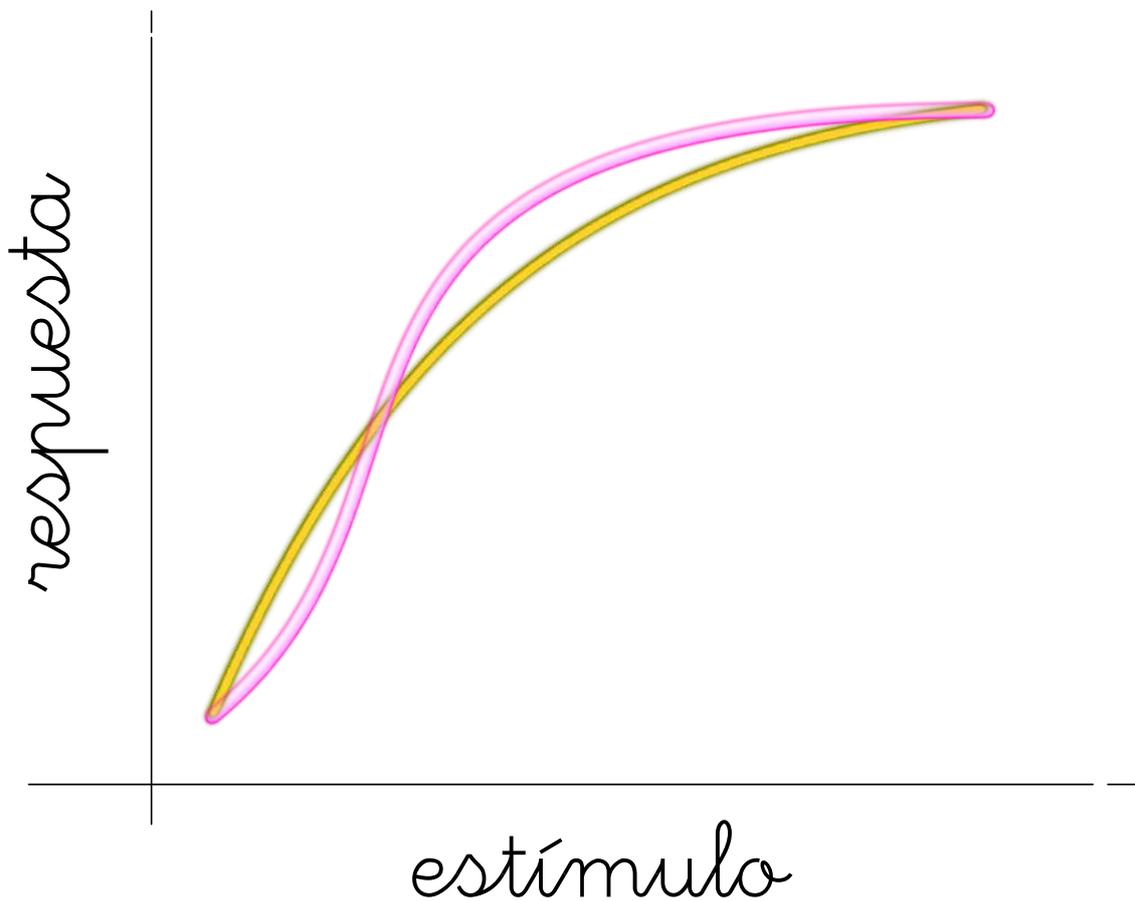


Encuentros en la **b**iología



Vida y obra
Daniel E. Koshland Jr.

Aterosclerosis:
Origen y desarrollo

Mejora genética de especies
forestales

Vol IX | No 161
INVIERNO | 2016 - 2017

ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA
Revista de divulgación científica
Indexada en *Dialnet*

Periodicidad:
4 números ordinarios (trimestrales) y al menos
1 número extraordinario monográfico al año

Entidad editora:
Universidad de Málaga
EDITADA SIN FINANCIACIÓN INSTITUCIONAL, PÚBLICA
NI PRIVADA

Correspondencia a:
José M^a Blanco
Departamento de Ecología
Facultad de Ciencias
Universidad de Málaga
29071 - Málaga
encuentrosenlabiologia@uma.es

Depósito legal: MA-1.133/94
ISSN (versión electrónica): 2254-0296
ISSN (versión impresa): 1134-8496

EQUIPO EDITORIAL

COEDITORES

- Héctor Valverde Pareja
hvalverde@uma.es
Biología evolutiva
molecular
*Gestión de
infraestructuras,
editoriales,
maquetación.*
- José M^a Blanco Martín
jmblanco@uma.es
Ecología
*Coordinación general,
editoriales, la imagen
comentada,
maquetación.*

COMITÉ EDITORIAL EJECUTIVO

- Ana Grande
agrande@uma.es
Genética-virología,
Patogénesis virales.
Jóvenes científicos.
- Antonio Diéguez
dieguez@uma.es
Filosofía de la ciencia
A debate, reseñaciones.
- Carmen González
carmen.glez@uma.es
Información y
documentación
Calidad y difusión.
- Enrique Moreno Ostos
quique@uma.es
Ecología y limnología
Encontronazos.
- Enrique Viguera
eviguera@uma.es
Genética y genómica
Eventos especiales.
- Francisco José Villena
francis.villena@icloud.com
Jóvenes científicos.

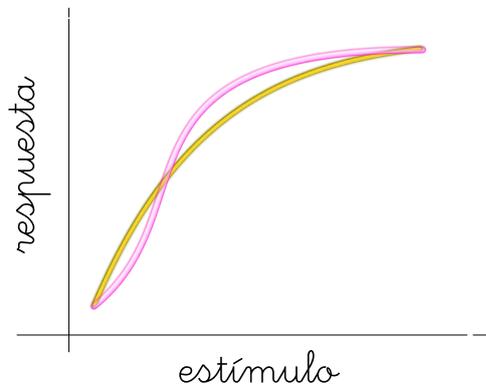
- José Carlos Dávila
davila@uma.es
Biología celular y
neurobiología
¿Cómo funciona?
- José M^a Pérez Pomares
jmperezp@uma.es
Biología del desarrollo y
cardiovascular
Entrevistas.
- Juan A. García Ranea
ranea@uma.es
Bioinformática y
biología de sistemas
Modelos en biología.
- Juan A. Pérez Claros
johnny@uma.es
Paleontología
*Encuentros con las
novedades.*
- Juan Carlos Aledo
caledo@uma.es
Bioquímica y biología
molecular
*Energética de procesos
biológicos, vida y obra.*
- Juan Carlos Codina
jccodina@uma.es
Microbiología,
educación secundaria
Ciencias en el bachillerato.
- Luis Rodríguez Caso
caso@eelm.csic.es
Técnicas de laboratorio
Calidad y difusión.
- Miguel Á. Medina
Torres
medina@uma.es
Biología molecular y de
sistemas, biofísica y
bioquímica
Monitor.
- M. Gonzalo Claros
claros@uma.es

- Bioquímica, biología
molecular y
bioinformática.
Escribir bien
- Ramón Muñoz-Chápuli
chapuli@uma.es
Biología del desarrollo y
cardiovascular
*Coordinación de la
edición electrónica,
foros de la ciencia.*
- Raúl Montañez
Martínez
raulmm@gmail.com
Biología sintética y de
sistemas
Coordinación de diseño.

COMITÉ EDITORIAL ASOCIADO

- Alberto Martínez
almarvi@wanadoo.es
Educación ambiental y
para el empleo.
- Alejandro Pérez García
aperez@uma.es
Microbiología,
interacción
planta-patógeno.
- Alicia Rivera
arivera@uma.es
Neurobiología y
enfermedades
neurodegenerativas.
- Beatriz Martínez
Poveda
bmpoveda@uma.es
Biología molecular del
cáncer y enfermedades
cardiovasculares.
- Félix López Figueroa
felix_lopez@uma.es
Ecología y fotobiología,
cambio climático.
- Francisco Cánovas
canovas@uma.es
- Fisiología molecular
vegetal, bioquímica y
biología molecular.
- Jesús Olivero
jesusolivero@uma.es
Zoogeografía y
biodiversidad animal.
- Juan Antonio Guadix
Domínguez
jaguadix@uma.es
Desarrollo embrionario,
diferenciación celular y
biología de células
madre.
- Margarita Pérez Martín
marper@uma.es
Fisiología animal,
neurogénesis.
- M^a del Carmen Alonso
mdalonso@uma.es
Microbiología de aguas,
patología vírica de
peces.
- M^a Jesús García
Sánchez
mjgs@uma.es
Fisiología vegetal,
nutrición mineral.
- María Jesús Perlés
mjperles@uma.es
Geomorfología, riesgos
medioambientales.
- Raquel Carmona
rcarmona@uma.es
Ecofisiología,
biorremediación.
- Reinald Pamplona
reinald.pamplona@mex.udl.cat
Fisiología, medicina
experimental.
- Salvador Guirado
guirado@uma.es
Biología celular,
neurobiología.

La portada



Respuestas de una enzima michaeliana y otra cooperativa al mismo rango de estímulo. La combinación de estas cinéticas permite afinar hasta extremos ultrasensibles la coordinación metabólica. Lo descubrió Daniel Koshland y un amigo.

Página 196

Índice

Editorial	183
La imagen comentada	184
Evolución de ácidos nucleicos <i>in vitro</i>	185
Aterosclerosis	187
Mejora genética de especies forestales	192
Escribir bien no cuesta trabajo	195
Vida y Obra. Daniel E. Koshland Jr.	196

Editorial

El cariño y el tiempo de calidad

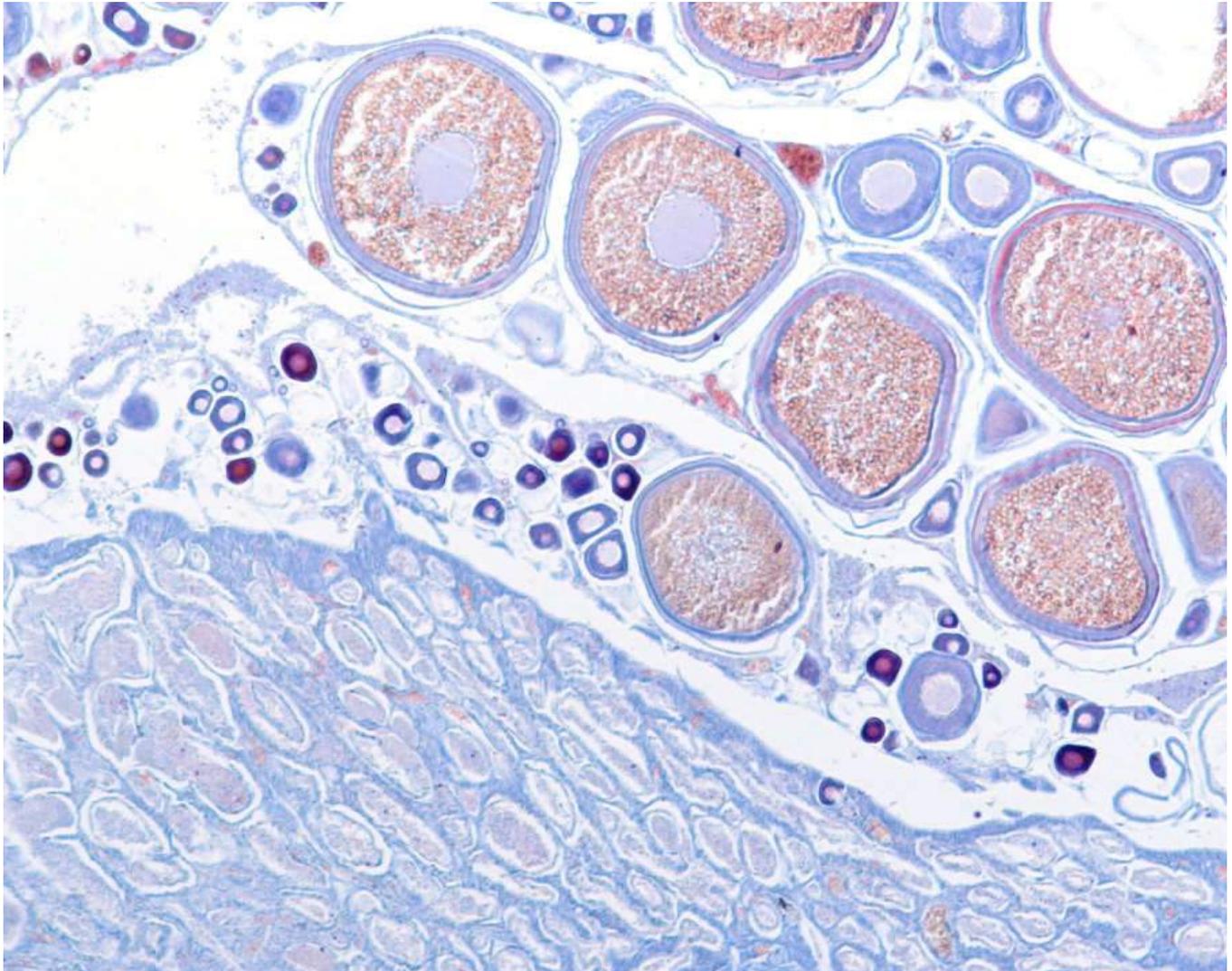
Más subyugada que a caballo por incómodos e indefinidos caminos circula la *academia*, espoleada por tiránicas unidades de medida, rumbo a quién-sabe-dónde. Un frugal picoteo a base de tiempo y citas, créditos europeos e índices bibliotecarios, constituye el menú actual en nuestras queridas universidades, con empresas de mecenas y alumnos de clientes. Con este plantel, en vez de profesores necesitaremos mozos de barra para servir con fruición *píldoras de conocimiento* diseñadas específicamente para tragaderas tan agradecidas como indolentes. ¡Más madera! ¡Quememos el tren para ir

más rápido! ¡Echemos las facultades de letras también a la barbacoa! ¡Más producción, más rápido, más fácil, más...!

¿Dónde ha quedado el cariño y el tiempo de calidad? De nada sirve tal velocidad si nos dejamos las ideas por el camino. Publicar y aprobar a toda costa está favoreciendo la aparición de auténticos oportunistas en forma de editoriales e, incluso, universidades.

Siéntase culpable y dedique un rato a *Encuentros en la biología*. Este número tiene algunas joyas escondidas, pulidas con cariño, ya verá. Y, si se siente muy culpable, ¡envíenos su contribución!

La imagen comentada

**MALFORMACIONES SEXUALES EN GRANDES PECES**

Microfotografía mostrando la presencia de tejido testicular y ovárico en la misma gónada de bacoreta (*Euthynnus alletteratus*), escala= 500 μ m. Recientemente como fruto de la monitorización de las poblaciones de bacoreta del Mediterráneo (*Euthynnus alletteratus*) hemos detectado dos ejemplares intersexuales de esta especie uno en 2011 y otro en 2012^[1]. Estudios rutinarios previos sobre los parámetros biológicos de esta especie no describieron anomalías macroscópicas en las gónadas de los individuos analizados. Dado que los individuos intersexo se han encontrado en los dos años consecutivos más recientes, cabría pensar que esta población podrían estar acusando el efecto de un incremento de los niveles de estrógenos miméticos en el Mediterráneo occidental. No obstante, próximos estudios donde se analice específicamente la presencia

de estos contaminantes en los ejemplares intersexuales deberían aportar nueva luz para aclarar esta cuestión.

Referencias

¹D. Macías, S. Saber, A.M. Osuna, R. M. Cruz-Castán, M.J. Gómez-Vives J.C. Báez (2014). First record of intersexuality in *Euthynnus alletteratus* (Rafinesque 1810) in the Mediterranean Sea: histological description. Marine Biodiversity Records, doi:10.1017/S1755267213001152.

José Carlos Báez Barrionuevo y David Macías López. El Instituto Español de Oceanografía. Pertenecen al equipo de túnidos del IEO en el Centro Oceanográfico de Málaga (IEO) donde desarrollan sus trabajos de investigación sobre la biología y pesca de grandes migradores pelágicos.

LA EVOLUCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS *in vitro*: DESDE LA INVESTIGACIÓN SOBRE LOS ORÍGENES DE LA VIDA A LAS APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS

por CARLOS BRIONES

DEPARTAMENTO DE EVOLUCIÓN MOLECULAR. CENTRO DE ASTROBIOLOGÍA (CSIC-INTA), MADRID.

CBRIONES@CAB.INTA-CSIC.ES

Palabras clave: origen vida, química prebiótica, astrobiología, aptámeros, evolución *in vitro* Enviado: 11 de octubre de 2016

Keywords: origin of life, prebiotic chemistry, astrobiology, aptamers, *in vitro evolution* Aceptado: 7 de diciembre de 2016

Gracias al desarrollo de la selección *in vitro* de ácidos nucleicos se han descubierto nuevas capacidades funcionales del RNA, aumentando así la plausibilidad de la hipótesis del «Mundo RNA». Esta metodología también ha permitido obtener aptámeros de RNA y ssDNA, que se unen a diferentes moléculas diana con elevada afinidad y especificidad. Actualmente, los aptámeros tienen numerosas aplicaciones en biotecnología y biomedicina.

Since the development of in vitro selection of nucleic acids new functional capabilities of RNA have been discovered, thereby increasing the plausibility of the «RNA World» hypothesis. This methodology has also allowed researchers to select RNA and ssDNA aptamers that bind to different target molecules with high affinity and specificity. Aptamers are currently used in a wide array of applications in biotechnology and biomedicine.

Con el comienzo de la era de la biología molecular a mediados del siglo XX, una de las preguntas que surgieron fue si los procesos evolutivos podrían producirse en sistemas muy simples, que no contuvieran células ni virus sino únicamente biomoléculas. La primera aproximación experimental relevante en este campo fue publicada por Sol Spiegelman en 1967. En sus experimentos utilizó la molécula de RNA de cadena sencilla y 4.217 nucleótidos de longitud que constituye el genoma del bacteriófago Q β , un virus que infecta a *E. coli*. Al replicar dicho genoma utilizando la RNA polimerasa viral mediante pases seriados en tubos de ensayo, además de irse acumulando RNA de longitud completa aparecían moléculas de RNA subgenómico cada vez más cortas, que se replicaban a mayor velocidad. Así se llegó hasta una secuencia de sólo 220 nucleótidos que contenía la zona de unión de la polimerasa viral: un RNA obtenido en el laboratorio que comenzó a conocerse como «Monstruo de Spiegelman». Este resultado mostraba que los ácidos nucleicos pueden replicarse fuera del entorno celular y sugería que procesos similares tal vez ocurrieron antes de la aparición de las primeras células viables. Con ello se iniciaba una nueva disciplina experimental: la evolución de ácidos nucleicos *in vitro*.

Durante ese mismo año y el siguiente, Carl R. Woese, Leslie Orgel y Francis H.C. Crick publicaron independientemente tres artículos en los que planteaban que el RNA fue anterior a las proteínas y al DNA en el origen de la vida. Esta idea, ya su-

gerida por Alexander Rich en 1962, se basaba en evidencias extraídas de la biología, entre ellas que la biosíntesis de proteínas en los ribosomas no puede realizarse en ausencia de RNA, y que los ribonucleótidos son precursores de los desoxirribonucleótidos en las rutas metabólicas. A principios de la década de 1980, la pluripotencialidad del RNA se demostró gracias al descubrimiento de los primeros RNAs catalíticos (denominados «ribozimas» por analogía a las enzimas proteicas) por Thomas R. Cech (los intrones autocatalíticos del grupo I) y Sidney Altman (la RNasa P). En 1986, Walter Gilbert publicó un breve artículo que planteaba la hipótesis del «Mundo RNA», según la cual antes de la aparición de las primeras células con DNA-RNA-Proteínas (hace tal vez 3.700 millones de años) pudieron existir protocélulas en las que el RNA sería el único biopolímero funcionando como archivo de información genética y como catalizador de reacciones metabólicas (revisado en Ruiz-Mirazo y otros, 2014). Entonces, la pregunta clave pasó a ser: ¿qué capacidades funcionales pudo (y puede) tener el RNA?

Para intentar responderla se volvió al campo de la evolución en el tubo de ensayo, una vez que se habían optimizado sistemas *in vitro* para amplificar DNA (mediante PCR), transcribir DNA a RNA (IVT) y retrotranscribir RNA a DNA (RT), así como para sintetizar químicamente poblaciones de oligonucleótidos con regiones de secuencia aleatoria. Con ello, en 1990 se comunicó la puesta a punto de la tecnología de selección *in vitro* de RNA, mediante

un proceso iterativo de amplificación-selección que se denominó Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment o «SELEX» (Tuerkand Gold, 1990). Las moléculas de RNA así generadas se denominaron «aptámeros», por combinación del adjetivo latino aptus (que significa «encajado») y el sufijo griego meros («unidad» o «partícula») (Ellingtonand Szostak, 1990).

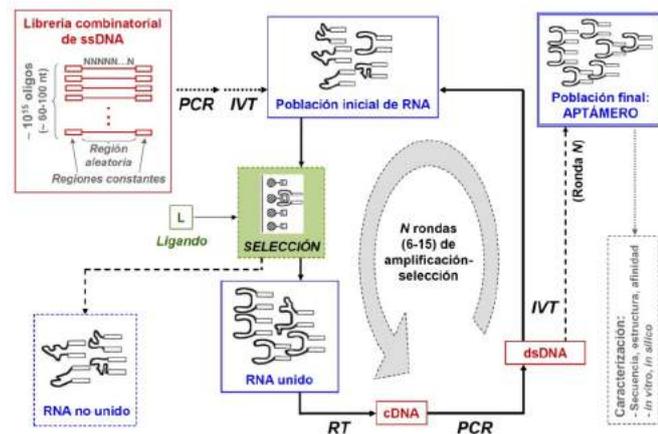


Figura 1. Esquema del proceso seguido para obtener aptámeros mediante selección *in vitro* de RNA (modificado de Ruiz-Mirazo y otros, 2014).

En la actualidad, los aptámeros se definen como ácidos nucleicos de cadena sencilla (RNA o ssDNA) obtenidos *in vitro* mediante procesos de selección o evolución (en estos últimos se introducen fuentes adicionales de variabilidad genética durante la amplificación, mediante mutación o recombinación), que tienen capacidad para unirse con elevada afinidad y especificidad al ligando deseado. Además de numerosos tipos de aptámeros, mediante SELEX se han generado diferentes ribozimas artificiales (que se suman a los ocho tipos de ribozimas naturales conocidas) y también enzimas de ssDNA o «DNAzimas» (que no existen en la naturaleza). Con ello se ha ampliado la posible versatilidad funcional de los ácidos nucleicos durante el origen y la evolución temprana de la vida, y en paralelo se han obtenido novedosas herramientas moleculares con aplicabilidad creciente en biomedicina y biotecnología (Sunand Zu, 2015).

Las dianas que pueden ser reconocidas por los aptámeros de RNA o ssDNA son muy variadas en cuanto a tamaño y complejidad, incluyendo moléculas de bajo peso molecular, proteínas, ácidos nucleicos, agregados macromoleculares, células o tejidos. La afinidad de un aptámero por su ligando puede igualar e incluso superar a la de un anticuerpo monoclonal por su antígeno. Además, se pueden generar aptámeros frente a moléculas tóxicas o poco inmunogénicas, y al ser obtenidos *in vitro* no se requie-

ren animales de experimentación y se evitan las diferencias entre lotes. Una vez producidos, se pueden optimizar *in vitro* e *in silico* para obtener el «aptámero mínimo» funcional (Gragoudas y otros, 2004; Sánchez-Luque y otros, 2014). Como son ácidos nucleicos, los aptámeros pueden amplificarse enzimáticamente y es posible modificarlos con grupos funcionales que incrementen su estabilidad y resistencia a nucleasas (un tema relevante en el caso de los aptámeros de RNA), o para incluir distintos tipos de marcaje.

Gracias a todo ello, desde hace dos décadas los aptámeros son cada vez más utilizados en investigación básica y aplicada. En concreto, se han mostrado muy útiles como sondas de bio-reconocimiento en biosensores (conocidos genéricamente como «aptasensores») y nano-biosensores de distintos tipos (Ku y otros, 2015). El salto de los aptámeros desde la ciencia básica a las aplicaciones biotecnológicas se produjo en 2004, cuando la FDA aprobó el pegaptanib como el primer aptámero de uso en terapia humana (comercializado con el nombre de «Macugen®»), para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (Gragoudas y otros, 2004). Actualmente, decenas de aptámeros se encuentran en distintas fases de investigación preclínica y clínica, por lo que es previsible que a corto o medio plazo constituyan alternativas terapéuticas útiles para el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades. La evolución *in vitro* de ácidos nucleicos, una disciplina científica surgida para investigar sobre el pasado más remoto de la vida, tiene ante sí un prometedor futuro.

Referencias

¹Ellington AD y Szostak JW (1990). *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 346: 818-822.
²Gragoudas ES y otros (2004) Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 351: 2805-2816.
³Ku TH y otros (2015). Nucleic Acid Aptamers: An Emerging Tool for Biotechnology and Biomedical Sensing. *Sensors* 15: 16281-16313.
⁴Ruiz-MirazoK y otros (2014). Prebiotic systems chemistry: New perspectives on the origins of life. *Chem Rev* 2014: 285-366.
⁵Sánchez-Luque FJ y otros (2014). Efficient VIH-1 inhibition by a 16 nt-long RNA aptamer designed by combining *in vitro* selection and *in silico* optimisation strategies. *Sci Rep* 4: 6242 (1-10).
⁶Sun H y Zu Y (2015). A highlight of recent advances in aptamer technology and its application. *Molecules* 20: 11959-11980.
⁷Tuerk C y Gold L (1990). Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 249: 505-510.

Reproducción con permiso del artículo original publicado en el apartado de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular «Acércate a nuestros científicos»

ATEROSCLEROSIS: ORIGEN Y DESARROLLO DE UNA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR PREVALENTE

por BEATRIZ MARTÍNEZ POVEDA* Y JUAN ANTONIO GUADIX DOMÍNGUEZ†

*PROFESORA SUSTITUTA INTERINA. DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

† INVESTIGADOR POSTDOCTORAL. DEPARTAMENTO BIOLOGÍA ANIMAL, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA. CAMPUS DE TEATINOS, 29071, ESPAÑA.

BMPOVEDA@UMA.ES, JAGUADIX@UMA.ES

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, aterosclerosis

Keywords: Cardiovascular disease, atherosclerosis

Enviado: 8 de octubre de 2016

Aceptado: 7 de diciembre de 2016

Las tasas de mortalidad debidas a las enfermedades cardiovasculares en España son muy elevadas, lo que supone un elevado coste médico, farmacológico y hospitalario para la salud pública. Muchas de estas enfermedades derivan de complicaciones asociadas a la aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria que afecta a las arterias causando lesiones en sus paredes. En este artículo hemos querido dar a conocer esta enfermedad, explicando cómo se origina, cómo progresa, qué herramientas se usan para su diagnóstico y cómo podemos combatirla.

In Spain, mortality rates derived from cardiovascular diseases are very high, resulting in high medical, pharmacological and hospital costs. Many of these diseases arise from atherosclerosis, an inflammatory disease which affects arteries triggering lesions in their walls. In this paper we present information to know more about this disease, about its origin, its progression, the tools used for its diagnosis and how can we fight against it.

¿Qué es la aterosclerosis?

En España, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte (el 28,6% varones y el 36,8% mujeres)^[1]. Las tres grandes enfermedades que causan un mayor número de muertes de etiología cardiovascular son la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca con origen no isquémico^[1]. Sin embargo, analizar la importancia de las ECV únicamente a raíz de las tasas de mortalidad no permite cuantificar el verdadero impacto de este grupo de enfermedades en la población española, ya que existe un alto número de afectados cuya lesión ha provocado una discapacidad permanente. Muchas de las ECV se manifiestan como consecuencia de la aparición de procesos de aterosclerosis, como es el caso de la CI y la enfermedad cerebrovascular, de ahí la importancia de prevenir, diagnosticar y tratar la aterosclerosis como paso fundamental en la prevención de ECV.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las arterias de mediano y gran calibre de diferentes lechos vasculares y que se caracteriza, fundamentalmente, por la aparición de lesiones en la pared arterial. No debemos confundir la aterosclerosis con la arterioesclerosis, un término genérico que se refiere al engrosamiento y endurecimiento de las arterias, independientemente de su ta-

maño. Como característica principal, durante la progresión de la aterosclerosis se generan lesiones en la pared vascular de las arterias (llamadas comúnmente placas de ateroma) compuestas fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias. La aparición de las placas de ateroma puede ocasionar la obstrucción directa del riego sanguíneo a órganos cercanos, aunque la situación puede complicarse aún más si se produce la ruptura de la placa. En este caso se forma un trombo en la superficie de la placa que al desprenderse puede llegar a bloquear el riego sanguíneo en órganos distantes a las lesiones originales. Aunque la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, tiende a asentarse en las arterias que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales)^[2].

La aterosclerosis es una patología que empieza en la juventud, aunque su manifestación clínica suele darse a edades avanzadas en forma de episodios cardiovasculares agudos. Su progresión es dependiente de los factores clásicos de riesgo vascular (hábito fumador, hiperlipidemia, diabetes, hipertensión, obesidad, sedentarismo y estrés). Aunque el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica cuando presenta manifestaciones clínicas es relativamente sencillo, es mucho más complicado diagnosticarla cuando está en fase subclínica. Pero es el diagnóstico precoz el

que tiene mayor interés debido a que, en un alto número de ocasiones el primer episodio cardiovascular agudo es mortal o deja importantes secuelas. Un reciente estudio realizado en España (estudio PESA, *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) arroja datos muy interesantes sobre la aparición de aterosclerosis en fase subclínica^[3]. Utilizando métodos de imagen analizaron la presencia de lesiones de ateroma en las principales arterias en una extensa cohorte de participantes asintomáticos, encontrando que la prevalencia de aterosclerosis subclínica en la cohorte era del 63%. Estos hallazgos subrayan la importancia del uso de métodos de imagen como herramienta fundamental para la prevención temprana de la enfermedad.

Las herramientas que comúnmente se emplean para el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica en fase subclínica son^[2]:

- **Tablas de riesgo:** La estimación del riesgo cardiovascular es una aproximación indirecta a la carga aterosclerótica de un sujeto. Para el cálculo de este riesgo se han desarrollado varias tablas y ecuaciones, basadas en estudios de cohortes, en las que introduciendo diversos parámetros (edad, sexo, presencia de factores de riesgo) se obtiene una estimación del riesgo de presentar un evento cardiovascular en los próximos años.
- **Métodos de imagen anatómica y molecular:** Son herramientas directas para la identificación de lesiones de ateroma en arterias. Existen diversas aproximaciones tecnológicas con las que se puede obtener una importante información sobre la carga aterosclerótica de un paciente. Debemos distinguir entre métodos de imagen anatómica y métodos de imagen molecular. Los métodos de imagen anatómica permiten detectar los estrechamientos de las arterias y la localización de las placas de ateroma, y pueden, en el caso de algunos métodos concretos, informar cualitativamente de la composición de la placa de ateroma. Los métodos de imagen molecular son capaces de captar aspectos biológicos de la placa de ateroma, permitiendo identificar procesos moleculares característicos de las distintas fases de la progresión de la placa y así diagnosticar con más precisión el estado de avance de la enfermedad. Algunas de las técnicas más ampliamente empleadas son la angiografía arterial o arteriografía, la eco-Doppler, la angiorresonancia, la

ultrasonografía de alta resolución, la pletismografía, la tomografía axial computarizada espiral, la ecografía intraluminal, la angioscopia, las pruebas de disfunción endotelial, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética, las pruebas de medicina nuclear o la TC de haz de electrones.

- **Biomarcadores séricos de aterosclerosis:** En los últimos años se han propuesto numerosos marcadores séricos como predictores de aterosclerosis y de su complicación trombótica. Entre ellos se incluyen marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) o las interleucinas y marcadores de trombosis como el fibrinógeno o el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-1).
- **Índice tobillo-brazo:** El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba de realización sencilla y gran reproducibilidad, útil para la detección de la enfermedad arterial periférica (EAP). Es el resultado de dividir la tensión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así, se obtienen 2 valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos. Un ITB <0,9 identifica una obstrucción >50% en el territorio vascular de los miembros inferiores en relación con la arteriografía.

Formación de la placa de ateroma

Para entender cómo se forman las placas de ateroma hay que conocer en primer lugar la estructura de una arteria y los tipos celulares que la componen (Figura 1)^[4]. Si realizamos un corte transversal de una arteria podemos diferenciar tres capas llamadas túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. La túnica íntima está formada por células endoteliales que tapizan la cara interna del vaso y el tejido conectivo subyacente, en contacto directo con el endotelio; en humanos se ha visto además que contiene un pequeño número de células musculares lisas vasculares (VSMC). La túnica media es la capa más gruesa de la arteria y está compuesta fundamentalmente por VSMC, y fibras elásticas. La túnica adventicia es la capa más externa de la arteria, está formada por tejido conectivo y es rica en colágenos; en arterias de gran calibre esta capa está irrigada por una red de capilares que recibe el nombre de *vasa vasorum*.

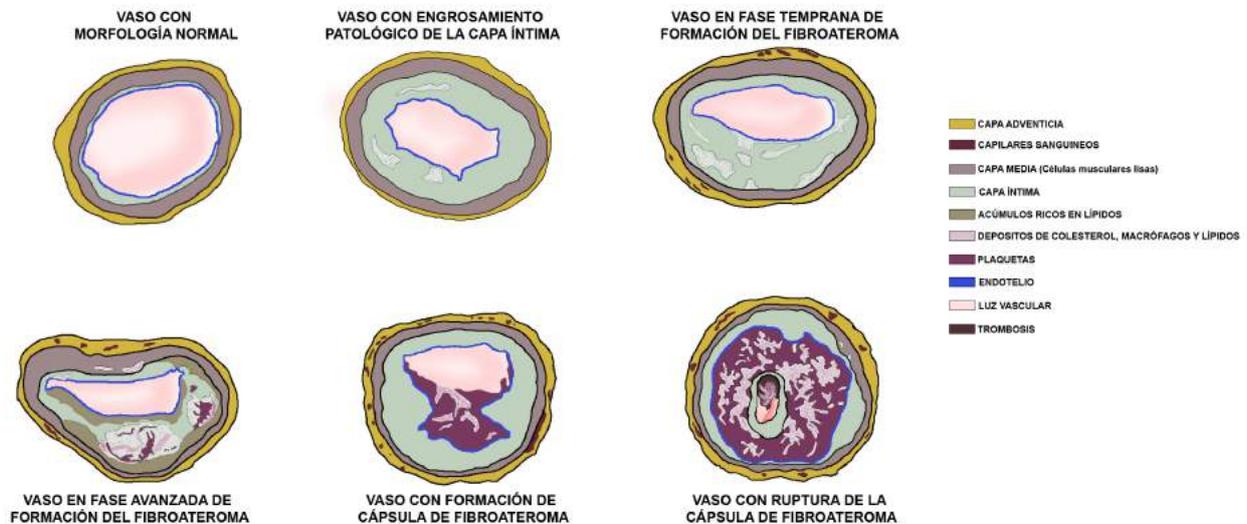


Figura 1. Representación gráfica del incremento de la inflamación vascular durante el proceso aterosclerótico (de izquierda a derecha y de arriba a abajo). Las distintas secciones transversales del vaso arterial muestran la morfología presente desde una sección normal hasta la ruptura de la placa de ateroma.

Los factores que desencadenan la formación de la placa de ateroma son básicamente la dislipidemia (alteración en el metabolismo de los lípidos que cursa con un aumento de la concentración de lipoproteínas y lípidos en sangre), la hipertensión (elevada presión de la sangre) o señales inflamatorias directas (citoquinas como $TNF\alpha$). El endotelio de la arteria es fundamental en los primeros pasos ya que sobre él inciden directamente estos factores produciéndose un cambio en el endotelio conocido como «activación endotelial». En el endotelio activado se inducen vías de señalización pro-inflamatorias, hay aumento en la permeabilidad vascular y se expresan moléculas de adhesión en la superficie celular que promueven la infiltración de células inflamatorias (monocitos y linfocitos) a la pared vascular. Las lipoproteínas circulantes de baja densidad (LDL) atraviesan el endotelio activado más fácilmente y se acumulan en la túnica íntima, donde si no son retirados por un mecanismo de transporte reverso de colesterol, se oxidan por acción de diversos enzimas transformándose en LDL oxidadas (LDL-ox). Los macrófagos tisulares, diferenciados a partir de los monocitos infiltrados, endocitan las LDL-ox, transformándose en células espumosas y produciendo un acúmulo de colesterol en la pared arterial. A su vez, los macrófagos secretan IL1b y TNF (citoquinas pro-inflamatorias) que agravan la situación^[5,6].

Enmarcado en este escenario inflamatorio de la pared arterial, durante la progresión de la placa de ateroma las células musculares lisas de la túnica me-

dia, migran a la túnica íntima. Las VSMC en la túnica íntima activan su proliferación de forma excesiva y descontrolada (en respuesta a señales como el PDGF) contribuyendo así al crecimiento de la lesión. La composición de la túnica íntima cambia de forma radical, pasando a contener colágeno y elastina secretado por las VSMC, una matriz extracelular más propia de la túnica media. La proliferación de las VSMC y el cambio en la composición de la matriz extracelular van a dar lugar a la formación de una capa fibrosa subendotelial (*fibrous cap*) que va a recubrir la superficie de la placa de ateroma. Bajo esta capa fibrosa se acumulan células inflamatorias, lípidos, cristales de colesterol y células muertas (muchas células espumosas entran en apoptosis y mueren, liberando colesterol), formándose el llamado núcleo necrótico (*necrotic core*)^[5,6].

Como episodio final en esta progresión patológica, en placas de ateroma avanzadas se produce una rotura de la capa fibrosa que conlleva la liberación de componentes de la placa y la acumulación de plaquetas circulantes en la zona de daño; hablamos entonces de una placa vulnerable por comparación con las placas estables, en la que no se llega a producir la ruptura de la capa fibrosa. Se forma entonces un trombo que puede obstruir total o parcialmente el lumen arterial en la zona de la placa e impedir por tanto la circulación de la sangre y el suministro de oxígeno a los distintos tejidos, causando la muerte celular o necrosis de los tejidos irrigados por dicha arteria, o bien desprenderse y obstruir vasos lejanos

a la zona de aparición de la placa^[5,6].

El estudio de la proliferación celular en placas de ateroma ha suscitado mucho interés en los últimos años, y muchos expertos en aterosclerosis han centrado sus investigaciones en esclarecer hasta qué punto el control de esta proliferación puede suponer una diana que ayude a mejorar la evolución de la enfermedad.

Proliferación en la placa de ateroma

La proliferación de la VSMC, así como de otros tipos celulares durante la progresión de la aterosclerosis es actualmente objeto de estudio de muchos grupos de investigación, ya que no se conoce con exactitud los mecanismos que desencadenan y dirigen este proceso en la placa de ateroma. Los trabajos realizados en modelos animales (ratones) se centran en establecer la implicación de proteínas reguladoras del ciclo celular, tales como P53 y RB, y P27Kip1 y P21Cip1 (miembros de la familia de Cip/Kip) en este contexto aterogénico. Antes de hablar de estos estudios es necesario saber que para estudiar la aterosclerosis en ratones se utilizan modelos genéticamente modificados en los que se eliminan proteínas implicadas en el transporte de colesterol a través del endotelio (los más usados son los ratones *sin ApoE* y *sin LDLR*). Estos animales se someten además a una dieta rica en colesterol y grasas para acelerar la aparición de placas de ateroma en las arterias.

Uno de los principales reguladores de la proliferación en la placa de ateroma es el gen P53. *P53* es un gen supresor de tumores que se activa en respuesta a estrés y, a través de su papel como factor de transcripción, controla el ciclo celular induciendo su parada en las fases G1 o G2, activando procesos de apoptosis y senescencia celular. El papel de P53 en la aterosclerosis parece ser protector: varios estudios de inactivación de P53, tanto global como específica de tejido, revelan que al eliminar esta proteína se produce un aumento en las lesiones de ateroma en ratones. Se ha observado un aumento de proliferación celular y una disminución de apoptosis en las placas de ateroma de estos animales, aunque el mecanismo exacto del papel ateroprotector de P53 no se ha esclarecido totalmente existiendo controversias experimentales^[7].

Una observación similar la encontramos en ratones en los que se ha delecionado *RB* específicamente en macrófagos, ya que estos animales presentan un aumento en las placas de ateroma, producido por un aumento de proliferación de macrófagos, sin afectar a la apoptosis de estas células. RB, como proteína inductora de la parada del ciclo celular en la fase G1

y activadora de apoptosis, tiene por tanto un papel ateroprotector controlando principalmente la proliferación de macrófagos en las placas de ateroma.

El gen supresor de tumores *P27Kip1* actúa inhibiendo ciclinas dependientes de kinasas, contribuyendo así a la quiescencia celular, y es reprimido por señales mitogénicas para permitir la entrada de la célula en el ciclo celular. Al igual que ocurre con *P53* y *RB*, la inactivación de *P27Kip1* en modelos de ratón acelera la aterosclerosis, incrementando la proliferación de VSMC y macrófagos en las placas de ateroma, y afectando a la respuesta inflamatoria en las lesiones al aumentar la expresión por parte de macrófagos de las citoquinas CCL2/MCP-1 y CCL5/RANTES.

Contrariamente a lo observado con *P53*, *RB* y *P27Kip1*, la inactivación de *P21Cip1*, el principal gen diana de P53, reduce la aterosclerosis en modelos de ratón. Este inesperado papel pro-aterogénico de P21Cip1 parece ser independiente de su papel como modulador del ciclo celular, observándose que al inactivar *P21Cip1* se activan otros reguladores de ciclo celular (P16Ink4a, RB y P53), que compensarían la deficiencia de P21Cip1 en los modelos experimentales y por tanto la proliferación en la placa de ateroma no se vería afectada. Su papel pro-aterogénico estaría más ligado a su acción sobre macrófagos, activando la producción de citoquinas pro-inflamatorias, inhibiendo su apoptosis y disminuyendo su actividad fagocítica.

Muchas de las evidencias obtenidas en modelos animales acerca del papel de la proliferación en el desarrollo de la aterosclerosis pueden trasladarse a la enfermedad en humanos. En tejidos humanos se ha observado una mayor proliferación en lesiones de ateroma comparando con zonas arteriales sanas (aunque en esto también podemos encontrar algunas controversias). Paralelamente también se ha visto que existe una expresión diferencial de reguladores de ciclo celular entre zonas sanas arteriales y lesiones de ateroma.

Perspectivas clínicas en el campo de la aterosclerosis

La investigación básica y clínica centrada en conocer los procesos que rigen la formación y progresión de las placas de ateroma han dado mucha luz al conocimiento de esta enfermedad, permitiendo la identificación de nuevas dianas moleculares para la generación de fármacos además de la caracterización de marcadores útiles para el diagnóstico de la enfermedad. La combinación de estos conocimientos con el gran avance de la tecnología enfocada a los méto-

dos de imagen molecular están permitiendo que los diagnósticos se hagan cada vez en fases más tempranas, contribuyendo así a la prevención de episodios cardiovasculares. En cuanto al tratamiento farmacológico de la aterosclerosis, hay que señalar que están destinados a evitar el empeoramiento de la enfermedad aunque no son efectivos para reducir las lesiones ya presentes. Se pueden utilizar estatinas (básicamente, las estatinas disminuyen los niveles de LDL en sangre, reduciendo la hiperlipidemia) o anticoagulantes, entre otros, combinados por supuesto con una disminución de factores de riesgo cardiovascular a través de un estilo de vida más saludable. En este sentido, los datos derivados del estudio PESA apuntan a que los nuevos modos de alimentación caracterizados por el alto consumo de carne roja, comidas preparadas, aperitivos salados y bebidas azucaradas y alcohólicas, llevados a cabo por personas que habitualmente y por motivos laborales comen fuera de casa, están asociados a una prevalencia mayor de aterosclerosis subclínica^[8].

Abreviaturas

EAP: enfermedad arterial periférica
ECV: enfermedades cardiovasculares
CI: cardiopatía isquémica
ITB: índice tobillo-brazo
LDL: lipoproteínas de baja densidad

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1
PAS: tensión arterial sistólica
PCR: proteína C reactiva
PESA: *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*
TC: tomografía computarizada
VSMC: células musculares lisas vasculares

Referencias

- ¹Brotans C y otros. Cardiopatía isquémica. *Clin Invest Arterioscl* 25 (5):203-210, 2013.
- ²Lahoz C y Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol* 60 (2):184-195, 2007.
- ³Fernández-Friera L y otros. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort. The PESA (Progression of early subclinical atherosclerosis) study. *Circulation* 131 (24):2104-13, 2015.
- ⁴Tahara N y otros. Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med* 50:331-334, 2009.
- ⁵Libby P y otros. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473:317-25, 2011.
- ⁶Yordagul A y otros. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. *Biochemical Journal* 473:1281-95, 2016.
- ⁷Fuster JJ y otros. Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies. *Cardiovascular Research* 86:254-264, 2010.
- ⁸Peñalvo JL y otros. Association between a social-business eating pattern and early asymptomatic atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 68 (8):805-14, 2016.

MEJORA DE ESPECIES FORESTALES MEDIANTE TRANSFORMACIÓN GENÉTICA

por M^a BELÉN PASCUAL, M^a TERESA LLEBRES, RAFAEL CAÑAS, FERNANDO DE LA TORRE

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA. FACULTAD DE CIENCIAS. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

BPASCUAL@UMA.ES

Palabras clave: coníferas, *Pinus pinaster*, transformación genética, embriogénesis somática

Keywords: conifers, *Pinus pinaster*, genetic transformation, somatic embryogenesis

Enviado: 25 de noviembre de 2016

Aceptado: 13 de diciembre de 2016

Los bosques son componentes esenciales del ecosistema y desempeñan un papel fundamental en el cambio climático. El pino marítimo (*Pinus pinaster* Ait.) es la especie más extendida en el mediterráneo occidental y actualmente forma parte de numerosos programas de reforestación. Nuevas herramientas biotecnológicas para la mejora del pino marítimo, tales como la embriogénesis somática (ES), ofrecen nuevas oportunidades en el campo de la propagación *in vitro* e ingeniería genética. La ES proporciona una de las vías principales para la mejora genética de especies forestales y una poderosa herramienta para incrementar la producción y calidad de la madera.

Forest are essential components of the ecosystem and play a key role in climate change. Maritime pine (Pinus pinaster Ait.) is the most widely planted softwood species in the western mediterranean forming part of reforestation programmes. Biotechnological approaches for the improvement of maritime pine, such as somatic embryogenesis (ES), offer new opportunities in the field of in vitro propagation and genetic engineering. Somatic embryogenesis is one of the main methods for the genetic improvement of forest species and may provide a powerful tool for rapid increase in yield and wood quality.

Los bosques son componentes esenciales del ecosistema y desempeñan un papel fundamental en la regulación del ciclo global del carbono, el cambio climático, el control de la erosión y el mantenimiento de la biodiversidad. La adaptación del sector forestal al cambio climático es necesaria. Esto significa integrar lo que sabemos sobre el cambio climático en la sostenibilidad de la gestión, planificación y prácticas en el bosque para mantener la integridad del ecosistema y el conjunto de beneficios sociales, económicos y ambientales que derivan de él.

Los árboles proporcionan un recurso renovable único, la madera, uno de los recursos más importantes de la historia de la civilización humana. En los últimos años existe la necesidad de satisfacer la creciente demanda de madera como consecuencia del aumento de la población, al tiempo que se preservan los bosques naturales. Una forma eficaz de lograr este objetivo es mejorar la productividad y la calidad de la madera mediante la selección y mejora de árboles de élite conducida por la especie humana. En contraste con los cultivos tradicionales, las especies de árboles forestales que se emplean como fuente de madera no han sido «domesticados» debido a ca-

racterísticas recalcitrantes como ciclos de vida muy largos. En la actualidad, las mejoras en las herramientas biotecnológicas modernas brindan un gran potencial para este fin. Las coníferas están entre los árboles más productivos en términos de generación anual de biomasa lignocelulósica (la lignocelulosa es la fuente orgánica más económica, abundante y renovable del mundo) y son la materia prima preferida para gran parte de la industria de productos forestales (madera para la construcción, pulpa para elaboración de papel, resinas, barnices, etc.)

A muchas especies forestales se las considera recalcitrantes para ser transformadas genéticamente y regeneradas mediante cultivo *in vitro*, aunque el desarrollo de herramientas biotecnológicas durante los últimos años está permitiendo que esto se convierta en una realidad. La embriogénesis somática (ES) proporciona una de las vías principales para la mejora genética de especies forestales. Se trata de un proceso de micropropagación clonal en el que a partir de una o varias células somáticas se genera una planta igual a la de partida vía cultivo *in vitro*. Consta de cuatro etapas principales: inducción, proliferación, maduración y regeneración (Figura 1).



Figura 1. Proceso de generación de embriones somáticos y transformación genética de *P. pinaster*.

Aunque han sido numerosas las especies de coníferas que se han transformado genéticamente^[1], el género *Pinus* resulta más difícil de transformar de forma estable y de micropropagar, encontrándose muchos obstáculos durante todo el proceso, principalmente en la selección de las líneas transgénicas y el establecimiento del cultivo embriogénico. En general, la transformación de coníferas es una tarea larga y tediosa. Cada una de las fases de la ES duran de media entre 2 y 4 meses haciendo que, en el caso de *Pinus pinaster*, la obtención de líneas transgénicas suponga como mínimo un año de trabajo. Por este motivo, los estudios funcionales en estas plantas han utilizado muy frecuentemente el uso de aproximaciones experimentales en otras plantas modelo como *Arabidopsis thaliana* o *Nicotiana benthamiana*. Sin embargo, este tipo de aproximaciones entraña una serie de desventajas como la dificultad de estudiar la función de un determinado gen que interviene en un proceso cuantitativamente importante en árboles, como es el caso de los genes implicados en la formación de madera en coníferas, usando otra especie como *Arabidopsis*, en la que este proceso no es tan importante. Por ello, en coníferas, la ES es una técnica imprescindible en estudios de transformación genética y de genómica funcional a fin de validar genes relacionados con procesos concretos^[2].

Actualmente no se dispone de un protocolo de ES estandarizado para trabajar con especies leñosas,

sino que es necesario optimizarlo para cada una de ellas. Además, los métodos de regeneración de especies forestales mediante la producción de embriones somáticos sólo son eficientes en un número muy reducido de genotipos, siendo muy dependientes del estado de maduración del embrión cigótico o explanto a partir del cual se va a establecer la masa embriogénica. Sin embargo, la ES, además de una importante vía de propagación clonal, proporciona un material idóneo para la transformación genética de coníferas y lo más importante, permite la criopreservación de las líneas obtenidas.

El pino resinero o marítimo (*Pinus pinaster* Ait.) es una especie de alto interés ecológico y económico en el mediterráneo occidental y una especie modelo para la investigación genómica en Europa. Esta especie ha sido elegida por el consorcio Sustainpine, (<http://www.scbi.uma.es/sustainpine/index.html>), que lidera nuestro grupo de investigación BIO 114 (Biología Molecular y Biotecnología de Plantas), para el estudio de genes candidatos implicados en desarrollo, crecimiento y respuestas a estrés. La mejora genética del pino marítimo va orientada fundamentalmente a obtener árboles con características mejoradas en cuanto a mayor producción de biomasa y metabolitos secundarios, así como, el desarrollo de cultivos forestales como fuente de materiales renovables para la producción de biocombustibles, papel y de productos químicos biodegradables.

Hay muy pocos trabajos publicados hasta la fecha que hayan implicado la generación de plantas transgénicas de pino marítimo y en todos ellos usan *Agrobacterium tumefaciens* como ingeniero molecular^[1,3,4,5]. Una de las ventajas que ofrece este método frente a otros, como la biobalística, es que permite la integración de una o muy pocas copias del transgén en el genoma de la planta, disminuyendo la probabilidad de silenciamiento génico. El hecho de que la eficiencia de transformación sea relativamente baja en muchas coníferas puede deberse a una serie de parámetros como son: el genotipo y edad de la línea embriogénica (la tasa de transformación y posterior regeneración se ve negativamente afectada por la edad de la línea celular), la cepa de *Agrobacterium*, la fase de co-cultivo entre la bacteria y las células de la planta (ratios de densidad celular, duración, temperatura, etc), el control del crecimiento bacteriano con bactericidas (es importante eliminar *Agrobacterium* una vez finalizada la transformación), así como la selección de las líneas transgénicas. Se han usado distintos antibióticos para realizar la selección (higromicina, kanamicina y Basta) con diferentes resultados. Por ejemplo, muchas especies de pino son extremadamente sensibles a la kanamicina o a la higromicina^[1,4,5], mientras que un aumento en la tasa de maduración y posterior germinación se ha obtenido usando Basta para la selección de líneas transgénicas de pino^[1]. En cualquier caso, la concentración del agente selectivo debe ser optimizada en función de la especie de pino a transformar y de la línea embriogénica usada, ya que el antibiótico debe permitir seleccionar aquellas células transformadas y al mismo tiempo, preservar su potencial regenerativo.

Una de las principales ventajas que ofrece la ES sobre otros métodos de regeneración es que la masa embrionaria transformada puede ser fácilmente criopreservada, sin que esto tenga ningún efecto negativo sobre el posterior crecimiento de la línea celular y expresión del transgén^[5]. Esto es crítico porque los cultivos embriogénicos van perdiendo progresivamente su capacidad de formación de embriones maduros como consecuencia del rápido envejecimiento celular. La criopreservación del tejido permite mantener la masa embriogénica «joven» mientras se realizan todos los análisis moleculares correspondientes para confirmar la presencia del transgén, así como los en-

sayos en campo de las líneas que derivan del cultivo *in vitro*. La generación de embriones maduros y con capacidad de generar una planta nueva representa un cuello de botella en el proceso de embriogénesis somática para el género *Pinus* y aunque se ha optimizado mucho esta etapa en los últimos años, en el caso de *P. pinaster*, la tasa de maduración en muchos casos sigue siendo baja. El éxito de la ES está en obtener plantas viables que puedan crecer en suelo y esto va a depender, en gran medida, de la calidad de los embriones somáticos obtenidos y de las condiciones utilizadas en etapas anteriores.

Durante la próxima década asistiremos con toda seguridad a una potente expansión de los «cultivos forestales». Dado el potencial que puede llegar a tener la ES para la regeneración de plantas, la transformación genética puede ser considerada como un potente generador de productos comerciales con características mejoradas y aunque los costes económicos a la hora de automatizar el proceso siguen siendo muy altos, la industria forestal está apostando claramente por las especies con mayor potencial económico^[6]. Como un ejemplo diremos que, en Canadá, país que posee la tercera extensión de bosque del mundo, la industria forestal genera 22,1 billones de dólares. La buena gestión de los bosques ha supuesto en este país que, apuesta por una silvicultura sostenible, una reducción del 44 % de las emisiones de carbono, ya que la bioenergía proveniente de la biomasa forestal produce menos emisiones de gases con efecto invernadero que las producidas por la energía de los combustibles tradicionales.

Referencias

- ¹Trontin JF y otros. Recent progress in genetic transformation of four *Pinus* spp. *Transgenic Plant Journal* 1: 314-329, 2007.
- ²Campbell MM y otros. Forestry's fertile crescent: the application of biotechnology to forest trees. *Plant Biotech J* 1: 141-154, 2003.
- ³Trontin JF y otros. Towards genetic engineering of maritime pine (*Pinus pinaster* Ait). *Annals of Forest Science* 59: 687-697, 2002.
- ⁴Álvarez JM y Ordás RJ. Stable *Agrobacterium*-mediated transformation of maritime pine based on kanamycin selection. *Scientific World Journal* doi:10.1155/2013/681792.
- ⁵Tereso S y otros. Stable *Agrobacterium*-mediated transformation of embryogenic tissues from *Pinus pinaster* Portuguese genotypes. *Plant Growth Regulation* 50: 57-68, 2006.
- ⁶Cyr DR y Klimaszewska K. Conifer somatic embryogenesis: II Applications. *Dendrobiology* 48: 41-49, 2002.

Escribir bien no cuesta trabajo

CÓMO ESCRIBIMOS LA «G» PARA REFERIRNOS A LA GRAVEDAD Y NO A LOS GRAMOS

Cualquier científico es consciente de que el símbolo de gramo es una *g* (no \otimes gr ni \otimes grs. ni otras barbaridades igualmente deleznable). Pero seguro que muchos hemos tenido dudas sobre cómo escribir que hemos centrifugado a «100 veces la aceleración de la gravedad». Si respetamos el Sistema Internacional y la norma ISO 80000 en la que se definen la escritura y el uso de los signos y símbolos matemáticos, no deberíamos tener problemas ni dudas. Ojo, en este contexto no rigen los criterios de ninguna academia de la lengua de ningún país en ningún idioma.

Empecemos por lo fácil: una *g* al lado de un número suele ser el símbolo del gramo, por lo que se escribe en letra redonda y separada de un espacio siempre a la derecha de un número (nunca entre palabras):

100 g
0,2 g
cuatro gramos.

Cuando queremos indicar la constante física de la aceleración de la gravedad (9,8 m/s), entonces su símbolo tiene que ir en **cursiva**, como cualquier otra entidad matemática, magnitud física, constante universal, variable o incógnita. Este uso aparece con frecuencia en los libros de física y en los de manuales de técnicas de laboratorio, por ejemplo, para ilustrar velocidad a la que se pone en marcha una centrífuga, independientemente del tipo de rotor que se use. Los pilotos de avión y los astronautas (sobre todo su estómago) también están familiarizados con este concepto. Por tanto, esta magnitud física tendremos que escribirla como *g*.

A modo de ejemplo, veamos unas formas correctas de utilizar la *g* para la aceleración de la gravedad:

Para saber más:

Ideas, reglas y consejos para traducir y redactar textos científicos
El nanoblog del Gonz

M. GONZALO CLAROS

■ *45g*

para multiplicar un número y una constante o variable en letra basta con pegarlos, como en la ecuación $5 = 2x + 3y$

■ $45 \times g$

se ha puesto el signo de multiplicar entre el número y la magnitud física, siempre que vaya en un contexto en el que los decimales se separan con punto (véase *Encuentros en la Biología* 2016, 157:73)

■ $45 \cdot g$

por la misma razón que antes, salvo que el punto central indica que los decimales se escriben con coma en el texto (véase *Encuentros en la Biología* 2016, 157:73).

En cambio, son absolutamente incorrectas las siguientes formas de escribir la «g» para la gravedad:

\otimes 45g, $45 \cdot g$, 45·g, $45 \times g$ y $45 \times g$

la *g* tiene que ir en cursiva para no confundirla con gramos

\otimes 45 *g*, 45·*g* y $45 \times g$

la multiplicación no está bien escrita en ninguno de los casos

\otimes 45 g

significa cuarenta y cinco gramos.

Ya no hay excusa para escribir al tuntún las fuerzas centrífugas.

Daniel E. Koshland Jr. Una historia con pantalones tejanos, un pingüino y mucha ciencia.

Escribía Cervantes que «en mucho más se ha de estimar un diente que un diamante». Enseñanzas de este tenor justificaban, a criterio del desaparecido diario *El Sol*, la decisión ministerial de imponer vía decreto la lectura del Quijote en las escuelas. Esto, acontecía en España en marzo de 1920. En estas mismas fechas, pero al otro lado del Atlántico, venía al mundo en la ciudad de Nueva York nuestro protagonista, Daniel E. Koshland Jr., en el seno de una familia judía. Aunque nacido en la Gran Manzana, su infancia transcurriría en San Francisco, sede de la compañía Levis Strauss, donde el cabeza de familia amasaría una pingüe fortuna fabricando y vendiendo tejanos. La herencia que Daniel Koshland habría de recibir, lo convertiría en uno de los académicos más ricos del país, que es tanto como decir de todo el mundo. Se estima que la fortuna personal de Koshland en el año 1997 era de unos 800 millones de dólares, ¡que no es moco de pavo!

El joven Dan toma la determinación de convertirse en científico a una temprana edad, estando aún en el colegio, tras las influyentes lecturas de *Cazadores de Microbios* de Paul de Kruif y de la novela *Arrowsmith*, de Sinclair Lewis. En coherencia con semejante decisión, en el instituto optó por cuantas asignaturas tuvieran relación con las matemáticas, la física y la química. Concluida la etapa preparatoria, se matricula en la Universidad de California, Berkeley, para iniciar su formación como químico. A buen seguro que nuestro hombre recibió una educación basada en la meritocracia. Para empezar, era imprescindible poseer el mérito de poder costear las tasas (\$100 de la época, por semestre). No obstante, disponer de los medios económicos era una condición necesaria pero no suficiente para obtener la mejor educación posible, ya que el director del centro, G. N. Lewis¹, era un conocido e impenitente promotor del elitismo académico, que distribuía a los alumnos en grupos según sus rendimientos, de tal forma que los mejores alumnos fueran asignados a los profesores más experimentados y prestigiosos de la plantilla. Uno de estos profesores de renombre fue Wendell Latimer, de quien se cuenta que tras recoger el examen final del joven Koshland, lo rompió en pedazos afirmando que no sería preciso corregirlo.

La graduación de Koshland coincide con el final del periodo de entreguerras. Se libra del frente por su deficiente visión, y es reclutado por intermediación de

Latimer para formar parte del famoso proyecto Manhattan. Trabajaría en el enriquecimiento de plutonio bajo la dirección de quien sería años después, por su trabajo con los elementos transuránicos, premio Nobel, Glenn T. Seaborg. Fueron aquellos, tiempos difíciles para todos, con interminables jornadas de trabajo, pero nuestro hombre no sólo conservó vida y fortuna, sino que además el conflicto bélico le brindó la oportunidad de seguir aprendiendo de los mejores maestros.

Acabada la guerra, Daniel tiene que decidir sobre su futuro profesional y duda entre continuar con la química nuclear o dedicarse a la biología, que tanto le atraía desde su infancia, empleando una aproximación química (a esta disciplina la llamamos hoy día Bioquímica). Finalmente, opta por esto último y se instala en la Universidad de Chicago, para trabajar en su tesis doctoral bajo la supervisión de un joven Frank Westheimer. La etapa en Chicago fue, según la recordaría años más tarde el propio Koshland, intelectualmente estimulante y no exenta de anécdotas como, por ejemplo, la invitación que recibió nuestro protagonista a participar en una informal tormenta de ideas, cuyo objetivo era encontrar la mejor forma de reducir un pingüino a CO_2 . Efectivamente, Bill Libby, vecino de laboratorio, se encontraba por entonces desarrollando el método de datación mediante carbono-14 que lo haría acreedor a un Nobel, y estaba muy interesado en determinar el contenido de dicho radioisótopo en un espécimen de la Antártida, para lo cual se había hecho con un pingüino que necesitaba reducir a humo. Es en este periodo de su vida cuando Dan conoce a Marian Elliot, una inmunóloga con la que tendría 5 hijos y a la que alguien terminó apodando «Bunny» (traducido a nuestra lengua: «Conejita»), no porque fuera pequeña y rubia, sino porque según se cuenta, durante una cena sirvió una misteriosa carne que terminó siendo uno de los conejos empleados en su laboratorio.

Una vez obtenido su doctorado y tras completar un breve periodo postdoctoral en Harvard, corre el año 1951 y nuestro protagonista tiene dificultades para encontrar trabajo en alguna universidad. Un entrevistador de Columbia, llegó a espetarle con ruda franqueza: «nada cabe esperar de una persona que a los 31 años ha publicado tan poco como usted».

Irónicamente, Daniel Koshland terminaría publicando más de 600 trabajos a lo largo de su carrera, y lo

¹Éste es el mismísimo Lewis de los «diagramas de Lewis» de los pares de electrones en los enlaces covalentes o el del concepto «ácido-base de Lewis».

que es más importante, haciendo verdaderas contribuciones al conocimiento científico. En cualquier caso, a principio de los 50 esas contribuciones estaban aún por llegar. Con este panorama y no sin resignación, termina aceptando un puesto de trabajo en el Laboratorio Nacional de Brookhaven, donde haría bueno aquello de que no hay mal que por bien no venga, ya que allí pasaría 14 felices años de su vida, junto a su esposa y 5 hijos. Sería en Brookhaven donde elaboraría su famosa teoría del ajuste inducido. En 1893 Emil Fischer había propuesto que las enzimas consiguen una elevada especificidad gracias a la complementariedad geométrica con sus sustratos. Esta visión de un centro activo rígido en el que el sustrato tiene que encajar, es lo que se conoce como modelo de la llave y la cerradura. En 1958 Koshland propone una visión más flexible del centro activo, postulando que éste puede acomodarse al sustrato cambiando ligeramente su forma en el espacio, modelo conocido actualmente como del ajuste inducido. Aunque posteriormente a su publicación los datos cristalográficos vendrían a corroborar el modelo de ajuste inducido, Koshland tuvo que pelear para ver publicados sus resultados, que fueron rechazados en muchas revistas. Uno de los revisores que evaluaron el trabajo original, escribió «La teoría de la Llave-Cerradura de Fischer ha estado en vigor durante 100 años y no será derribada por las especulaciones de un embrión de científico».

En 1964 recibe la invitación de mudarse a su querida Berkeley. Cuando es comentada en su entorno íntimo, Bunny, su mujer, le recuerda lo felices que han sido y que son en Brookhaven. Daniel, en un ejercicio de objetividad, reconoce que difícilmente podría estar más a gusto en cualquier otro sitio distinto a Brookhaven. Uno de sus colegas le recomienda «si eres feliz al 95 % en una institución, nunca te mudes para ganar el 5 % restante, las incertidumbres son numerosas». A pesar de todo, se terminan mudando a California, Berkeley era el alma máter de Koshland y eso pesó en la decisión. Durante los primeros años en Berkeley, Koshland y sus colaboradores harían importantes contribuciones en el ámbito de la regulación enzimática, alosterismo y cooperatividad. No puedo dejar de mencionar el modelo secuencial de KNF, conocido así por las iniciales de sus autores: Koshland, Nemethy y Filmer, publicado en 1966 y que era capaz de explicar no sólo la cooperatividad positiva, como lo hacía ya el modelo concertado de MWC (Monod-Wyman-Changeux) publicado un año antes, sino que también daba cuenta de la cooperatividad negativa.

Quizás estimulado por los nuevos aires que el cambio de Brookhaven a Berkeley supuso, o por los motivos que fueran, el caso es que durante los primeros años en California, Koshland empieza a cobrar interés por

nuevos temas de investigación. Concretamente se interesa por la bioquímica de la quimiotaxis, junto con sus colaboradores diseña y construye un dispositivo que permite registrar el desplazamiento de células bacterianas en tres dimensiones. Así, descubren que, en lugar de cambios espaciales, las bacterias lo que detectan son cambios temporales de las concentraciones de los atractivos o repelentes. Además, también describen que esta memoria es actualizada en una escala temporal que va desde segundos a minutos. Hoy sabemos que dicha memoria y su continua actualización temporal es el resultado de la metilación reversible de receptores transmembranales quimotácticos, que transmiten la señal hacia unas proteínas llamadas Che que van a regular la frecuencia de avance (alta concentración de quimioatractivo) y giro (baja concentración de quimioatractivo).

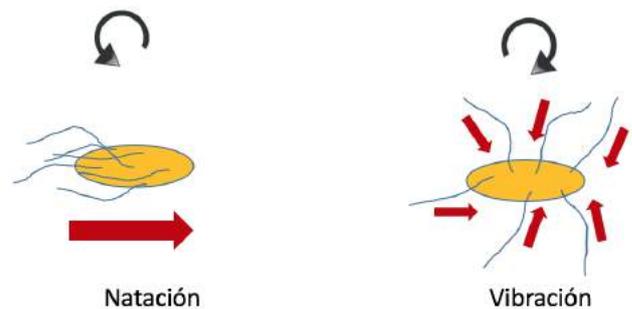


Figura 1. Quimiotaxis en bacterias. La bacteria sigue una trayectoria durante un periodo de tiempo (más o menos breve dependiendo de la composición química del entorno), se detiene y vibra durante un corto espacio de tiempo y nuevamente reanuda la natación en una dirección aleatoria. Esta breve vibración se origina por una, también breve, inversión del sentido de giro del motor flagelar. Cuando un flagelo gira en sentido antihorario, los filamentos helicoidales forman un haz compacto favoreciendo la natación sincronizada en una dirección. Cuando se invierte la rotación, el haz se desorganiza y cada flagelo propulsa en una dirección distinta haciendo que la célula vibre.

En los años 80, Dan se percató de que su amada Berkeley está experimentando dificultades para continuar en la vanguardia tras los nuevos avances que se están sucediendo en la biología molecular de eucariotas. Lo que es aún peor, a juicio de nuestro protagonista, la Universidad de Stanford (archirrival de Berkeley) está muy por delante en tales menesteres. Con el pleno apoyo de las autoridades académicas, Koshland diseña e implementa profundas reformas que conllevaron el reclutamiento de nuevos investigadores y el desmantelamiento de 16 departamentos universitarios, que quedarían redistribuidos en tres unidades: Biología Molecular y Celular (MCB), Biología Integrativa (IB) y Biología Vegetal y Microbiana (PMB). La resistencia

de los directores de los departamentos desaparecidos fue numantina, pero Koshland contaba con (i) las ideas claras, (ii) el apoyo de las autoridades de Berkely y (iii) una vía de escape y un refugio en la otra costa del país. No era casualidad que los informes de las medidas reformistas se distribuyeran los viernes por la tarde, justo cuando Dan volaba hacia el este, dirigiéndose al cuartel general de *Science*. Efectivamente, entre 1985 y 1995, Koshland pasaría 3 semanas al mes en Berkely y una semana al mes en las oficinas centrales de la revista *Science*, desempeñando el cargo de editor jefe. Con anterioridad, desde 1980 a 1984, ya había desarrollado labores editoriales, también como editor jefe, en la revista PNAS, donde exigió estándares externos a los miembros de la academia de ciencia americana que quisieran publicar en dicha revista.

Toda esta intensa labor de gestión que tuvo lugar durante los 80, la desarrollaría Dan Koshland sin darle la espalda a su verdadera vocación: la investigación científica. Así, pues, por mencionar un ejemplo, de estas fechas datan sus trabajos, en colaboración con Albert Goldbeter, sobre la ultrasensibilidad de orden cero. El concepto de ultrasensibilidad está ligado a las curvas que relacionan la magnitud de un estímulo con la magnitud de la respuesta que desencadena (curvas estímulo-respuesta). Así, estos autores califican dicha relación de ultrasensibilidad, cuando para pasar de un 10 a un 90 % de la respuesta máxima, se requiere un aumento del estímulo menor de 81 veces (Fig. 2).

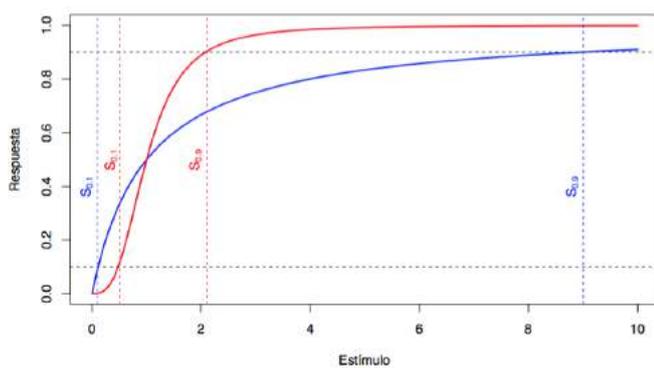


Figura 2. Curvas de respuesta al estímulo para una enzima michaeliana (azul) y una enzima cooperativa (rojo). En el primer caso el cociente $S_{0,9}/S_{0,1}$ es igual a 81, mientras que en el segundo caso es mucho menor.

El ejemplo típico son las enzimas que muestran cooperatividad (curva sigmoide) en comparación con las enzimas michaelianas (curva hiperbólica). Aunque las enzimas michaelianas son en apariencia «aburridas», cuando trabajan formando parte de un sistema complejo pueden dar lugar a «interesantes» propiedades emergentes. Una de estas propiedades descubierta y descrita

por Goldbeter y Koshland es la ultrasensibilidad de orden cero, que trato de explicar a continuación.

Supongamos que tenemos un sencillo sistema monocíclico de fosforilación-defosforilación, en el que la proteína diana, X, puede presentarse en dos formas: desfosforilada e inactiva (X) y fosforilada y activa (XP). Existe una enzima proteína quinasa y una enzima proteína fosfatasa que catalizan la fosforilación y desfosforilación, respectivamente, de la proteína diana. Ahora, vamos a plantear dos escenarios. En el primero, ambas enzimas trabajan en condiciones subsaturantes (orden 1), y en el segundo, supondremos que ambas enzimas trabajan en condiciones saturantes (orden 0). Analizaremos cómo es la respuesta (nivel de proteína diana activa) a cambios en el estímulo (niveles de proteína quinasa). Comprobaremos, y lo adelanto ya, que cuando tenemos a las enzimas modificadoras (quinasa y fosfatasa) trabajando a saturación, aparece lo que hemos dado en llamar ultrasensibilidad.

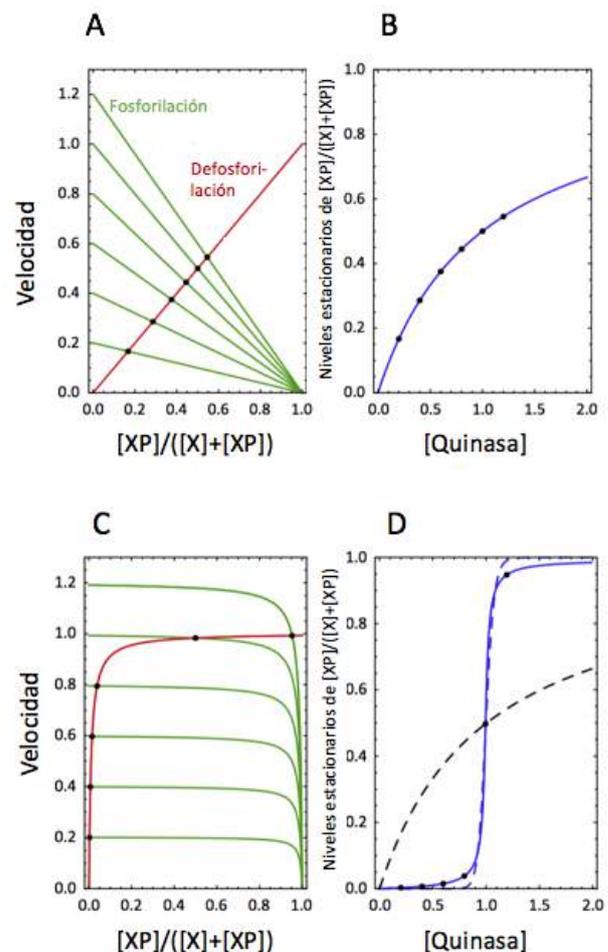


Figura 3. Ultrasensibilidad de orden cero (explicación en el texto).

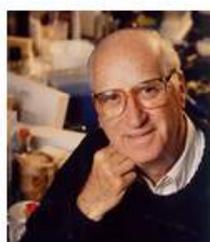
Para analizar el comportamiento del sistema en el primer escenario, vamos a representar las velocidades de fosforilación (curvas verdes en la figura 3A) y desfos-

forilación (curva roja). Ambas velocidades serán lineales con respecto a las concentraciones de sus sustratos (X y XP, respectivamente) ya que las enzimas responsables trabajan, como hemos supuesto, en orden 1. Hemos representado distintas rectas en verde, cada una suponiendo un determinado nivel de la proteína quinasa. En el punto en el que se intersecan ambas curvas (una verde con una roja), tendremos que ambas velocidades son iguales (la de fosforilación y defosforilación), por lo que la abscisa de dicho punto nos dará el valor de los niveles estacionarios de proteína diana activa (la fracción de la proteína diana total que se encuentra fosforilada). Así, en la gráfica 3B hemos representado fracción frente al correspondiente valor de la proteína quinasa (curva azul en Fig. 3B). Cuando, observamos esta gráfica estímulo (nivel de proteína quinasa) respuesta (fracción de proteína diana activa), vemos que el comportamiento es hiperbólico, por lo que no hay ultrasensibilidad. Sin embargo, si suponemos ahora que las enzimas modificadoras están trabajando en orden cero (Fig. 3C), la curva respuesta-estímulo tiene forma sigmoidal (curva azul en Fig. 3D, en negro discontinuo tenemos, a efectos comparativos, la curva hiperbólica de la figura 3B).

Quienes lo conocieron bien, coinciden en que Daniel

E. Koshland Jr fue un hombre que derrochó optimismo tanto dentro como fuera del laboratorio, hasta que el 23 de Julio de 2007 un infarto masivo acabó con su vida. Al propio Koshland le gustaba narrar un cuento que reflejaba las ventajas de ser optimista, para concluir, dejemos que Dan nos narre por penúltima vez ese cuento.

Érase una vez un niño que siempre estaba feliz y nunca había llorado en su vida. Los padres, preocupados, lo pusieron en manos de una batería de psicólogos que en seguida empezaron a hacer experimentos. En el primero, encerraron al niño en una habitación llena de juguetes rotos, pero el niño sonríe y se pone a repararlos para jugar con ellos. Tras un sin fin de experimentos de este tenor, en los que el niño nunca pierde su sonrisa, los psicólogos deciden pasar a mayores, y encierran al niño en una habitación en la que el estiércol de caballo le llega hasta el cuello. Al principio, el niño parece desconcertado, pero tras un segundo sonríe y tarareando una alegre melodía se pone a escavar. Los psicólogos, desesperados, detienen el experimento y le preguntan al niño –pero bueno, ¿se puede saber por qué estás tan contento estando rodeado de mierda? – El niño, mira hacia arriba y contesta: -con tanto estiércol, debe de haber un poni enterrado en algún lugar por aquí-.



Daniel E Koshland
(1920-2007)



Gilbert N Lewis
(1875-1946)



Wendell M Latimer
(1893-1955)



Glenn T Seaborg
(1912-1951)



Frank Westheimer
(1912-2007)



Bill Libby
(1908-1980)



Marian Elliot
(1921-1997)



Emil Fischer
(1852-1919)

Figura 4. El rostro de algunos de los protagonistas.

JUAN CARLOS ALEDO

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

Ámbito y política editorial

La revista *Encuentros en la Biología* (ISSN 1134-8496) es una revista de divulgación científica con carácter interdisciplinar, está editada por la Universidad de Málaga y publica periódicamente (primavera, verano, otoño, invierno) aquellas contribuciones originales que se enmarcan en un ámbito de encuentro entre las ciencias biológicas y las demás fuentes de conocimiento científico; esto es, conocimiento testado experimentalmente y avalado al menos por una fuente primaria de documentación. Aceptará también la edición de biografías de autores relevantes, de reseñas de libros y trabajos especializados, de imágenes para la portada, la sección «La imagen comentada» y otras secciones especializadas, así como noticias, comunicaciones y eventos relacionados con la biología. La editorial valorará positivamente la contribución de los trabajos en un formato ameno y accesible para estudiantes y profesores de todas las áreas de la biología, al igual que la presentación de las últimas novedades científicas en este área.

Encuentros en la Biología es un foro de difusión abierto para todas aquellas personas que estén interesadas en enviar sus aportaciones. Las contribuciones así presentadas deberán ajustarse a la política editorial y a las normas que a continuación aparecen como «Instrucciones para los Autores». La revista se reserva el derecho a realizar cuantas modificaciones en forma y diseño estime oportunas.

Instrucciones para los autores

1. Todas las contribuciones presentadas deberán ser inéditas o contar con la autorización expresa del organismo que posea los derechos para su reproducción, en cuyo caso la edición incluirá la referencia de su autoría. Los manuscritos recibidos serán además sometidos a revisión con medios técnicos para detección de plagios.
2. Cada contribución constará de un título, el nombre completo del autor o autores, su afiliación (institucional, académica o profesional), su dirección postal, correo electrónico y teléfono. Para distinguir la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (*, †, ‡, §, ¶, etc.) después del nombre de cada uno.
3. El documento se puede enviar en formato txt, rtf, sww/odt (OpenOffice/LibreOffice), doc/docx (MS-Word) o tex (LaTeX). Debido a las restricciones de espacio, la extensión no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho a dividirlo en varias partes que aparecerían en números distintos.
4. Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de genes y especies aparecerán en cursiva (*ABC*, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva los términos que se citen en un idioma distinto al castellano.
5. Los autores que no sean castellanohablantes pueden remitir sus manuscritos en inglés. Una vez aceptado, el equipo editorial elaborará un resumen en castellano.
6. Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos deberán adjuntarse en ficheros independientes. Cuando sea posible, utilice el formato vectorial no propietario pdf, svg, eps o ps. En caso de fotografías o figuras tipo *bitmap* se pueden enviar en formato jpg, tif o png con una resolución mínima de 300 ppp. Existe la posibilidad de incorporar breves animaciones en formato gif a baja resolución.
7. Las referencias bibliográficas se citarán dentro del propio texto, numeradas por orden de aparición. Al final del mismo, se incluirá la sección de *Bibliografía* o *Referencias* de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:
¹Einstein Z y Zwestein D. Spatial integration in the temporal cortex. *Res Proc Neurophysiol Fanatic Soc* 1: 45-52, 1974.
²Sóbol I. *Método de Montecarlo*. MIR, Moscú. 1976.
Si hay más de dos autores, se citará el primero seguido de «y otros».
Si el texto principal no incluye referencias bibliográficas, se ruega a los autores que aporten 3-4 referencias generales «para saber más» o «para más información».
8. Se anima a contribuir a la sección *la imagen comentada* con imágenes originales o de libre distribución (300 ppp de resolución como mínimo) acompañadas en documento aparte con un breve comentario de unas 300 palabras relacionado con la misma (descripción, información, técnica, etc.).
9. Se considerará cualquier contribución para las distintas secciones de la revista.
10. Envío de contribuciones: el original se enviará por correo a los coeditores o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al tema de la contribución. Como último recurso, se pueden enviar por correo postal acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.
11. La aceptación de todas las contribuciones se hará a petición de los miembros del equipo editorial, manteniendo en todo caso los co-editores la decisión final sobre la misma. También se podrá sugerir al autor mejoras formales o de contenido para adaptar el artículo al perfil de la revista. La notificación se enviará por correo electrónico al autor que figure como corresponsal.



encuentros con la ciencia

XIV edición

25 noviembre 2016 - 6 marzo 2017
Ámbito Cultural de El Corte Inglés de Málaga



Organizan

Dr. Enrique Viguera
Universidad de Málaga
Dra. Ana Grande
Universidad de Málaga
Dr. José Lozano
Universidad de Málaga
Mariola Argibay
IES Cinosos del Castillo
Juan Carlos Aznar
IES Vega de Mijas
Julia Toval
Sociedad Malagueña de Astronomía
Jose J. Reina
Colegio El Pinar

Colaboran

Fundación CIEDES
Ayuntamiento de Málaga
MUY Interesante
Centro del Profesorado de Málaga
Científicos Españoles en Reino Unido (CERU)
Universidad de Málaga
Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Patrocinan

Ámbito Cultural de El Corte Inglés
FECYT-MINECO
Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
BIONAND
Instituto de Investigación Biomédica - IBIMA
Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos
Euronutra
Smartick
Planeta Explora



Más actividades en:
[@enc_ciencia](#)
[facebook.com/encuentrosconciencia](#)
[www.encuentrosconciencia.com](#)

Dorling e ilustración: Guillermo Ferrer y Luisa López.
Photo courtesy of The British Institute, The University of Edinburgh

Exposiciones

2016
Lunes 19 diciembre - 19.00 h
(hasta el 20 de enero)
Inauguración exposición
**"BESTIARIUM:
Biodiversidad Rural"**
José Barea - Fedecrapes
2017
Viernes 27 enero - 19.00 h
(hasta el 6 de marzo)
Inauguración exposición
**"Islas Galápagos:
la evolución en acción"**
Dra. María del Mar Trigo
Patricia Silva
Universidad de Málaga

Conferencias

2016
Viernes 25 noviembre - 19.30 h
**Pseudociencia
en el supermercado**
Dr. José Manuel López
Nicolás - Universidad de Murcia
Viernes 9 diciembre - 19.30 h
**Editando genomas:
todo lo que ya podemos hacer
con las CRISPR y mucho más**
Dr. Lluís Montoliu
Centro Nacional de Biotecnología
CSIC
Lunes 19 diciembre - 19.30 h
**Razas autóctonas...
¿en peligro de extinción!**
Dr. Manuel Luque - Feagás
2017
Viernes 13 enero - 19.30 h
**No le enseñes a pescar,
enséñale a cultivar el mar**
Dra. Julia Béjar
Universidad de Málaga
Viernes 20 enero - 19.30 h
**Reprogramación celular:
su impacto actual y futuro
en nuestra sociedad**
Dr. José B. Cibelli - Bionand
Viernes 27 enero - 19.30 h
**El origen de la vida en
la Tierra: una odisea
científica inacabable**
Dr. Juli Peretó
Universidad de Valencia
Viernes 10 febrero - 19.30 h
**La oveja Dolly: historia
del primer animal clonado**
Dr. Miguel García Sancho
Universidad de Edimburgo
Viernes 24 febrero - 19.30 h
**Cuando la Tierra tiembla...
y revienta!**
Dra. Alicia Felpeto Rielo
Ministerio de Fomento
Lunes 6 marzo - 19.30 h
**Islas Galápagos,
un paraíso amenazado**
Dra. María del Mar Trigo
Universidad de Málaga