

# Encuentros en la Biología



# 20 AÑOS

...Y QUE CUMPLA MUCHOS MÁS!



Fisiología  
*Leptinas en obesidad*

Acuicultura  
*La liseta*

Vida y Obra  
*Haldane*

## Equipo Editorial y Créditos

### Co-Editores:

José María Pérez Pomares

[jmperezp@uma.es](mailto:jmperezp@uma.es)

Biología del desarrollo y cardiovascular

*Coordinación general- Editoriales- Entrevistas*

Miguel Ángel Medina Torres

[medina@uma.es](mailto:medina@uma.es)

Biología Molecular y de Sistemas-Biofísica-

Bioquímica

*Coordinación general- Editoriales- Monitor-*

*Maquetación*

### Comité editorial ejecutivo:

Alicia Rivera

[arivera@uma.es](mailto:arivera@uma.es)

Neurobiología

Enfermedades neurodegenerativas

*La imagen comentada*

Ana Grande

[agrande@uma.es](mailto:agrande@uma.es)

Genética-Virología, Patogénesis virales

*Rincón del doctorando*

Antonio Diéguez

[dieguez@uma.es](mailto:dieguez@uma.es)

Filosofía de la Ciencia

*A Debate-Recensiones*

Carmen González

[carmen.glez@uma.es](mailto:carmen.glez@uma.es)

Biblioteconomía

*Calidad y difusión*

Enrique Viguera

[eviguera@uma.es](mailto:eviguera@uma.es)

Genética- Genómica

*Monográficos-Eventos especiales*

Héctor Valverde Pareja

[hvalverde@uma.es](mailto:hvalverde@uma.es)

Biología evolutiva molecular

*Coordinación de espacios Web*

José Carlos Dávila

[davila@uma.es](mailto:davila@uma.es)

Biología Celular -Neurobiología

*¿Cómo funciona?*

Juan Carlos Aledo

[caledo@uma.es](mailto:caledo@uma.es)

Bioquímica-Biología Molecular,

Energética de procesos biológicos

*Vida y obra*

Juan Carlos Codina

[jccodina@uma.es](mailto:jccodina@uma.es)

Microbiología, Educación Secundaria

*Ciencias en el Bachillerato*

Luis Rodríguez Caso

[caso@eelm.csic.es](mailto:caso@eelm.csic.es)

Técnicas de Laboratorio

*Calidad y difusión*

Ramón Muñoz-Chápuli

[chapuli@uma.es](mailto:chapuli@uma.es)

Biología del desarrollo y cardiovascular

*Coordinación de edición electrónica- Foros*

*de la Ciencia*

### Encuentros en la Biología

Revista de divulgación científica

(Indexada en Dialnet)

Edición electrónica:

[www.encuentros.uma.es](http://www.encuentros.uma.es)

Correspondencia a:

Miguel Ángel Medina Torres

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

Facultad de Ciencias

Universidad de Málaga

29071 Málaga

[medina@uma.es](mailto:medina@uma.es)

[encuentrosenlabiologia@uma.es](mailto:encuentrosenlabiologia@uma.es)

### Entidad editora:

Universidad de Málaga

Editado SIN FINANCIACIÓN INSTITUCIONAL

Depósito Legal: MA-1.133/94

ISSN (versión electrónica): 2254-0296

ISSN (versión impresa): 1134-8496

Diseño:

Raúl Montañez Martínez [raulemm@gmail.com](mailto:raulemm@gmail.com)

### Comité editorial asociado:

Alberto Martínez

[almarvi@wanadoo.es](mailto:almarvi@wanadoo.es)

Educación Ambiental, E. para el Empleo

Alejandro Pérez García

[aperez@uma.es](mailto:aperez@uma.es)

Microbiología, Interacción planta-patógeno

Enrique Moreno Ostos

[quique@uma.es](mailto:quique@uma.es)

Ecología- Limnología

Félix López Figueroa

[felix\\_lopez@uma.es](mailto:felix_lopez@uma.es)

Ecología-Fotobiología, Cambio climático

Francisco Cánovas

[canovas@uma.es](mailto:canovas@uma.es)

Fisiología Molecular Vegetal, Bioquímica y

Biología Molecular

Jesús Olivero

[jesusolivero@uma.es](mailto:jesusolivero@uma.es)

Zoogeografía, Biodiversidad animal

Juan Antonio Pérez Claros

[johnny@uma.es](mailto:johnny@uma.es)

Paleontología

Margarita Pérez Martín

[marper@uma.es](mailto:marper@uma.es)

Fisiología Animal

Neurogénesis

María del Carmen Alonso

[mdalonso@uma.es](mailto:mdalonso@uma.es)

Microbiología de aguas, Patología vírica de peces

María Jesús García Sánchez

[mjgs@uma.es](mailto:mjgs@uma.es)

Fisiología Vegetal, Nutrición mineral

María Jesús Perlés

[Mjperles@uma.es](mailto:Mjperles@uma.es)

Geomorfología, Riesgos medioambientales

M. Gonzalo Claros

[claros@uma.es](mailto:claros@uma.es)

Bioquímica-Biología Molecular y Bioinformática

Raquel Carmona

[rcarmona@uma.es](mailto:rcarmona@uma.es)

Ecofisiología, Biorremediación

Salvador Guirado

[guirado@uma.es](mailto:guirado@uma.es)

Biología Celular-Neurobiología

Trinidad Carrión

[trinicar@uma.es](mailto:trinicar@uma.es)

Ciencias de la Salud, E-Salud

### Periodicidad:

Encuentros en la Biología publica 4 números ordinarios (uno por trimestre) y al menos 1 número extraordinario monográfico al año.

El equipo editorial de esta publicación no se hace responsable de las opiniones vertidas por los autores colaboradores.

## EDITORIAL

Con el presente número de *Encuentros en la Biología* se cierra el volumen 6 de la publicación, en el cual hemos celebrado el 20 aniversario de la revista. Con este volumen, hemos cerrado el ciclo de "normalización" de la nueva periodicidad de la revista, con un ejemplar ordinario en cada estación del año y al menos un número monográfico por volumen. Como ente vivo que es, *Encuentros en la Biología* seguirá experimentando cambios. Recientemente, nuestra revista ha recibido el reconocimiento de cumplir los criterios *Latindex*. También esperamos dar adecuada respuesta a la "asignatura pendiente" de la necesaria renovación de nuestro espacio en la *web*. Mientras tanto seguimos trabajando en varios números monográficos que prometen ser muy interesantes.

En este número final del volumen 6, número de transición entre dos años naturales, continúa nuestra colaboración con el área de divulgación de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, publicando dos artículos que originalmente vieron la luz en la URL SEBBM Divulgación en Enero y Febrero de 2014. Entre las secciones habituales, en el presente número de *Encuentros en la Biología* no faltan los *Foros de la ciencia*, *La imagen comentada* y la sección *Monitor* y aparece una nueva contribución para la sección *Vida y obra* (en esta ocasión, centrada en la figura de Haldane).

Dos artículos completan los contenidos de este número. El primero analiza los mecanismos moleculares de la leptina en obesidad. Este artículo complementa al artículo "*La leptina, una hormona*

*multifuncional que regula el balance energético*" que incluimos en la sección *SEBBM Divulgación*. El Dr. Vicente Barrios publicó este artículo en la sección de divulgación de SEBBM para conmemorar la concesión del Premio fronteras del Conocimiento 2012 de la Fundación BBVA a Douglas Coleman y Jeffrey Friedman precisamente por el descubrimiento del gen de la leptina. El segundo artículo hace una presentación de la liseta como una especie que ha sido introducida en acuicultura dentro del marco de los nuevos retos que la acuicultura afronta para conseguir su diversificación.

*Los co-editores*

129

## Índice

Editorial	129
<i>Foros de la Ciencia</i>	130
La imagen comentada	131
<i>Monitor</i>	132
SEBBM Divulgación	133
<i>Mecanismos moleculares de leptina en obesidad</i>	139
Nuevos retos para la diversificación en acuicultura: la liseta	141
<i>Vida y obra: Haldane</i>	143



### Leer los libros que construyeron la Historia de la Biología:

Nos referimos a los libros que marcaron el curso de la historia de los conocimientos biológicos y médicos. Libros de los que en muchos casos se conservan poquísimos ejemplares, y que tienen un valor incalculable. Hoy es posible algo que hubiera sido impensable hace algunas décadas, localizar, leer y disfrutar de estos libros. Gracias a Internet disponemos de varios sitios en los que existen ejemplares digitales de esos libros de los que hemos oído hablar, pero que tal vez nunca pensamos en leer. Sólo vamos a dar aquí algunos ejemplos, pero no es difícil encontrar muchos más. Empezamos por una serie de publicaciones previas a la invención de la imprenta y que no tienen valor científico, pero sí histórico y estético. Los bestiarios medievales de los siglos XII y XIII constituyeron durante siglos la única fuente de información disponible sobre la Naturaleza.

Generalmente estaban basados en la Historia Natural de Plinio, el *Physiologus*, obra escrita por monjes de Alejandría en el siglo II o III y en las Etimologías de San Isidoro de Sevilla (siglo VII). Hoy podemos disfrutar de la belleza de las ilustraciones presentes en los bestiarios en la espectacular web <http://bestiary.ca/>. Allí podremos conocer además las leyendas medievales sobre grifos, quimeras, basiliscos y bestias menos conocidas como catoblepas, cinamologus, jaculos, leucrotos o mantícoras.

Otra web fascinante es *Turning the pages online*, de la Biblioteca Nacional de Medicina del NIH (<http://ceb.nlm.nih.gov/proj/tp/books.htm>). Cómodamente podemos leer desde el papiro de Edwin Smith, primer texto médico de la historia (Egipto, 1600 AC) hasta la *Micrographia* de Hooke, pasando por la *Historiae Animalium* de Konrad Gesner o la maravillosa *De Humanis Corporis Fabrica* de Andrea Vesalio,

una obra clave en la historia de la Anatomía Humana.

Recomendamos por último la biblioteca digital BHL (*Biodiversity Heritage Library*), que cuenta con unos fondos digitales de más de 73.000 libros (<http://www.biodiversitylibrary.org/>). Para empezar no está nada mal hojear el *Systema Naturae* de Linneo (<http://www.biodiversitylibrary.org/item/10277#page/1/mode/1up>), una obra llena de sorpresas, por ejemplo en la forma de tratar a la especie *Homo sapiens*. Cien años antes que Darwin, Linneo se permite no ya relacionar a humanos y chimpancés, sino colocar incluso a los segundos dentro del género *Homo*. Eso sí, necesitaréis tener a mano un diccionario de latín.



### Instrucciones para los autores

La revista **Encuentros en la Biología** es una publicación que pretende difundir, de forma amena y accesible, las últimas novedades científicas que puedan interesar tanto a estudiantes como a profesores de todas las áreas de la biología. Además de la versión impresa, la revista también se puede consultar en línea en <http://www.encuentros.uma.es/>. **Cualquier persona puede publicar en ella** siempre que cumpla las siguientes normas a la hora de elaborar sus originales:

Todos los manuscritos deberán ser inéditos o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos de reproducción. Además, deben tener alguna relación con el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.

El formato del documento puede ser RTF, SXW/ODT (OpenOffice) o DOC (Microsoft Word). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho de dividirlo en varias partes que aparecerán en números distintos.

Cada contribución constará de un título, autor o autores, y su filiación (situación académica; institución u organismo de afiliación; dirección postal completa; correo electrónico; teléfono). Para diferenciar la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (\*, #, ¶, †, ‡) después del nombre de cada autor.

Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de los genes y las especies aparecerán en cursiva (*ABC*, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva aquellos términos que se citen en un idioma que no sea el castellano.

En esta nueva etapa, contemplamos aceptar que aquellos autores que no tengan el castellano como lengua materna puedan remitir sus manuscritos en inglés. Una vez aceptado, un resumen del mismo en castellano sería elaborado por el propio equipo editorial.

Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos, en blanco y negro puros, escalas de grises o color, deberán adjuntarse en ficheros independientes. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formatos TIFF, GIF o JPG, a una resolución de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.

Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas (cuatro a lo sumo) se citarán numeradas por orden de aparición entre paréntesis dentro del propio texto. Al final del mismo, se incluirá la sección de Bibliografía de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:  
Einstein Z, Zwestein D, DReistein V, Vierstein F, St. Pierre E. Saptial integration in the temporal cortex. Res Proc Neurophysiol Fanatic Soc 1: 45-52, 1974.

En caso de citar un libro, tras el título deben indicarse la editorial, la ciudad de edición y el año.

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".

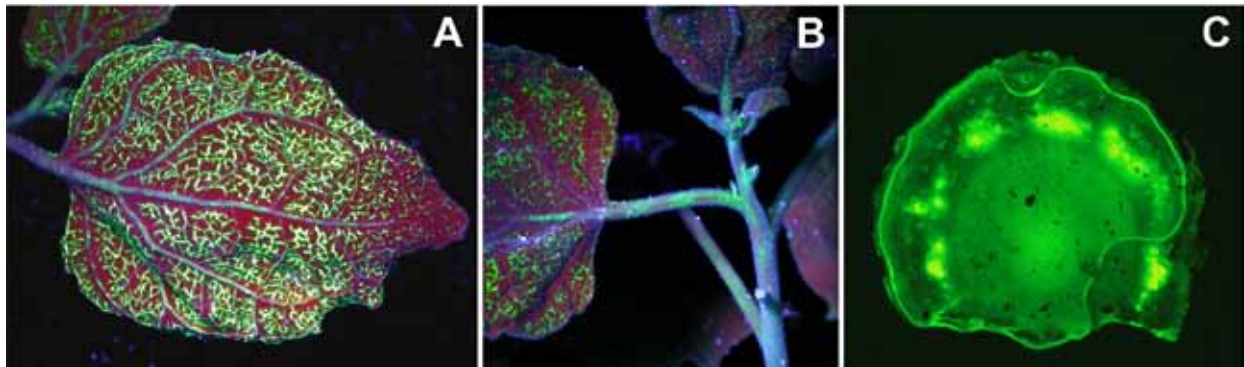
Aquellos que quieran contribuir a la sección **La imagen comentada** deberán remitir una **imagen original** en formato electrónico con una resolución mínima de 300 dpi y, en documento aparte, un breve comentario (de no más de 300 palabras) de la misma. Dicho comentario describirá la imagen, destacará la información relevante que aporta y/o especificará los procedimientos técnicos por los que se consiguió.

Los co-editores considerarán cualesquiera otras contribuciones para las diferentes secciones de la revista.

Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico a los co-editores ([medina@uma.es](mailto:medina@uma.es), [jmperezp@uma.es](mailto:jmperezp@uma.es)) o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al contenido de su contribución. Aunque lo desaconsejamos, también se pueden enviar por correo ordinario (Miguel Ángel Medina, Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.



## LA IMAGEN COMENTADA



131

***Nicotiana benthamiana* portadora de geminivirus.**

Las imágenes corresponden a plantas de *Nicotiana benthamiana* que contienen una construcción genética (2IR-GFP) diseñada para expresar GFP en las células en la que se replica el geminivirus *Tomato yellow leaf curl Sardinia virus* (TYLCSV). La replicación del genoma de DNA de este virus requiere la acumulación de la proteína viral denominada Rep. Esta proteína es capaz de reconocer una secuencia en el origen de replicación del genoma del virus e iniciar la replicación del mismo. La construcción 2IR-GFP contiene una repetición de la secuencia que sirve de origen de replicación. En presencia de la proteína Rep, se induce la formación de una molécula extracromosómica que conlleva un aumento en la expresión de GFP. De esta forma es posible monitorizar "in vivo" las células y tejidos de una planta infectada en la que el virus se está replicando.

Las fotos se obtuvieron de plantas 2IR-GFP infectadas con TYLCSV e iluminadas con luz UV. A y B muestran que la replicación del virus se produce sólo en los tejidos conductores. La foto C corresponde a un corte de la raíz en la que se identifica un aumento en la expresión de GFP en los tejidos floemáticos.

**Gabriel Morilla**

Investigador predoctoral en el Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología (área de Genética), Universidad de Málaga. Actualmente G. Morilla es *Trainee patent attorney* en Weickmann & Weickmann, Munich (Alemania)

**Eduardo Rodríguez Bejarano**

Catedrático del Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología (área de Genética), Universidad de Málaga.

[edu\\_rodri@uma.es](mailto:edu_rodri@uma.es)

### Fármacos aprobados por la FDA en 2013:

El CDER (*Center for Drug Evaluation and Research*) de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los Estados Unidos durante 2013 aprobó 27 nuevos fármacos para su uso en humanos. Estos compuestos aprobados para ser lanzados al "mercado" de la industria farmacéutica han sido 25 moléculas pequeñas y dos "biologicals" (anticuerpos monoclonales). Como en los años precedentes, han dominado los nuevos fármacos "huérfanos" (9) y los fármacos antisudorales (8). También se han aprobado tres nuevos fármacos para terapias metabólicas (dos para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 2 y una para dislipidemia), tres nuevos antivirales (dos contra el virus de la hepatitis C y uno contra el HIV) y tres nuevos productos para imagen biomédica.

Las predicciones de mercado señalan que 13 de estos 27 nuevos compuestos acumularán en 2019 unas ventas superiores a mil millones de dólares anuales. El compuesto para el que se prevé una mayor facturación (aproximadamente 6800 millones de dólares en 2018) es *Sofosbuvir* (Sovaldi), de la compañía *Gilead*. *Sofosbuvir* está aceptado para su uso contra la infección crónica por el virus de la hepatitis C en un régimen de tratamiento antiviral combinado por vía oral. Se trata del primer inhibidor de la polimerasa NS5B aprobado por FDA, inicialmente sólo para el tratamiento de los genotipos 2 y 3 HCV, aunque se espera que se consiga también que la FDA apruebe su uso para el genotipo 1HCV, que es el más frecuente en Estados Unidos. Sorprendentemente, el segundo fármaco con mayores expectativas de ventas (6000 millones de dólares anuales en 2019) es un derivado de un metabolito intermediario en el ciclo de Krebs: el dimetil fumarato. Este compuesto está siendo utilizado en Alemania desde hace decenios

para el tratamiento de la psoriasis. Con el nombre comercial *Tecfidera*, la compañía *Biogen Idec* ha conseguido que se apruebe para el tratamiento de casos de esclerosis múltiple con recidiva.

El número de febrero de 2014 de la revista *Nature Reviews Drug Discovery* publica un detallado análisis de estos nuevos medicamentos aprobados por la FDA.

Enlace: <http://www.nature.com/nrd/journal/v13/n2/index.html>

### Método del año 2013:

Como en años anteriores, el número de enero de 2014 de la revista *Nature Methods* publica un *Special Feature* dedicado al método escogido como "método del año" anterior. En esta ocasión, la elección ha recaído en los métodos de secuenciación de DNA y RNA de células individuales. Los contenidos de este *Special Feature* son libremente accesibles.

Enlace: <http://www.nature.com/nmeth/focus/moy2013/index.html>

### Breakthrough of the Year 2013:

Un año más la revista norteamericana *Science* ha designado el *Breakthrough of the Year* y los *Runners-Up* en el último número semanal del año, publicado en esta ocasión el 20 de Diciembre de 2013. En esta ocasión, este título honorífico se ha concedido a los avances en inmunoterapia del cáncer basada en el bloqueo de la función del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y de la proteína PF-1 (que se expresa en células T en apoptosis) con anticuerpos específicos. CTLA-4 fue descubierto en 1987. Hubo que esperar a 1996 para que un artículo publicado en *Science* demostrara que los anticuerpos capaces de bloquear

CTLA-4 eliminaban tumores en ratones. Hubo que volver a esperar hasta 2010 para que se publicaran los primeros datos clínicos positivos incontestables. En 2011 la FDA aprobó el uso del anticuerpo *ipilimumab* para el tratamiento de melanoma metastásico. Por su parte, PD-1 fue descubierta por un grupo japonés al comienzo de los años noventa aunque hubo que esperar hasta 2012 para ver publicados los primeros resultados de un anticuerpo contra PD-1 en ensayos clínicos. Durante 2013 se han sucedido noticias acerca de los muy prometedores resultados obtenidos en ensayos clínicos del uso combinado de ambos tipos de anticuerpos para el tratamiento de pacientes con melanoma.

La lista de *runners-up* (los temas de investigación que han quedado inmediatamente detrás del *Breakthrough* y que configuran una especie de "los 10 principales de la ciencia en 2013") muestra una vez más un predominio de las ciencias biológicas, pues 7 de los 9 temas corresponden a investigación en el campo de la Biología.

Enlace: <http://www.sciencemag.org/content/342/6165.toc>





# La Ciencia al alcance de la mano 133

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «La Ciencia al alcance de la mano» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en Enero y Febrero de 2014, respectivamente. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

([http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10)).

Coordinadores: José Manuel Bautista, Catalina Lara, María de los Ángeles Pajares, Gemma Rodríguez-Tarduchy e Isabel Varela Nieto.



## La leptina, una hormona multifuncional que regula el balance energético

**Resumen:** La leptina es una hormona sintetizada mayoritariamente en el tejido adiposo que informa al hipotálamo sobre los depósitos grasos, regulando el balance energético. Su carácter versátil se manifiesta en la modulación de numerosas funciones en distintos órganos, estando así sus acciones estrechamente relacionadas con su papel regulador de la homeostasis energética.

**Summary:** *Leptin is a hormone synthesized mainly in the adipose tissue, which informs to the hypothalamus about fat depots, thus regulating energy balance. Its versatile nature is demonstrated by the modulation of several functions in various organs, being their actions closely related to its regulatory role of energy homeostasis.*

**Autor:** Vicente Barrios  
Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología, Obesidad y Nutrición.

La concesión del Premio Fronteras del Conocimiento 2012 de la Fundación BBVA a Douglas Coleman y Jeffrey Friedman por el descubrimiento del gen de la leptina, hormona involucrada en la regulación central de la ingesta, supone un reconocimiento a ambos investigadores por este hallazgo crucial para la comprensión de los mecanismos reguladores del balance energético en el organismo, así como de la fisiopatología de la obesidad.

El incremento de la prevalencia de la obesidad en los países desarrollados ha incentivado la investigación sobre el papel del tejido adiposo en el desarrollo de trastornos adicionales inducidos por el aumento de peso. El tejido adiposo es un órgano endocrino que produce numerosas hormonas, llamadas adipoquinas, entre las que destaca la leptina. El descubrimiento en 1994 del gen que codifica esta hormona (1) abrió una nueva línea de conocimiento sobre el papel de los factores sintetizados por el adipocito en la regulación de la homeostasis energética y el metabolismo.

La ingesta y el control del peso corporal dependen de la interacción entre el sistema nervioso central y las señales procedentes de la periferia. La leptina, sintetizada preferentemente por el tejido adiposo, proporciona información sobre la cantidad de este tejido al hipotálamo, centro modulador de la ingesta y del balance energético (2), donde se une a sus receptores principalmente en el núcleo arcuato, una de las áreas hipotalámicas más importantes que regula esta función integradora, para inhibir la síntesis de los péptidos estimuladores del apetito denominados proteína relacionada con Agouti (AGRP) y el neuropéptido Y (NPY) y estimular la de proopiomelanocortina (POMC) y el transcrito relacionado con anfetaminas y cocaína (CART), que inhiben la ingesta (Figura, panel A). Por lo tanto, esta hormona tiene un efecto inhibitorio sobre la ingesta.

La activación del receptor de leptina (R-LEP) estimula las vías de señalización intracelulares que median sus acciones, siendo muchas de las dianas intracelulares compartidas con otras hormonas, como la insulina (3). Esta hormona tiene un efecto anorexigénico similar al de la leptina, inhibiendo la síntesis de péptidos orexigénicos y estimulando la de los inhibidores del apetito. Asimismo, la leptina mejora la homeostasis de la glucosa incrementando la sensibilidad insulínica en el hipotálamo. Por lo tanto, el cruzamiento de la señalización desempeña una función relevante en la fisiología y además, los cambios en la activación de ambas vías, no solamente en el sistema nervioso, sino en la periferia, están involucrados en el desarrollo de un perfil inflamatorio desfavorable presente en diferentes enfermedades (4). Uno de los casos más frecuente de alteraciones en la señalización es la resistencia a la acción de ambas hormonas, frecuentemente por un mecanismo de inhibición por el producto final, el supresor de señalización de citoquinas 3 (SOCS3) en el caso de la leptina y la fosfotirosina fosfatasa 1B (PTP1B) en la insulina, presentando un mecanismo de inhibición cruzada. La resistencia central provoca un aumento de la síntesis de péptidos estimuladores del apetito y la inhibición de los anorexigénicos, con un balance energético positivo que se traduce en una mayor ingesta y el aumento del peso corporal (Figura, panel B).

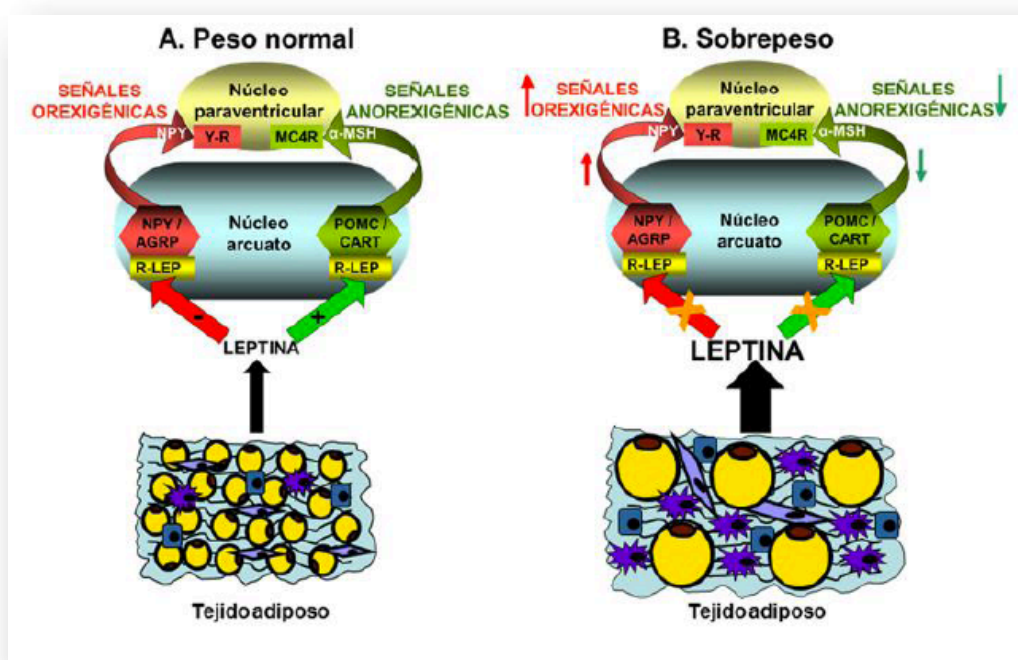
Aunque la leptina circulante procede principalmente del adipocito, numerosos órganos periféricos y el sistema nervioso central pueden producir pequeñas cantidades, teniendo además receptores para esta adipoquina. Así, desde su descubrimiento, se ha descrito su implicación en diferentes procesos y órganos, en muchos casos relacionados con su carácter de adipoquina y sus efectos sobre la homeostasis energética. En el sistema nervioso central, no solamente el hipotálamo regula la homeostasis energética, sino que otras áreas cerebrales están involucradas en esta función reguladora. Así, la corteza cerebral y el hipocampo presentan receptores para esta hormona, que interacciona con diferentes neurotransmisores para modular funciones estrechamente conectadas con la regulación de la ingesta (5). También se han descrito acciones neuroprotectoras de la leptina en diferentes áreas cerebrales mediadas no solamente por la activación de JAK2 y STAT3, sino por dianas de la vía clásica de la insulina, como Akt, lo que viene a confirmar nuevamente la estrecha relación entre ambas hormonas.



El carácter versátil de la leptina se manifiesta por la multiplicidad de sus acciones en tejidos periféricos (6). En el sistema circulatorio, la leptina aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, con implicaciones en la función endotelial y en la homeostasis de la presión sanguínea. Con respecto a la función respiratoria se han referido sus efectos sobre el desarrollo pulmonar, sugiriéndose un papel en el control respiratorio. Así, en obesos hay resistencia a la leptina relacionada con la apnea obstructiva. También está involucrada en la regulación del crecimiento lineal, función ligada con la homeostasis energética. De hecho, la leptina incrementa el contenido mineral óseo y tiene efectos mitogénicos sobre los condrocitos de la placa de crecimiento epifisaria, estimulando al mismo tiempo la síntesis y secreción de la hormona de crecimiento en el hipotálamo. Entre otras de sus múltiples acciones, podemos enumerar sus efectos sobre el tejido adiposo (7), aparato reproductor, riñón y su papel en la regulación de la respuesta inmune.

En resumen, la investigación sobre las vías de señalización activadas por la leptina y su interacción con otras hormonas reguladoras del metabolismo y la homeostasis energética representa un reto fascinante que ayudará a desvelar nuevos conocimientos sobre la fisiología de esta hormona y a entender los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

135



**Figura: Regulación por la leptina de la producción de los péptidos hipotalámicos moduladores del apetito.**

### SEMBLANZA BIOGRÁFICA DEL AUTOR

Vicente Barrios es licenciado en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid. Realizó su tesis doctoral en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Alcalá, estudiando el efecto de diferentes adicciones sobre sistemas de neurotransmisores. Como becario del Fondo de Investigación Sanitaria, analizó la implicación de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) en la fisiología y fisiopatología del crecimiento. En 1995, pasó a ser Titulado Superior Adjunto en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (HIUNJ) donde estableció el mecanismo de algunos efectos neuroprotectores de los IGFs en enfermedades degenerativas. En la actualidad, y desde su incorporación al CIBER como investigador en 2006, investiga sobre la regulación hormonal central de la homeostasis energética y la fisiopatología de la resistencia insulínica y la obesidad. Compagina su trabajo con los cargos de patrono en dos fundaciones de docencia e investigación, así como con la presidencia de la Comisión de Investigación Clínica del HIUNJ.

## REFERENCIAS

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372:425-432.
2. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 2007, 583:437-443.
3. Burgos-Ramos E, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, Canelles S, Argente J, Barrios V. Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *J Neurochem* 2011, 117:175-185.
4. Martos-Moreno GÁ, Kratzsch J, Körner A, Barrios V, Hawkins F, Kiess W, Argente J. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obes (Lond)* 2011, 35:1355-1362.
5. Perianes-Cachero A, Burgos-Ramos E, Puebla-Jiménez L, Canelles S, Frago LM, Hervás-Aguilar A, de Frutos S, Toledo-Lobo MV, Mela V, Viveros MP, Argente J, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, Barrios V. Acute up-regulation of the rat brain somatostatin receptor-effector system by leptin is related to activation of insulin signaling and may counteract central leptin actions. *Neuroscience* 2013, 252:289-301.
6. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011, 301:E567-E584.
7. Burgos-Ramos E, Canelles S, Perianes-Cachero A, Arilla-Ferreiro E, Argente J, Barrios V. Adipose tissue promotes a serum cytokine profile related to lower insulin sensitivity after chronic central leptin infusion. *PLoS One* 2012, 7:e46893.

136



## El impacto de la nueva legislación en la investigación con animales

**Resumen:** La entrada en vigor de la Directiva Europea 63/2010 supone un cambio jurídico importante en la investigación con animales realizada en Europa. Parte de esos cambios ya habían sido incorporados en nuestro país. Otros requerirán una adaptación costosa y compleja en el marco económico actual, con un impacto difícilmente predecible.

**Summary:** *The implementation of the European Directive 63/2010 implies an important legal change in Europe affecting research that involves the use of animals. Some of these changes had been implemented already in Spain. Others will require a costly and complex adaptation in a difficult economical scenario with an impact that is difficult to foresee.*

Autor: Belén Pintado  
Unidad de Transgénesis,  
CNB - CBMSO

El año 2013 supone un punto de inflexión en la legislación europea sobre experimentación animal. Mientras que la antigua Directiva (86/609/CEE) podía entenderse como una legislación de mínimos, la Directiva 63/2010 en cambio, sienta unos estándares comunes que persiguen armonizar de forma real el funcionamiento de la experimentación con animales en toda Europa. El proceso de incorporación de esta Directiva a la legislación española culminará con la modificación de la ley 92/2007 en la que previsiblemente se incluyan aspectos puntuales que, por el ordenamiento jurídico español, no pudieron incluirse en el Real Decreto 65/2013, tales como la modificación de las especies protegidas por la legislación, la inclusión de formas fetales en el tercer tercio de gestación o la modificación de la figura del silencio administrativo como equivalente a una aprobación tácita de un proyecto.

A diferencia de otros países de la Unión, parte de los cambios profundos que supone la Directiva del 2010 ya eran una realidad en España desde la entrada en vigor del RD 1201/2005. Por ejemplo, nuestra antigua legislación reconocía explícitamente el principio de las 3 "Rs", obligaba a la creación de comités éticos en los centros y requería una formación específica para poder desarrollar actividades como el cuidado, la realización de procedimientos, el diseño de experimentos o la supervisión del bienestar y la salud de los animales. También obligaba a la presencia de un responsable de bienestar en los centros de investigación y a la disponibilidad de un supervisor de salud animal.

A diferencia de otros países de la Unión, parte de los cambios profundos que supone la Directiva del 2010 ya eran una realidad en España desde la entrada en vigor del RD 1201/2005. Por ejemplo, nuestra antigua legislación reconocía explícitamente el principio de las 3 "Rs", obligaba a la creación de comités éticos en los centros y requería una formación específica para poder desarrollar actividades como el cuidado, la realización de procedimientos, el diseño de experimentos o la supervisión del bienestar y la salud de los animales. También obligaba a la presencia de un responsable de bienestar en los centros de investigación y a la disponibilidad de un supervisor de salud animal.

Sin embargo, y a pesar de todo el camino ya recorrido, la nueva legislación supone un salto cualitativo muy importante que incorpora en nuestro funcionamiento conceptos nuevos. Por ejemplo, dejamos de hablar de procedimientos, sustituyendo este término por el de proyecto. Éste se define como el conjunto de actuaciones que se realizan sobre un animal. Este cambio busca el recopilar en un único documento todas las actuaciones experimentales para conseguir el objetivo, es decir obliga a una concepción más global de los experimentos.

En aras de la transparencia, además se requiere una explicación del mismo en forma de un resumen no técnico con acceso público. Otra novedad importante es que se incluye la necesidad de hacer una evaluación retrospectiva del efecto a nivel de bienestar animal que han tenido las actuaciones previstas en un proyecto. Es decir, no sólo se hace una predicción de lo que puede suceder a nivel de bienestar animal, sino que esta predicción se confirma a posteriori en base a las observaciones realizadas durante el proyecto en un estudio retrospectivo.

En el nuevo marco legal se identifica un responsable del proyecto, el investigador que lo propone, y un órgano de supervisión de bienestar animal, el OEBA, que vela por que los proyectos se desarrollen de acuerdo a las condiciones aprobadas. La responsabilidad de autorizar los proyectos ya no es potestad de los comités éticos de las instituciones, ahora recae en las autoridades competentes, las comunidades autónomas en el caso de España. Éstas autorizan los proyectos basándose en un informe del órgano de bienestar animal del centro y una evaluación ética realizada de forma totalmente independiente por una nueva figura, los llamados “órganos habilitados”, que deben garantizar la limpieza del proceso de evaluación, tanto de la solicitud, como de la evaluación retrospectiva mencionada anteriormente. Con el fin de no entorpecer el desarrollo de los proyectos, la legislación exige una respuesta por la autoridad competente en un plazo de 40 días desde la presentación de la documentación, salvo proyectos de gran complejidad en los que se admite una prórroga.

Por último es de destacar un cambio cualitativo importante en lo referente a la formación. No sólo se obliga a que todo el personal que realiza funciones relacionadas con la utilización de animales tenga una formación adecuada, además es necesario actualizarla de forma constante. En resumen, la nueva Directiva obliga a una formación continuada y específica, es decir dirigida a las especies animales que se van a utilizar.

A nadie se le escapa que todas estas modificaciones suponen una mayor carga laboral y administrativa que no podía haber llegado en peor momento, con una recesión económica que está afectando con especial dureza a la financiación en investigación. Los recursos disponibles difícilmente podrán aplicarse a la implementación de la legislación, lo que supondrá en bastantes casos el tener que abandonar estudios in vivo o dejarlos a unos niveles mínimos, con ellos, se limitará claramente nuestra competitividad en comparación con otros países con medidas legales más laxas. Hará falta tiempo para saber si los potenciales beneficios de hacer una investigación de mejor calidad serán capaces de compensar la mayor inversión de recursos económicos y humanos que esta legislación exige o si, por el contrario, supondrá una deslocalización de la investigación con animales fuera de la Unión Europea.



**Figura: Manual de Protección de los animales utilizados para fines científicos.**

### SEMBLANZA BIOGRÁFICA DE LA AUTORA

Licenciada en Veterinaria en 1982, realizó su tesis doctoral en el departamento de Fisiología de esta facultad especializándose en la obtención, cultivo y manipulación de embriones. En 1986 se incorporó al departamento de Reproducción animal y realizó una estancia en el *Animal Reproduction Laboratory* del USDA en Maryland, donde entró en contacto con la transgénesis, iniciando una línea de trabajo que le permitió especializarse en la generación de modelos animales con diferentes fines. Inicialmente con una perspectiva más productiva, y a partir de 1996 fundamentalmente enfocados hacia la caracterización de enfermedades. Durante los años en que ha trabajado en este campo, la transgénesis ha pasado a ser una herramienta indispensable en la investigación biomédica. Ya al frente de la Unidad de transgénesis CNB-CBMSO, ha tratado de compaginar su actividad investigadora con la puesta en marcha de un servicio que facilite a diferentes grupos de investigación abordar proyectos de este tipo.

### REFERENCIAS

1. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/legislation\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm)
2. <http://www.secal.es/>
3. <http://www.cnb.csic.es/~transimp/leyes.html>

## MECANISMOS MOLECULARES DE LEPTINA EN OBESIDAD

José Antonio Velázquez Domínguez y Mario Alberto Ocaña Esponda

Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Laboratorio de Biomedicina Molecular II, Instituto Politécnico Nacional. México D.F. México.

[jauam14@yahoo.com.mx](mailto:jauam14@yahoo.com.mx)

139

La leptina, una hormona secretada por los adipocitos, está constituida por 146 aminoácidos. La leptina humana presenta una homología del 83% con la de rata y del 84% con la de ratón. El gen que codifica para esta proteína es el *Ob* y se encuentra en el cromosoma humano 7q31.3. Dicho gen consta de 650 kb y está constituido por 3 exones separados por 2 intrones. En la rata se localiza en el cromosoma 5q33 (la región que codifica para la síntesis de la leptina se localiza en los exones 2 y 3). La región promotora del gen está regulada por diversos elementos como el AMP cíclico y los glucocorticoides, aunque aún se desconocen las regiones responsables de la expresión específica en tejido adiposo o en el balance energético [1].

Esta hormona circula junto con la forma soluble de su receptor y ejerce su función al unirse al mismo. Hasta el momento se han caracterizado seis isoformas de su receptor *ObRa-f*, pero solo el *Ob-Rb* contiene el segmento intracelular para la activación de las cinasas. Estructuralmente *ObRb* es la forma más larga, que está anclada a la membrana; además contiene una región *Box* que permite la activación de la señal intracelular mediante el sistema *JAK-STAT3*, el cual activa a *JAK2*, induciendo a una autofosforilación del complejo *ObRb-JAK2* y fosforilando a los dominios *SH2*, una vez fosforiladas, funcionan como reguladoras transcripcionales [2].

Al unirse la leptina a su receptor *Ob*, éste se dimeriza y se une a las *JAK* que, a su vez fosforilan los residuos de tirosina mismos que son reconocidos por las proteínas *STAT3* (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), citocinas que se unen a estos residuos de tirosina fosforilados. Por su parte las proteínas *JAK* fosforilan a estas proteínas formando dímeros de proteínas *STAT* que son capaces de activar la transcripción de determinados genes diana en el núcleo celular.

El receptor *ObRb* se ha identificado en el hipotálamo y se asume como el principal efector en desencadenar las acciones de esta hormona. Se dice que hay un efecto en la reducción del peso dado por acción de leptina mediada por *JAK-STAT* de transducción de señales en el hipotálamo. Los sitios de unión específicos se localizan en núcleo arcuato (o arqueado) del hipotálamo, eminencia media y en el plexo coroideo.

En condiciones fisiológicas, la cantidad de leptina producida por la grasa está directamente relacionada con la masa de los tejidos, en especial con el tejido adiposo. La deficiencia y resistencia a la leptina conducen a la hiperfagia y la disminución del gasto energético en el huésped, lo cual condiciona a la obesidad, el tipo de resistencia a la insulina de la diabetes, y una disminución en masa corporal magra, por lo cual la deficiencia de leptina en el ratón provoca una marcada reducción en la ingesta de alimentos y la normalización de su peso.

El núcleo arqueado del hipotálamo (ARC) es importante para la regulación del balance energético y es considerado uno de los principales en los objetivos de la leptina. El RNAm del receptor de leptina está densamente expresado en las neuronas del ARC, especialmente la proopiomelanocortina (POMC) que contienen las neuronas y la proteína relacionada llamada agouti (*AgRP*). Estos dos subtipos de neuronas del ARC tienen efectos opuestos en la ingesta de alimentos y el metabolismo de la energía. Por su parte la actividad de las células POMC reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, mientras que *AgRP* estimula la alimentación y el aumento de peso corporal [3].

Así mismo, en el musculo esquelético, el hígado y las células beta pancreáticas, leptina inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis. Dicha sensibilidad se logra mediante la inhibición de la malonil-Co-A, lo que incrementa el transporte de ácidos grasos a la mitocondria para la  $\beta$ -oxidación. Algunos reportes han demostrado que una infusión de leptina de 1 a 94 ng/ml durante 12 días, incrementa la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Este incremento de la presión arterial es inducido por la leptina y pudiera ser debido a una acción a nivel neuronal, pero la administración intracerebroventricular de leptina mimetizó los efectos de la administración sistémica.

Las acciones antihiper glucémicas de la leptina están mediadas por diferentes órganos, una de sus acciones es mejorar la sensibilidad a insulina al disminuir los lípidos en el músculo esquelético, en el hígado y en las células  $\beta$ -pancreáticas, por una activación directa de la proteína cinasa activada por AMP, por la inhibición de la malonil coenzima-A y por acciones indirectas

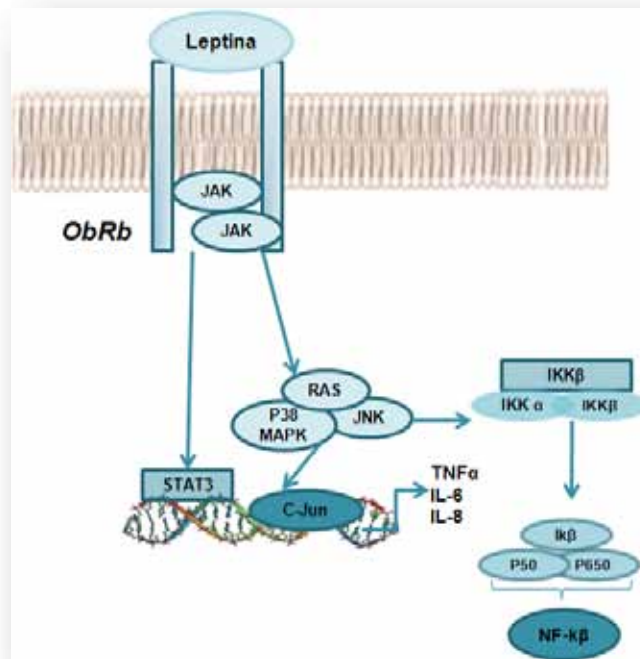
mediadas en las terminales neurales simpáticas, estimulando receptores adrenérgicos que incrementan el transporte de los ácidos grasos a la mitocondria para la  $\beta$ -oxidación.

El reconocimiento de leptina-ObRb induce a la activación de las señales mediante las proteína cinasas activadoras de mitogeno (MAPK's), p38, las cinasas reguladoras de la señal extracelular (ERK), las cuales se traducen en la activación del factor de transcripción STAT3 y la formación del complejo STAT3-C-Jun, el resultado es la síntesis de citocinas proinflamatorias principalmente: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL8, IL10, e IL-12.

Por otro lado la leptina también induce la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (NOS), las cuales se sugiere son el anclaje entre hiperglucemia y daño vascular, debido a que estas desencadenan el proceso de inflamación crónico. Además,

las ROS contribuyen a la subsecuente sobre activación de los factores nucleares como las Jun cinasas (JNK's) específicamente la C-Jun en combinación con el factor nuclear kapa B (NF- $\kappa$ B), los cuales estimulan la expresión de genes que codifican para las citrinas [4].

En individuos obesos en los que los niveles plasmáticos de la leptina están elevados, se sugiere que pueden tener efectos directos en miocardio en donde se han asociado a la deficiencia cardiaca en ventrículo izquierdo. Por ejemplo a ratones ob/ob, deficientes de leptina se les administró esta adipocina y éstos exhibieron un grado de apoptosis en cardiomiocitos superior al normal, lo que sugiere que leptina puede además inducir la generación de ROS en musculo cardiaco desencadenando efectos adversos en dicho tejido.



**Figura 1: Mecanismo de acción de la leptina.** La cascada de señalización intracelular inicia con el reconocimiento de leptina a su receptor ObRb, activando la vía de las Jak-STAT3, induciendo la síntesis de las interleucinas TNF  $\alpha$  , IL6, IL8 y la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$  B.

**Bibliografía citada:**

1. García Soto Norma; 2007, Leptina; Revista de Endocrinología y Nutrición; 15 (3), 132-137.
2. Simón E., Del Barrio A.S.; 2002; Leptin and obesity; ANALES, Sis San Navarra 25(supl.1),53-64.
3. Sawsan Sader, Min Nian and Peter Liu; 2003; Leptin: A Novel Link Between Obesity, Diabetes, Cardiovascular Risk, and Ventricular Hypertrophy, Circulation; 108; 644-646.
4. Garza Jacob C., Guo Ming, Zhang Wei, and Lu Xin-Yun; 2008; Leptin Increases Adult Hippocampal Neurogenesis in Vivo and in Vitro, The Journal of Biological Chemistry, 283 (26); 18238-18247.

# Nuevos retos para la diversificación en acuicultura: la liseta (*Chelon labrosus*)

Isabel Pujante y Juan Miguel Mancera

Departamento de Biología, Facultad de Ciencias del Mar y Ambientales, Universidad de Cádiz, 11510

Puerto Real, Cádiz.

[isabel.pujante@uca.es](mailto:isabel.pujante@uca.es)

## Breve descripción de la especie

*Chelon labrosus* (Risso, 1827), comúnmente conocida como lisa, liseta o corcón, es un teleósteo marino de la Familia Mugilidae muy frecuente en zonas costeras y estuáricas. Se caracteriza por ser una especie anfídroma, migrando a aguas salobres o lagunares para alimentarse (1). Esta especie se reproduce en zonas alejadas de costa, presentándose como especie dominante dentro de la comunidad íctica, y constituyendo tanto un elemento clave en el funcionamiento del ecosistema como un recurso pesquero importante. La liseta es una especie euriterma y eurihalina, capaz de soportar amplios rangos de temperatura y salinidad. Su alimentación está basada en el consumo de zooplácton, siendo filtradores y detritívoros (2). Esta especie, al igual que ocurre con el resto de mugílidos, sufre una modificación de su régimen alimenticio al aumentar de talla, siendo zooplantófagos en estadios tempranos y fitobentónicos en estadios adultos. Estos cambios en la composición de la dieta están ligados, en parte, a la variabilidad espacial y temporal de los distintos tipos de alimento, como ocurre en ambientes estuáricos. Por tanto, la liseta puede ser considerada un componente importante en el flujo energético a través del ecosistema, ya que se alimenta del nivel trófico inferior.

## La alimentación: principal problema en acuicultura

Antiguamente, la forma más común de acuicultura que se utilizaba era el cultivo extensivo, sin adición de alimento complementario. En este tipo de cultivo, se obtenía una escasa efi-

ciencia de producción. Por ello, a lo largo de los años, la acuicultura ha ido evolucionando progresivamente hasta transformarse en cultivos intensivos que garantizan una viabilidad económica de los mismos. A diferencia del resto de animales, las especies acuáticas presentan tanto un mayor requerimiento proteico como un gran aprovechamiento energético. Este hecho hace que exista una incorporación mayoritaria de concentrados proteicos en los piensos para acuicultura, siendo los de origen animal (como es el caso de la harina de pescado) los más empleados. Sin embargo, diversos factores (encarecimiento de la materia prima, escasez de suministro, consideraciones ecologistas, etc) han

favorecido la inclusión de otras materias proteicas de origen vegetal (como por ejemplo la harina de soja, levadura de cerveza, gluten de maíz, etc.).

Alimentar peces supone suministrarles todos los nutrientes que requieran en cada momento y en la cantidad que sea necesaria, por lo que a la hora de la alimentación de las especies cultivadas se han de considerar dos aspectos importantes: i) los requerimientos nutricionales y energéticos específicos

necesarios para el mantenimiento y la producción (crecimiento y reproducción), y ii) las características generales de la alimentación de los peces, que son los aspectos particulares relacionados con la fabricación del pienso o bien a la obtención de alimento vivo. Por tanto, la alimentación es el principal problema de la acuicultura, pues el rendimiento final del cultivo depende, para cada especie, de la cantidad y la calidad del alimento.

En la producción acuícola, la alimentación representa un factor importante en los costes de producción siendo la harina de pescado la

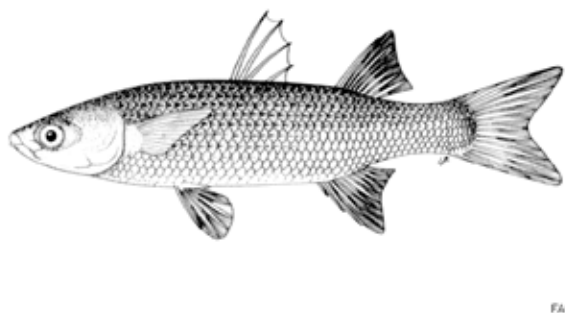


Figura 1: *Chelon labrosus* (Risso, 1827). Tomada de [www.fao.org](http://www.fao.org)

principal fuente proteica usada en la fabricación de pienso; aunque, por las diferentes razones expuestas anteriormente, se están realizando investigaciones para su sustitución por otras fuentes proteicas de origen vegetal. Los resultados obtenidos parecen indicar que estas nuevas fuentes proteicas, debido a su amplia disponibilidad y su bajo coste, son la alternativa más viable.

### Cultivo de nuevas especies: la liseta (*Chelon labrosus*)

En los últimos años ha predominado la tendencia hacia el cultivo de especies omnívoras y/o herbívoras, lo que permite incrementar los porcentajes de sustitución de harina de pescado por harina vegetal, disminuyendo así los costes de producción de las empresas acuícolas y preservando la biodiversidad de los ecosistemas marinos.

Los mugílidos representan un grupo importante dentro de la pesca comercial, ya que se pueden encontrar en cualquier ambiente costero, sobre todo en aguas salobres. Su cultivo se ha practicado en policultivos o cultivos extensivos durante siglos de forma tradicional. En algunos países del Mediterráneo, se producen mediante cultivos integrados, reduciendo los costos de electricidad por bombeo y aprovechando la energía trófica residual. De este modo, mediante este sistema se han conseguido buenos resultados en la estimulación de la maduración sexual y el desove.

En la Bahía de Cádiz, donde la acuicultura en estero está bastante desarrollada, las especies de la Familia Mugilidae son de gran interés tanto por su hábito alimenticio variado, que se ajusta a las condiciones de cultivo en estero, como por la alta valoración que presentan las diferentes especies de dicha Familia por parte del consumidor.

La liseta, al igual que el resto de mugílidos, es una especie que modifica su hábito alimenticio de omnívoro a herbívoro a lo largo de su ciclo de vida (3). Este hecho es un punto a favor a la hora de su cultivo, pues asimilan mejor las dietas vegetales, siendo posible la sustitución parcial o total de las harinas de pescado por harinas de origen vegetal. De este modo, y debido al menor coste de estas últimas, se produciría una disminución de los costes de alimentación y consecuentemente un descenso en los costes de producción. Además, es una especie que se puede encontrar en cualquier ambiente costero, gracias a su capacidad para soportar grandes cambios de salinidad y temperatura (4), pudiendo pasar largos periodos de ayuno. Todas estas características, junto con su buen valor comercial, la hacen una especie idónea para ser cultivada y, por tanto, una buena opción de diversificación en acuicultura. Sin embargo, existen lagunas en el conocimiento sobre la fisiología de esta especie, siendo necesario profundizar en dichos aspectos con el objeto de lograr establecer las mejores condiciones de cultivo para esta especie.

#### Bibliografía citada:

1. McDowall R M. Diadromy in fishes. Croom Helm, Londres. 1988.
2. Koutrakis E T, Athanassios C T y Apostolos IS. Temporal variability of the ictiofauna in a Northern Aegean coastal lagoon (Greece). Influence of environmental factors. Hydrobiologia, 543: 245-257, 2005.
3. Wassef EA, El Masry MH, Mikhail FR. Growth enhancement and muscle structure of striped mullet, *Mugil cephalus* L., fingerlings by feeding algal meal-based diets. Aquaculture Research, 32 (Suppl. 1): 315-322, 2001.
4. Pujante IM, Martos-Sitcha JA, Ruiz-Jarabo I, Mancera JM. Osmoregulation and energy metabolism in the thick-lipped grey mullet (*Chelon labrosus*) submitted to different environmental salinities. IV Foro Iberoam. Rec. Mar. Acui.: 399-407, 2012.



## Haldane, biólogo inspirador, hombre polémico

143

“La belleza intelectual se basta a sí misma, y sólo por ella, más bien que por el futuro bien de la humanidad, el sabio se condena a largos y penosos trabajos”. He querido arrancar con esta cita de Don Santiago Ramón y Cajal, para añadir que en muchas ocasiones, una vez descontada la belleza intelectual de los éxitos que hayan podido jalonar la vida de nuestro sabio, tan sólo queda una existencia sacrificada y poco excitante en un sentido mundanal, y desde luego de escaso interés para el público general. No es este el caso del sabio que nos ocupa, John Burdon Sanderson Haldane. Muchos de los rasgos de su personalidad son verdaderamente inspiradores, su vida privada no estuvo exenta de episodios tempestuosos, y su contribución al conocimiento ha sido lo suficientemente relevante para hacerle un hueco en el santoral científico. Así, pues, propongo al lector hacer un pequeño esfuerzo para conocer quién fue y qué hizo este gran biólogo.

Empecemos por el principio. Haldane nace en Oxford en 1892 en el seno de una familia aristocrática de origen escocés, lo que le facilita una exquisita formación. Primero en el prestigioso Eton College y más tarde graduándose en Matemáticas y Filosofía, en la Universidad de Oxford. Esta educación oficial se vio complementada con la influencia de su padre, quien fuera un notable fisiólogo británico. Así lo corroboran sus propias declaraciones: “Dado que mi titulación universitaria es en clásicas y no en ciencias, mi formación científica se la debo en gran medida a mi padre, para quien trabajé

como aprendiz desde los ocho años”. Se cuenta que siendo un niño de corta edad, tras herirse y sangrar le preguntó a su padre si se trataba de oxihemoglobina o carboxihemoglobina. Es posible que esta anécdota sea apócrifa, pero no cabe duda que J.B.S. Haldane fue una persona de una singular inteligencia. En este punto, es oportuno señalar que quizás una de las claves del éxito profesional de Haldane, fue su particular talento para resolver problemas de una disciplina utilizando aproximaciones de otra disciplina bien distinta. Decía Laplace que descubrir es aproximar dos ideas que se hallaban separadas. A lo largo de su vida, Haldane dio muestras de tener un extraordinario talento para aproximar ideas y efectuar descubrimientos en ámbitos muy diversos de la ciencia.

Dotado con esta perspicacia, no sorprende la precocidad de su primer descubrimiento. Siendo aún estudiante en Eton, se dedicó a analizar y reinterpretar datos que habían sido publicados por otros autores, proporcionando las primeras evidencias de ligamiento de genes en vertebrados (casi 40 años antes de que se conociera la naturaleza química de los genes). En unas notas autobiográficas, J.B.S. reconocía que los años de su juventud en Eton, distaron mucho de ser felices. Su temperamento y soberbia, comparables en magnitud a su intelecto, no le granjearon ni amigos ni el cariño de sus profesores. Aquí nuevamente viene a colación una cita de Don Ramón: “de los dóciles y humildes pueden salir los santos, pocas veces los sabios”. Apenas

terminados sus estudios en Oxford, Haldane se alista en el ejército británico al estallar la Gran Guerra (1914-1918). A su vuelta, terminado el conflicto bélico, se incorpora en Oxford donde enseña Fisiología e investiga en dicha disciplina y en Genética. En esta época realiza estudios, hoy día considerados clásicos en el ámbito de la Fisiología, sobre la regulación de la respiración (intercambio gaseoso) y su conexión con el pH sanguíneo. Haldane padre había demostrado que el nivel de dióxido de carbono en sangre ejercía un efecto regulador sobre el ritmo de ventilación. Sin embargo, el mecanismo de dicho efecto era desconocido. Haldane hijo sospechaba que podía deberse al efecto de acidificación que tiene el CO<sub>2</sub> al disolverse en agua. Para demostrar tal hipótesis, J.B.S. razonó de la siguiente forma; si la acidificación de la sangre es el factor determinante que aumenta el ritmo de ventilación, entonces un aumento en la concentración sanguínea de una base como bicarbonato sódico, debía tener el efecto opuesto disminuyendo el ritmo de ventilación, para permitir retener CO<sub>2</sub> y restablecer el pH sanguíneo. Para demostrar tal conjetura, realizó un experimento en el que se empleó a sí mismo como cobaya. Tras consumir 43 g de bicarbonato, comprobó que efectivamente disminuía el ritmo de respiración. No contento con tal temeridad, se propuso ahora el experimento reverso, aumentar el pH de su sangre y observar qué ocurría. Esta parte de la experimentación resultó ser más laboriosa. En los primeros intentos, empleando HCl, fue incapaz de dar con una dosis de

compromiso (que acidificara la sangre sin resultar letal). Tras varios intentos para sortear tales obstáculos, finalmente dio con la solución consumiendo cloruro amónico. En el primer intento con esta sal, diluyó 5 g en 100 ml. Tras beber la disolución enfermó de tal manera, que no pudo realizar las medidas deseadas. No desistió, y tras llevar a cabo diluciones mayores terminó completando sus estudios. Huelga aclarar que este palmario desprecio hacia su bienestar personal, no debe tomarse como ejemplar. En descargo de nuestro genio, se puede argumentar que la práctica de experimentar sobre sí mismo fue una costumbre heredada de su padre.

En 1922, por invitación de Frederick Gowland Hopkins, Haldane se traslada a la Universidad de Cambridge, donde durante 10 años enseñaría Bioquímica. Aquí inicia y desarrolla sus investigaciones sobre enzimas. Durante sus primeros años en Cambridge, Haldane junto con Briggs publican un breve artículo en el que ambos autores desarrollan el modelo de estado estacionario de Briggs-Haldane, que todo estudiante de Biología conoce bien. Se trata de un modelo más general que el propuesto unos años antes por Michaelis y Menten para explicar la curva de saturación de las enzimas. Otra importante contribución de nuestro hombre a la enzimología, es la llamada relación de Haldane. J.B.S. se percató de que el valor que pueden tomar los parámetros cinéticos (velocidad máxima,  $V_m$ , y constante de Michaelis,  $K_m$ ) de una enzima, vienen constreñidos por el valor de la constante de equilibrio,  $K_{eq}$ , de la reacción catalizada. Así, la relación de Haldane puede formularse como:

$$K_{eq} = (V_{md} K_{mi}) / (V_{mi} K_{md})$$

donde los subíndices d e i hacen referencia a la reacción directa e inversa, respectivamente. Esta sencilla fórmula tiene su importancia, ya que mientras que los parámetros cinéticos de una enzima son susceptibles de ser modificados mediante las modernas técnicas de ingeniería genética (incluyendo las aún más modernas técnicas de evolución dirigida), la constante de equilibrio es un parámetro termodinámico, sobre el que no podemos influir. Imagine el lector a un moderno biólogo molecular (o biotecnólogo) empeñado en modificar una enzima para que sus parámetros cinéticos tomen unos valores deseados. Antes de embarcarse en largos y penosos trabajos experimentales, sería conveniente que comprobara, mediante la mencionada fórmula, si esos valores son compatibles con la termodinámica. Lamentablemente, no todos los biólogos conocen como debieran la relación de Haldane, y a este respecto puedo contar una anécdota en la que me vi involucrado durante mis primeros años de investigador independiente. Había mandado el manuscrito de un trabajo en el que, en un determinado momento, apelaba a la relación de Haldane para desarrollar una idea y finalmente extraer mis propias conclusiones. Tras un inusualmente largo periodo de revisión, recibí una carta de Donald Voet, autor de un popular texto de Bioquímica y editor jefe de la revista en la que pretendía publicar mi artículo. En dicha carta Voet declinaba publicar mi trabajo, justificando dicha decisión en base a los comentarios de uno de los revisores. El revisor comenzaba sus comentarios disculpándose por la demora en completar la revisión, que estaba justificada (según él) por el trabajo y esfuerzo que le había llevado encontrar el

fallo que conducía a unas conclusiones que “contravenían lo que casi intuitivamente era obvio”. Añadía, derrochando satisfacción en el tono, que desde el principio él sabía que debía haber un fallo en el razonamiento, y que aunque le había costado trabajo encontrarlo, finalmente había sido capaz de señalar el error. Cuál no sería mi consternación cuando compruebo que el error señalado por el revisor es la relación de Haldane, a la cual yo había apelado en mi razonamiento sin citar el trabajo original de Haldane, por considerar que pertenecía al acervo bioquímico. Como en aquel entonces yo era joven, soberbio e inexperto, hice algo que hoy día no haría. Le dirigí a Voet una carta pidiéndole que por favor trasladara mis felicitaciones al revisor, ya que en tan sólo unos meses y él solo, había conseguido descubrir un error en una ecuación que la comunidad científica al unísono había estado dando por buena desde hacía más de 70 años. Añadía después, que si él mismo (Voet) quería compartir la “gloria” con el revisor, yo no pensaba añadir nada más, pero que si por el contrario se alineaba del lado de Haldane, por favor reconsiderara su decisión. Tengo que decir en honor de Voet, que a pesar de la injustificable arrogancia de mi carta (que hoy día lamento), de inmediato aceptó publicar el artículo.

Pero no son las enzimas el único objeto de interés de Haldane. Por estas fechas publica un relato de ciencia ficción (Daedalus, or Science and the future) que llegó a ser muy popular y en el que abordaba la ectogénesis. Este relato inspiraría a Aldous Huxley, autor de Un Mundo Feliz.

Más o menos al mismo tiempo, Charlotte Burghes, una

reportera del Daily Express, escribió a J.B.S. solicitándole una entrevista. Como éste no le respondió y Charlotte era una mujer con carácter, se presentó en sus habitaciones del Trinity, momento a partir del cual parece ser que surgió el amor. El problema es que Charlotte estaba casada y su marido se mostró reticente a concederle el divorcio, incluso después de que ella abandonara el hogar conyugal. Para forzar el divorcio, Charlotte y Haldane decidieron cometer adulterio con luz y taquígrafos. Consiguieron su objetivo, pero a Haldane casi lo echan de Cambridge y el escándalo, en la Inglaterra de los años 20, fue mayúsculo, hasta el punto que le marcó socialmente para toda la vida. Aunque es posible que para J.B.S. este episodio tan sólo representara una gota en el océano, ya que Haldane fue siempre un hombre muy polémico, de trato difícil e inclinado a la inmodestia. Como contrapartida, se puede afirmar que también fue un hombre consecuente con sus propios principios, enemigo de la hipocresía y comprometido con el bienestar social. Haldane se sintió atraído por el experimento socialista que tenía lugar en la Unión Soviética. En ello influyó de manera decisiva su amistad con el genetista ruso Nikolai Vavilov. Por invitación de este último, Haldane visitó la Unión Soviética en 1928. Los avances de la genética en ese país lo impresionaron tan gratamente como los proyectos sociales que ahí se desenvolvían. Después de su visita a Rusia, Haldane abrazó el marxismo. Sus convicciones al respecto se fortalecieron frente al auge del fascismo en Italia y Alemania. J.B.S. Haldane luchó al lado de la República en nuestra guerra civil. Siempre se jactó de haber estado en Madrid el día de año nuevo de 1937, cuando el primer asedio fran-

quista a la ciudad fracasó ante la resistencia de los republicanos.

En la primavera de 1933 Haldane abandona Cambridge para marcharse al University College de Londres. Por entonces ya había publicado los dos trabajos teóricos por los que pasará a la Historia de la Biología. Su artículo de 1929 sobre El origen de la vida y su libro sobre Las causas de la evolución. Con respecto al primero, ¿quién no ha oído hablar del "caldo primigenio"? En este trabajo se exponía la concepción de que la evolución biológica fue precedida de una evolución abiótica, molecular, cuando la atmósfera terrestre carecía casi totalmente de oxígeno libre y, por ende, de una capa de ozono, por lo que la radiación ultravioleta podría haber sido la principal fuente de energía para la formación de moléculas orgánicas complejas a partir de compuestos simples. Es justo añadir que Alexander Oparin había desarrollado de forma independiente ideas similares, que se publicaron en un folleto que circuló por la Unión Soviética. En contraste, el trabajo de Haldane tuvo una difusión internacional mucho más amplia gracias a una extensa reseña que publicó la revista Nature. Cuando J.B.S. tuvo conocimiento del trabajo de Oparin, no titubeó en reconocer sin tapujos la prioridad de su colega ruso.

El otro gran aporte teórico de Haldane a la biología moderna, consiste en lo que podríamos llamar (con cierta licencia lingüística) matematización de la selección natural. Una decena de artículos publicados entre 1924 y 1934 y que fueron resumidos en el libro antes mencionado. Por estos trabajos se considera a Halda-

ne, junto con su compatriota Ronald B. Fisher (1890-1962) y el norteamericano Sewal Wright (1889-1988), como uno de los fundadores de la genética de poblaciones y promotor del neodarwinismo.

La indudable capacidad de Haldane para desarrollar ideas originales hasta el extremo de dilatar los límites del conocimiento, contrasta con su pésima capacidad administrativa. Circulan anécdotas en las que se refieren a J.B.S. como incapaz de pedir becas para sus estudiantes según los formularios y plazos estipulados, y montar luego en cólera cuando las rechazaban por estos motivos.

Un año después de su llegada a Londres, entra en la vida de Haldane una joven estudiante de 19 años, Helen Spurway, quien a la postre sería su segunda y definitiva esposa. Los biógrafos describen a Helen como una mujer de mucho carácter, gran coraje, aguerrida y valiente. Entre arrumaco y arrumaco, J.B.S. tuvo tiempo durante este periodo de hacer algunas contribuciones a la Genética. Por ejemplo, para explicar el número de hemofílicos existente en los años 30, Haldane calculó que toda la población debería haber sido hemofílica 1000 años antes, lo que lógicamente no tiene sentido, por tanto concluyó que la tasa de aparición de estas mutaciones debía ser de 1 cada 50000 personas por generación. También realizó un mapa del cromosoma X en el que ubicó genes como el del daltonismo y otros.

Durante los años de la Segunda Guerra Mundial, Haldane trabaja para la Royal Navy, estudiando principalmente las condiciones de vida en los submarinos. Concretamente, el

efecto del monóxido de carbono, del frío y las altas presiones. Nuevamente recurre a experimentar sobre sí mismo y la gente de su departamento. Como dato curioso, cabe añadir que uno de sus conejillos de india fue el Dr. Juan Negrín, expresidente de la República española.

La década de los 50 fue una década de desencantos para

Haldane, en 1950 dejaría el partido comunista, en buena medida por el caso Lysenko. En el verano de 1956 estalla la crisis de Suez. Cuando Nasser nacionalizó la compañía franco-británica que explotaba el Canal de Suez, Francia y Reino Unido ven peligrar sus intereses económicos y junto con Israel deciden invadir Egipto. Haldane considera al Reino Unido un estado criminal. En 1957 se

traslada a la India, tomando dicha nacionalidad pocos años después. En 1964, a la edad de 72 años, un cáncer de recto pondría fin a los días de un hombre cuya vida, y no hablemos de su obra, merece ser conocida.

146

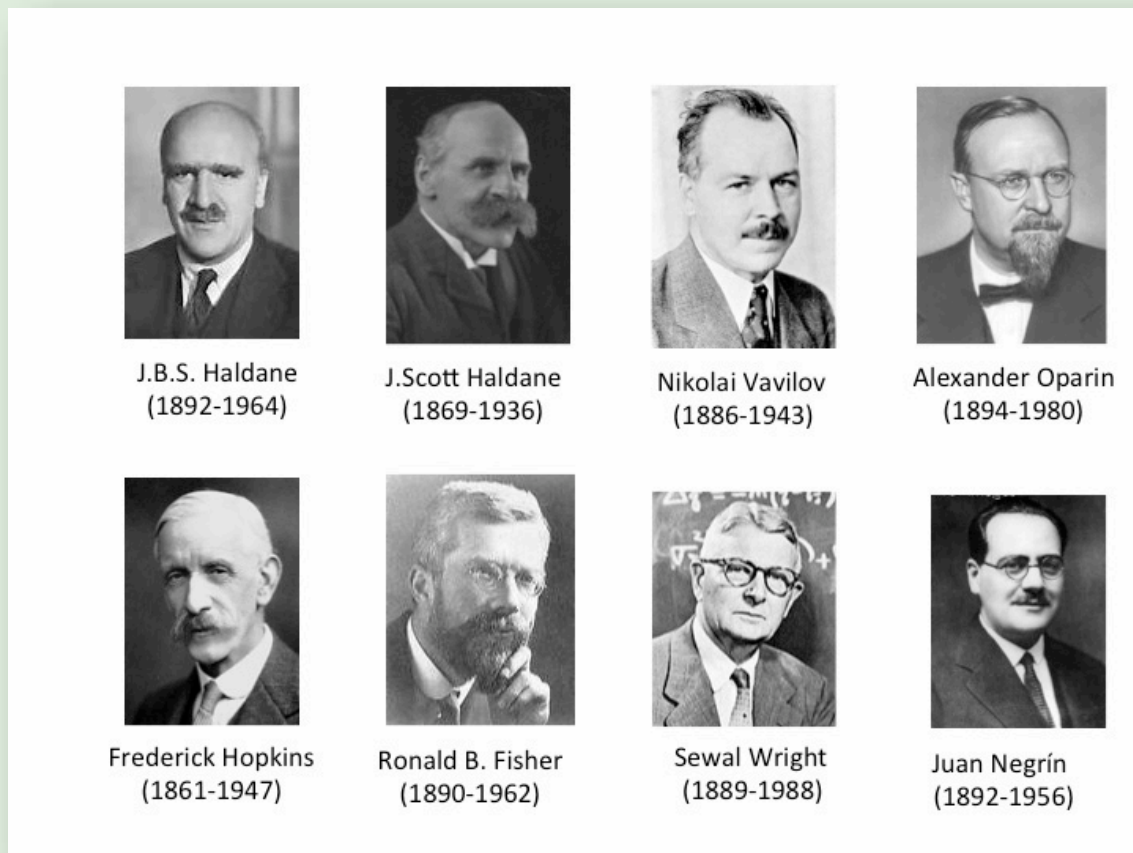


Figura 1: El rostro de algunos de los protagonistas

**Notas:**

1. Bioquímico inglés laureado con el Nobel en 1929 por el descubrimiento de las vitaminas. También fue el descubridor del aminoácido triptófano.
2. Desarrollo de organismos en un ambiente artificial (niños-probeta).
3. Trofim Lysenko (1898-1976) fue ingeniero agrónomo y prohombre iluminado del régimen soviético, responsable de la difamación, despido, arresto y aún la muerte de muchos científicos soviéticos cuyos trabajos no eran compatibles con los dogmas del régimen imperante.