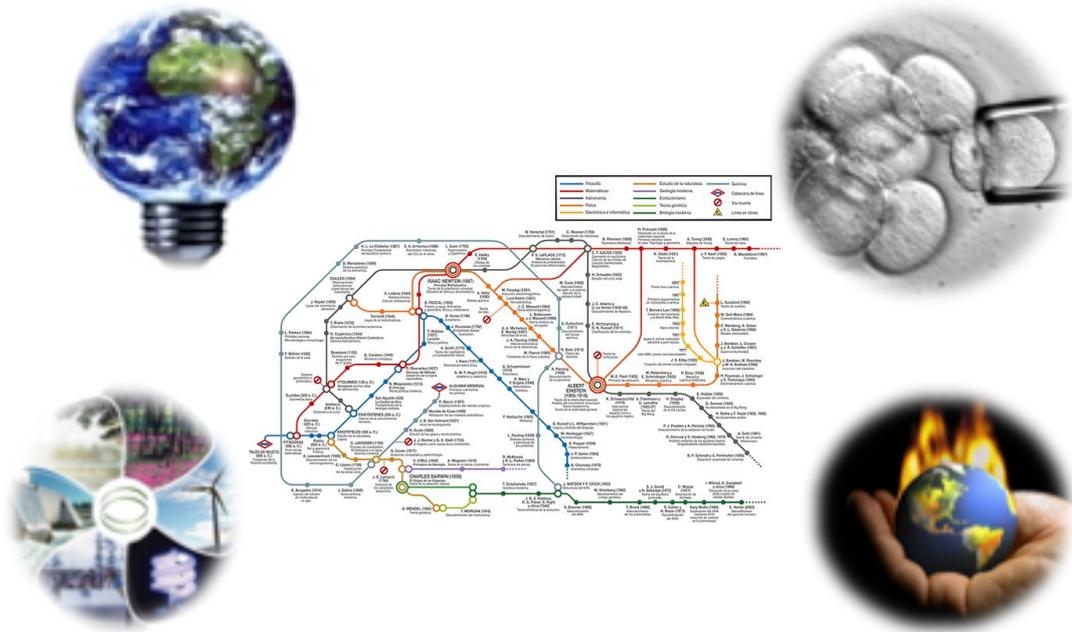


Encuentros en la Biología

Ciencia para el Mundo Contemporáneo



Fisiología Animal y Humana
Aldosterona

Fisiología Vegetal
Defensa vegetal frente a patógenos

Patología
La cura del SIDA

Biología Sintética
Creación de vida en el laboratorio

Evo-Devo
Recensión

Director:

Salvador Guirado

guirado@uma.es

Biología Celular -Neurobiología

Co-Editores:

José María Pérez Pomares

jmperezp@uma.es

Biología del desarrollo y cardiovascular

Miguel Ángel Medina Torres

medina@uma.es

Biología Molecular y de Sistemas-

Biofísica-Bioquímica

Comité editorial:

Alberto Martínez

almarvi@wanadoo.es

Educación Ambiental

E. Profesional para el Empleo

Alejandro Pérez García

aperez@uma.es

Microbiología, Interacción planta-

patógeno

Alicia Rivera

arivera@uma.es

Neurobiología

Enfermedades neurodegenerativas

Ana Grande

agrande@uma.es

Genética-Virología, Patogénesis virales

Antonio Diéguez

dieguez@uma.es

Filosofía de la Ciencia

Enrique Moreno Ostos

quique@uma.es

Ecología- Limnología

Enrique Viguera

eviguera@uma.es

Genética- Genómica

Félix López Figueroa

felix_lopez@uma.es

Ecología-Fotobiología, Cambio climático

Fernando Ojeda Barceló

fernando-ojeda@ecourban.org

Educación Ambiental

Educación Secundaria

Empleo de T.I.C. en docencia

Francisco Cánovas

canovas@uma.es

Fisiología Molecular Vegetal,

Bioquímica y Biología Molecular

Jesús Olivero

jesusolivero@uma.es

Zoogeografía

Biodiversidad animal

José Carlos Dávila

davila@uma.es

Biología Celular -Neurobiología

Juan Antonio Pérez Claros

johnny@uma.es

Paleontología

Juan Carlos Aledo

caledo@uma.es

Bioquímica-Biología Molecular,
Energética de procesos biológicos

Juan Carlos Codina

jcc110@hotmail.com

Microbiología

Educación Secundaria

Margarita Pérez Martín

marper@uma.es

Fisiología Animal

Neurogénesis

María del Carmen Alonso

mdalonso@uma.es

Microbiología de aguas

Patología vírica de peces

María Jesús García Sánchez

mjgs@uma.es

Fisiología Vegetal

Nutrición mineral

María Jesús Perlés

Mjperles@uma.es

Geomorfología, Riesgos

medioambientales

M. Gonzalo Claros

claros@uma.es

Bioquímica-Biología Molecular y

Bioinformática

Raquel Carmona

rcarmona@uma.es

Ecofisiología

Biorremediación

Trinidad Carrión

trinicar@uma.es

Ciencias de la Salud

E-Salud

Índice

Editorial	43
La imagen comentada	43
Ciencia en el Bachillerato	45
Biosíntesis de la aldosterona...	46
Estrategias de defensa vegetal frente a patógenos y plagas	48
La cura del SIDA quizás muy cerca	50
¿Ha creado Craig Venter vida en el laboratorio?	52
Escribir bien	54
Recensión	55

Diseño:

Raúl Montañez Martínez (raulemm@gmail.com)

Coordinador de la edición electrónica

(www.encuentros.uma.es):

Ramón Muñoz-Chápuli

Correspondencia a:

Miguel Ángel Medina Torres

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

Facultad de Ciencias

Universidad de Málaga

29071 Málaga

Editado con la financiación del Vicerrectorado de

Investigación de la Universidad de Málaga

Depósito Legal: MA-1.133/94

ISSN: 1134-8496

Imprenta: Imagraf

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

EDITORIAL

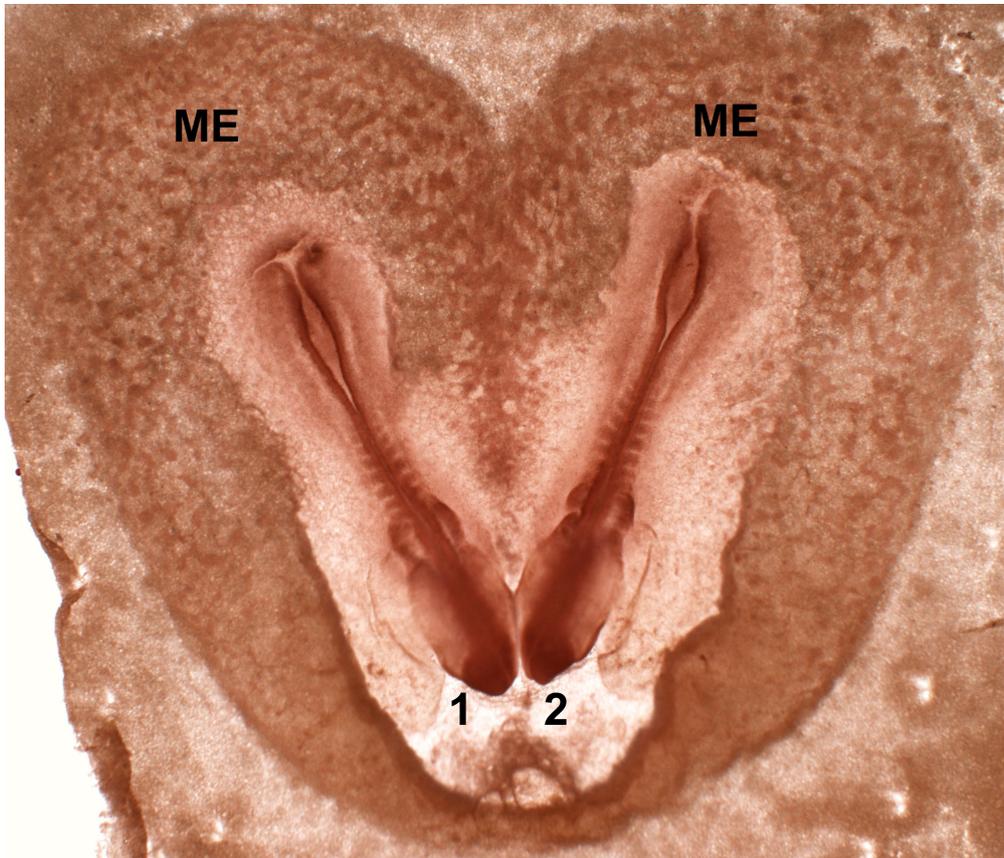
Después del número monográfico de *Encuentros en la Biología* dedicado a Felix Rodríguez de la Fuente, este nº130 dedica la mayor parte de su espacio a los artículos

de divulgación. Con una temática muy variada, incluimos en esta ocasión cinco artículos. A ellos hay que sumar la incorporación de una nueva sección dedicada a la

recensión de libros. Redondean esta edición las secciones *La imagen comentada* y *Escribir bien no cuesta trabajo*.
Los co-editores



LA IMAGEN COMENTADA



43

Embriones gemelos de pollo.

(Unas 30 horas de incubación, estadio de desarrollo 9 según Hamburguer & Hamilton, 1951). La aparición de embriones "gemelos" o incluso "siameses" no es común en condiciones normales, pero cambios en la temperatura de incubación puede afectar al desarrollo del Nodo de Hensen. Este grupo de células es equivalente al organizador de Spemann en anfibios y al nodo de mamíferos y regula la aparición del eje axial en el animal en desarrollo. La subdivisión del nodo puede causar la aparición de dos individuos distintos (1 y 2) a partir de un único óvulo fecundado, de forma tal que los dos embriones comparten las membranas extraembrionarias (ME; obsérvese que en este caso conforman un "corazón").

Andrea Mattiotti

Técnico en el laboratorio de Desarrollo Cardiovascular y Angiogénesis del Dpto. de Biología Animal de la Universidad de Málaga.



44

VIII ENCUENTROS CON LA CIENCIA

Lunes, 4 octubre, 19:30h.

La Arquitectura de la Biodiversidad

Dr. Jordi Bascompte. Estación Biológica Doñana, CSIC.

Lunes, 18 octubre, 19:30h.

La evolución y el destino del hombre

Dr. José María Porta Tovar. Dr. en Medicina y especialista en psiquiatría.

Viernes, 22 octubre, 18:00h.

Presentación exposición "¡Caracoles! El mundo de los moluscos"

Dra. M^a del Carmen Salas Casanova. Departamento de Biología Animal. Universidad de Málaga.

Viernes, 22 octubre, 19:30h.

Entender el cerebro. Un reto para el siglo XXI

Dr. Carlos Belmonte. Instituto Neurociencias de Alicante. Universidad Miguel Hernández-CSIC

Martes, 2 noviembre, 19:30h.

Enfermedad de Alzheimer: una mirada microscópica al olvido

Dra. Antonia Gutiérrez Pérez. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología. Universidad de Málaga.

Lunes, 15 noviembre, 19:30h.

Patología molecular diagnóstica en la medicina actual

Dra. M^a Dolores Bautista Ojeda. Laboratorio de Patología Molecular. Hospital Carlos Haya, Fundación IMABIS, Málaga

Lunes, 22 noviembre, 19:30h.

Asturias, paraíso mineral

D. Jose Ramón García Álvarez. Fluor. Oviedo.

Martes, 30 noviembre, 19:30h.

Evolución del desarrollo en el género Homo

Dr. José María Bermúdez de Castro. Centro Nacional de Investigación sobre la Evolución Humana.

Lunes, 13 diciembre, 19:30h.

Jugando con los átomos: la nanomedicina y su impacto en la salud

Dr. David Pozo Pérez. CABIMER. CSIC-Universidad de Sevilla-UPO

Exposición

¡Caracoles! El mundo de los moluscos

22 de octubre al 10 de Enero

Organizan:

Dr. Enrique Viguera, Dra. Ana Grande y Dr. José Lozano (Universidad de Málaga), Julia Toval (Sociedad Malagueña de Astronomía) y Centro del Profesorado de Málaga

Sede de conferencias:

Ámbito Cultural El Corte Inglés. Málaga. Calle Hilera, 8, encima Dpto. Librería

Patrocinan:

Ámbito Cultural El Corte Inglés, FECYT

Colaboran:

Universidad de Málaga, MUY Interesante, Málaga 2016

CIENCIA EN EL BACHILLERATO

CIENCIAS PARA EL MUNDO CONTEMPORÁNEO: UNA OPORTUNIDAD PARA DESARROLLAR LA CULTURA CIENTÍFICA CIUDADANA EN EL AULA

Natalia Luque Sánchez

Profesora de Enseñanza Secundaria de Biología y Geología.
IES Salvador Rueda C/ Corregidor Antonio de Bodadilla, 13 29006 Málaga.

nlunque74@yahoo.es

Esta nueva materia, que se impartió por primera vez el curso escolar 2008-2009 en 1º de Bachillerato, está resultando un reto tanto para profesores como para alumnos. En relación con el profesorado, dicha materia puede ser impartida por el profesorado adscrito a los Departamentos de Física y Química o Biología y Geología. En relación con el alumnado, una de las características es que la materia es común a todos los bachilleratos. Esto es nuevo para el profesorado de ciencias, que tendrá que impartir la asignatura a estudiantes con bagajes científicos muy dispares, debido a que las materias de ciencias son obligatorias hasta 3º de ESO. En 4º de ESO pasan a ser opcionales tanto Biología y Geología como Física y Química, lo que permite que el alumnado que opta por un Bachillerato de Ciencias Sociales o Humanidades no haya cursado ciencias desde 3º de ESO.

OBJETIVOS QUE SE PRETENDEN

La materia pretende conseguir los siguientes objetivos:

1. Conocer el significado cualitativo de algunos conceptos, leyes y teorías, para formarse opiniones fundamentadas sobre cuestiones científicas y tecnológicas, que tengan incidencia en las condiciones de vida personal y global y sean objeto de controversia social y debate público.
2. Plantearse preguntas sobre cuestiones y problemas científicos de actualidad y tratar de buscar sus propias respuestas, utilizando y seleccionando de forma crítica información proveniente de diversas fuentes.
3. Obtener, analizar y organizar informaciones de contenido científico, utilizar representaciones y modelos, hacer conjeturas, formular hipótesis y realizar reflexiones fundadas que permitan tomar decisiones fundamentadas y comunicarlas a los demás con coherencia, precisión y claridad.
4. Adquirir una imagen coherente de las tecnologías de la información, la comunicación y el ocio presentes en su entorno, propiciando un uso sensato y racional de las mismas para la construcción del conocimiento científico, la elaboración del criterio personal y la mejora del bienestar individual y colectivo.
5. Argumentar, debatir y evaluar propuestas y aplicaciones de los conocimientos científicos de interés social relativos a la salud, el medio ambiente, los materiales, las fuentes de energía, el ocio, etc, para poder valorar las informaciones científicas y tecnológicas de los medios de comunicación de masas y adquirir independencia de criterio.
6. Poner en práctica actitudes y valores sociales como la creatividad, la curiosidad, el antidogmatismo, la reflexión crítica y la sensibilidad ante la vida y el medio ambiente, que son útiles para el avance personal, las relaciones interpersonales y la inserción social.
7. Valorar la contribución de la ciencia y la tecnología a la mejora de la calidad de vida, reconociendo sus aportaciones y sus limitaciones como empresa humana cuyas ideas están en continua evolución y condicionadas al contexto cultural y social en el que se desarrollan.
8. Reconocer en algunos ejemplos concretos la influencia recíproca entre el desarrollo científico y tecnológico y los contextos sociales, políticos, económicos, religiosos, educativos y culturales en que se produce el conocimiento y sus aplicaciones.

CONTENIDOS

Los contenidos de la materia se pueden dividir en dos grupos:

a) *Contenidos comunes*

i) Distinción entre las cuestiones que pueden resolverse mediante respuestas basadas en observaciones y datos científicos de aquellas otras que no pueden solucionarse desde la ciencia. ii) Búsqueda, comprensión y selección de información científica relevante de diferentes fuentes para dar respuesta a los interrogantes, diferenciando las opiniones de las afirmaciones basadas en datos. iii) Análisis de problemas científico-tecnológicos de incidencia e interés social, predicción de su evolución y aplicación del conocimiento en la búsqueda de soluciones a situaciones concretas. iv) Disposición a reflexionar científicamente sobre cuestiones de carácter científico y tecnológico para tomar decisiones responsables en contextos personales y sociales. v) Reconocimiento de la contribución del conocimiento científico-tecnológico a la comprensión del mundo, a la mejora de las condiciones de vida de las personas y de los seres vivos en general, a la superación de la obviedad, a la liberación de los prejuicios y a la formación del espíritu crítico. vi) Reconocimiento de las limitaciones y errores de la ciencia y la tecnología, de

algunas aplicaciones perversas y de su dependencia del contexto social y económico, a partir de hechos actuales y de casos relevantes en la historia de la ciencia y la tecnología.

b) *Contenidos específicos, que se pueden dividir en cinco grandes bloques de contenido:*

1. Nuestro lugar en el Universo. i) El origen del Universo. La génesis de los elementos: polvo de estrellas. Exploración del sistema solar. ii) La formación de la Tierra y la diferenciación en capas. La tectónica global. iii) El origen de la vida. De la síntesis prebiótica a los primeros organismos: principales hipótesis. iv) Del fijismo al evolucionismo. La selección natural darwiniana y su explicación genética actual. v) De los homínidos fósiles al *Homo sapiens*. Los cambios genéticos condicionantes de la especificidad humana

2. Vivir más, vivir mejor. i) La salud como resultado de los factores genéticos, ambientales y personales. Los estilos de vida saludables. ii) Las enfermedades infecciosas y no infecciosas. El uso racional de los medicamentos. Transplantes y solidaridad. iii) Los condicionamientos de la investigación médica. Las patentes. La sanidad en los países de bajo desarrollo. iv) La revolución genética. El genoma humano. Las tecnologías del ADN recombinante y la ingeniería genética. Aplicaciones. v) La reproducción asistida. La clonación y sus aplicaciones. Las células madre. La Bioética.

3. Hacia una gestión sostenible del planeta. i) La sobreexplotación de los recursos: aire, agua, suelo, seres vivos y fuentes de energía. El agua como recurso limitado. ii) Los impactos: la contaminación, la desertización, el aumento de residuos y la pérdida de biodiversidad. El cambio climático. iii) Los riesgos naturales. Las catástrofes más frecuentes. Factores que incrementan los riesgos. iv) La gestión sostenible de la Tierra. Principios generales de sostenibilidad económica, ecológica y social. Los compromisos internacionales y la responsabilidad ciudadana.

4. Nuevas necesidades, nuevos materiales. i) La humanidad y el uso de los materiales. Localización, producción y consumo de materiales: control de los recursos. ii) Algunos materiales naturales. Los metales, riesgos a causa de su corrosión. El papel y el problema de la deforestación. iii) El desarrollo científico-tecnológico y la sociedad de consumo: agotamiento de materiales y aparición de nuevas necesidades, desde la medicina a la aeronáutica. iv) La respuesta de la ciencia y la tecnología. Nuevos materiales: los polímeros. Nuevas tecnologías: la nanotecnología. v) Análisis medioambiental y energético del uso de los materiales: reutilización y reciclaje. Basuras.

5. La aldea global. De la sociedad de la información a la sociedad del conocimiento. i) Procesamiento, almacenamiento e intercambio de la información. El salto de lo analógico a lo digital. ii) Tratamiento numérico de la información, de la señal y de la imagen. iii) Internet, un mundo interconectado. Compresión y transmisión de la información. Control de la privacidad y protección de datos. iv) La revolución tecnológica de la comunicación: ondas, cable, fibra óptica, satélites, ADSL, telefonía móvil, GPS, etc. Repercusiones en la vida cotidiana.

FINALIDAD

El trabajo en esta materia está orientado al desarrollo de una cultura científica de base para todo el alumnado. Se pretende:

i) La adquisición de capacidades relacionadas con la investigación (búsqueda de información en fuentes diversas y manejo de documentación). ii) La organización de los datos obtenidos: resúmenes, guiones, esquemas, mapas de conceptos. iii) El análisis de diferentes informaciones y textos: búsqueda de datos relevantes, de referencias y valoraciones contrapuestas, cuestiones para mostrar el grado de comprensión, comentarios críticos. iv) La elaboración y la expresión del propio pensamiento crítico fundamentado en los conocimientos científicos, así como la aplicación de lo aprendido a los problemas habituales de la vida cotidiana.

Las diversas **estrategias** empleadas se pueden agrupar en:

1. Estrategias **expositivas** para la presentación de hechos, conceptos, teorías y problemas, de modo que ayuden al alumnado a situarse ante la ciencia y su influencia en el mundo contemporáneo. 2. Estrategias **de indagación** en las que el estudiante tenga que investigar sobre los problemas científicos planteados. 3. Estrategias **de elaboración** de trabajos por escrito que faciliten el aprendizaje de técnicas como la disertación, el comentario de textos científicos o cualquier otro trabajo que requiera ser presentado por escrito.

45

BIOSINTESIS DE LA ALDOSTERONA Y SUS EFECTOS EN VENTRICULO IZQUIERDO EN LOS INDIVIDUOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

José Antonio Velázquez Domínguez

Sección de Posgrado de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía Laboratorio de Biomedicina Molecular I, Instituto Politécnico Nacional, México DF, México.

javam14@yahoo.com.mx

La aldosterona es un mineralocorticoide que se sintetiza a partir del colesterol, su precursor general, a través del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Las reacciones de síntesis se efectúan en las zonas constitutivas de la glándula suprarrenal: zona reticular (ZR), zona glomerulosa (ZG), y zona fasciculada (ZF). Este mineralocorticoide actúa principalmente en los tejidos en donde se expresa el receptor de los mineralocorticoides, tales como hígado, cerebro, hipófisis, monocitos, epitelio renal, glándulas salivales y colon. Su actividad en el epitelio renal se basa en la retención de sodio (Na⁺) y la excreción de potasio (K⁺) [1].

46

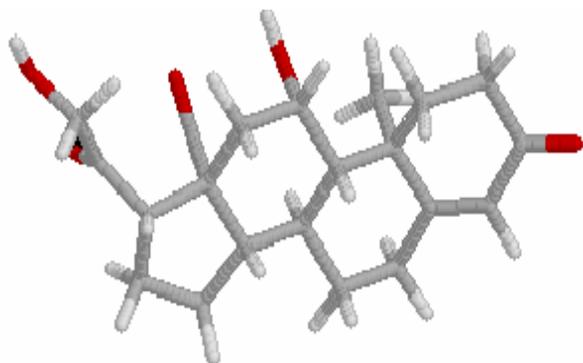


Figura 1. Estructura tridimensional de la molécula de Aldosterona

La aldosterona se considera un mineralocorticoide que regula la cantidad de electrolitos y agua presentes en el espacio extracelular. Este mineralocorticoide se sintetiza a partir del colesterol mediante una serie de reacciones favorecidas por varias enzimas. Entre los precursores de la formación de esta hormona se encuentran la 18-hidroxicorticosterona, la corticosterona y la desoxicorticosterona, que se sintetizan en cada una de las zonas constitutivas de la glándula suprarrenal. La corticosterona y la desoxicorticosterona se sintetizan principalmente en la ZF, mientras que la 18-corticosterona se forma en la ZG. Para que se lleve a cabo la síntesis de esta hormona es necesario que intervengan varios efectores, como el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), aunque por su parte la adrenocorticotropina (ACTH) y los iones de K⁺ también estimulan la formación de esta molécula [2].

El SRAA, se inicia con la producción de la renina en las células yuxtglomerulares de la glándula suprarrenal a partir de su precursor, la prerenina. Una vez activada, la renina actúa sobre su sustrato, el angiotensinógeno, del cual se eliminan 4 aminoácidos para

originar la angiotensina I (Ang I); posteriormente, mediante una dipeptidil-carboxipeptidasa ubicada en la membrana de las células endoteliales, llamada convertasa o enzima de conversión de angiotensina, la Ang I se transforma en angiotensina II (Ang II), que es un octapéptido estimulador de la formación de la aldosterona [3].

La acción de la Ang II se efectúa a través de su unión a los receptores membranarios acoplados a proteínas G, que activan la fosfolipasa C e hidrolizan el fosfatidilinositol-bisfosfato, produciendo inositol-trifosfato (IP3) y diacilglicerol. Estos sustratos elevan la concentración del calcio (Ca²⁺) intracelular y activan la biosíntesis de la aldosterona [1].

Por su parte las enzimas que regulan y llevan a cabo cada una de las reacciones de esta ruta de biosíntesis son la colesterol desmolasa (CYP11A), 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (3β-HSD2), 21-hidroxi-lasa (CYP21A), 11β-hidroxi-lasa (CYP11B1) y aldosterona sintasa (CYP11B2), las cuales están acompañadas de citocromos 450 (CYP) para completar las reacciones correspondientes. Estas enzimas aceptan electrones del NADPH a través de proteínas accesorias y del uso de oxígeno molecular, lo que facilita las hidroxilaciones y otras conversiones oxidantes.

Los primeros tres pasos de la biosíntesis de la aldosterona son idénticos a la biosíntesis del cortisol en la ZF, e intervienen las mismas enzimas en ambas vías (aldosterona o cortisol). Las dos enzimas implicadas en las últimas tres reacciones previas a la formación de la aldosterona son la CYP11B1 y la CYP11B2. De manera específica, el gen de la CYP11B2 se expresa en la zona glomerular de la glándula suprarrenal, en donde madura como enzima y es responsable directa de la conversión de la 11-deoxicorticosterona en aldosterona. En los humanos, la CYP11B1 y la CYP11B2 están codificadas en dos genes localizados en el cromosoma 8q21-22. Cada uno contiene nueve exones y aproximadamente 7000 pares de bases de DNA. Por su parte el gen de la CYP11B1 se expresa poco en la glándula suprarrenal y sus transcritos están regulados directamente por la ACTH, que desempeña una importante función en la expresión del gen de la CYP11B1, pero inhibe de manera directa la expresión del gen de la CYP11B2. El efector principal para la expresión del gen de la CYP11B2 es la Ang II, pero se ha demostrado que el K⁺ puede sustituir la actividad de AngII ya que también incrementa la expresión de dicho gen. Tanto la Ang II como el K⁺ participan directamente en la zona glomerular a través de la despolarización de la membrana, lo que desencadena el flujo de Ca⁺, y estimula la expresión del gen de la CYP11B2. Esto se ha confirmado en cultivos primarios de células suprarrenales y en la línea celular inmortalizada H295R tratadas con AngII y K⁺. Con estos estímulos se incrementó la cantidad de mensajero del gen de la CYP11B2.

La regulación de biosíntesis de la aldosterona se puede dividir en el tiempo en dos fases: 1) de manera aguda (a minutos u horas del estímulo), en la que la

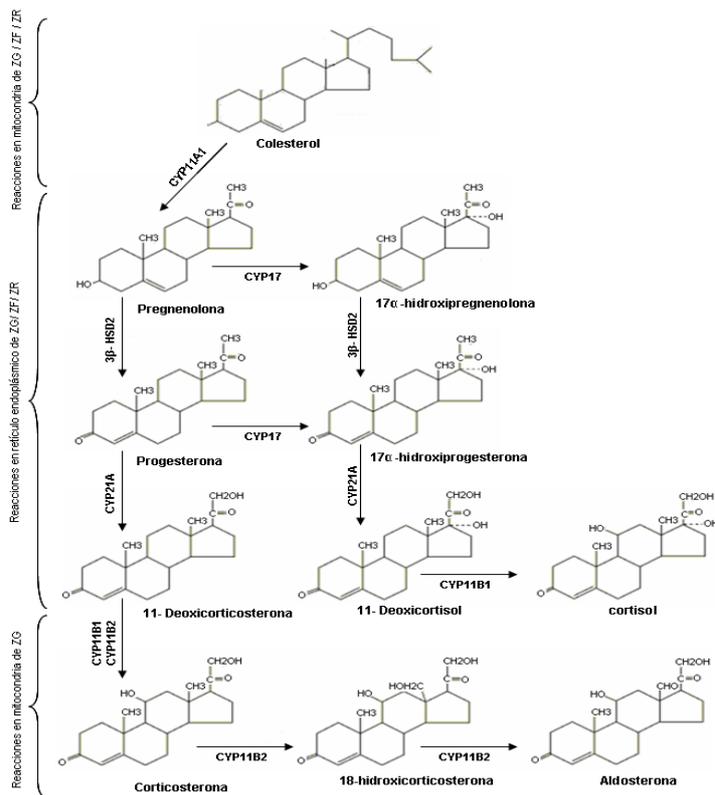


Figura 2.- Biosíntesis de Aldosterona. El precursor directo en la biosíntesis de aldosterona es el colesterol. Las primeras tres reacciones de la vía de síntesis de aldosterona se comparten con la vía de cortisol. Las reacciones se efectúan en la glándula suprarrenal en la ZR, ZG, y ZF, donde se expresan los genes que codifican para las enzimas encargadas en la biosíntesis de este mineralocorticoide: colesterol desmolasa (CYP11A1), 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (3β-HSD2), 21-hidroxilasa (CYP21A), 11β-hidroxilasa (CYP11B1), y aldosterona sintasa (CYP11B2); estas reacciones se llevan acabo en la mitocondria y el retículo endoplásmico.

47

una insuficiencia renal crónica (IRC), se ha detectado que la concentración plasmática de la aldosterona se encuentra elevada en comparación con la normal, motivo por el cual se ha asociado con la síntesis de este mineralocorticoide en otros tejidos, ya que también está relacionado con la aparición de hipertrofia, fibrosis y apoptosis cardiovascular. Los pacientes con IRC acaban sufriendo enfermedades graves. Retienen líquidos, lo que ocasiona una inflamación crónica, y ello va de la mano con un aumento de presión y volumen, lo que contribuye a la hinchazón del paciente. Entonces se desencadena un aumento del gasto cardiaco y aparece la insuficiencia cardiaca como antesala de la principal causa de muerte: infarto de miocardio. Recientemente se ha explorado el tejido cardiovascular de un modelo experimental de insuficiencia renal crónica y se ha observado que la expresión de estos genes se lleva acabo, sobre todo, si se expresan en tejidos cardiovasculares de un

síntesis de la aldosterona está controlada por el tránsito del colesterol hacia la mitocondria, lo cual puede mediar la regulación aguda de la expresión de los esteroides, y 2) de manera crónica (horas), en la que la producción de aldosterona está regulada a nivel de la expresión del gen de la CYP11B2. En un individuo normal, ambas enzimas CYP11B1 y CYP11B2 son las encargadas directas de la biosíntesis de la aldosterona, y esta hormona, a su vez, regula la cantidad de electrolitos. Sin embargo, al aparecer una insuficiencia cardiaca, dicha hormona actúa de forma dañina para el propio individuo, ya que activa la biosíntesis de algunos componentes de la matriz extracelular en los cardiomiocitos [4].

Un problema que actualmente preocupa en la investigación es que, en los individuos que presentan

modelo experimental en rata.

En tejido cardiovascular también se expresan los genes que codifican estas enzimas en aquellos individuos que padecen una insuficiencia renal crónica, lo que se ha corroborado en modelos experimentales con IRC. Se ha detectado que ambas enzimas pueden expresarse en el ventrículo izquierdo, donde desencadenarían la síntesis local de la aldosterona. Al mismo tiempo que esta hormona es la principal responsable de que se inicie una hipertrofia, con síntesis de fibras de colágeno y procolágeno de tipo 3, el tejido se torna mas turgente y se favorece la aparición de una insuficiencia cardiaca severa con riesgo de infarto de miocardio y, por consiguiente, en muchas ocasiones la muerte cardiovascular.

Bibliografía citada:

1. Connell John M C and Davies Eleanor, 2005, Journal of Endocrinology 186: 1–20.
2. Andra ' S SPA" T and Laszlo' Hunyady, 2004, Control of Aldosterone Secretion: A Model for Convergence in Cellular Signaling Pathways Physiol Rev, 84; 489–539.
3. Lisurek M., Bernhardt, 2004, Modulation of aldosterone and cortisol synthesis on the molecular level, Molecular and Cell. Endocrinology, 2154; 149-159.
4. Perrin C. White, 2003, Aldosterone: Direct Effects on and Production by the Heart, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(6); 2376 – 2383.

Cualquiera de nosotros que haya paseado alguna vez por el campo en primavera, es muy probable que, invadido por la visión bucólica e idílica del paisaje no se haya percatado de los detalles más curiosos de este ecosistema en plena acción. Detrás de la calma aparente de este panorama, si enfocamos nuestra atención en las hojas, flores y tallos de sus verdes integrantes y ralentizamos el tiempo que empleamos en observarles, uno puede descubrir de súbito el atareado mundo vegetal.

La hoja vegetal se puede asemejar en ocasiones a una pista de aterrizaje para cientos de artrópodos que, por razones alimentarias deciden "tomar tierra" en su superficie foliar y probar suerte. Tras esta llegada de nuevos inquilinos, comienzan a aparecer los primeros síntomas de vida extrafoliar y la colonización empieza a dejar su rastro tras la reproducción de los colonos. Sobre la hoja comienzan a aparecer huevos y larvas, que dejan un rastro destructivo a medida que completan su ciclo de desarrollo.

¿Qué ocurre entonces? ¿Son las plantas tan pasivas como nos puede hacer creer su aparente inmovilidad? Nada más alejado de la realidad, ya que, al igual que el mecanismo de defensa animal, disponen de toda una artillería pesada para protegerse del patógeno o en el caso vegetal, también de la plaga que la ataca. Estas barreras de defensa pueden ser pasivas o activas; las primeras son capaces de alejar al depredador de su superficie o hacer su estancia en ella lo menos amena posible, por ejemplo desarrollando estructuras glandulares que secretan sustancias tóxicas para el artrópodo e impiden la alimentación y el crecimiento de su progenie.

Pero si esta táctica de defensa no funciona, siempre existe la posibilidad de pedir ayuda a la caballería, ya que en el reino vegetal una de las muchas estrategias ingeniosas para combatir atacantes indeseados consiste en la atracción de depredadores o enemigos naturales de artrópodos, un fenómeno que en la planta de tomate (*Solanum lycopersicum* L.) es provocado por la emisión de compuestos volátiles como los terpenos en respuesta al ataque de herbívoros fitopatógenos, daño mecánico o aplicación artificial de la hormona metil jasmonato (Baldwin, 2001).

Como si de puestos de control en un campo de batalla se tratase, las estructuras glandulares de la superficie foliar que producen algunos de estos compuestos químicos de defensa vegetal, se encargan de detectar, alertar y participar de forma activa mediante la liberación de su contenido. De hecho, recientemente se ha propuesto la teoría de que los tricomas glandulares presentes en ciertas especies vegetales pueden actuar como mecanorreceptores o sensores de la presencia de herbívoros en su superficie (Peiffer et al. 2009).

La respuesta de los atacantes, por supuesto, no se hace esperar, de modo que plagas de artrópodos y patógenos como bacterias, hongos y virus, han desarrollado multitud de estrategias para esquivar los mecanismos de defensa de la planta. Sin embargo, las

plantas disponen de un Sistema Inmune específico que consiste en el reconocimiento de la agresión y del propio agresor disparando toda una cascada de respuestas de defensa cuyo cometido es alertar al resto de órganos vegetales de la existencia de peligro y, de este modo, preparar sus estructuras para ofrecer una resistencia generalizada en lo que se denomina Respuesta Sistémica. Esto requiere de la existencia de moléculas señalizadoras que se movilizan a través de los tejidos vegetales e inducen la expresión de genes relacionados con la defensa, las hormonas vegetales. Son ellas las protagonistas a nivel molecular de esta historia consiguiendo, cual eficientes emisarias, transmitir el tipo de contraataque necesario para vencer en la resistencia al patógeno o plaga.

Un ejemplo de este tipo de respuestas es la ruta de señalización controlada por la hormona vegetal metil jasmonato, involucrada en la Respuesta sistémica inducida cuya biosíntesis y liberación se dispara tras la detección de, entre otras señales, daño mecánico ocasionado por la alimentación de un insecto herbívoro sobre el tejido foliar. Esta biomolécula desencadena una serie de respuestas de defensa de forma sistémica que varían según la especie de estudio, pero que en plantas donde ha sido ampliamente estudiada como el tomate, conduce a un aumento de la expresión de enzimas inhibidores de proteasas y polifenol oxidasas.

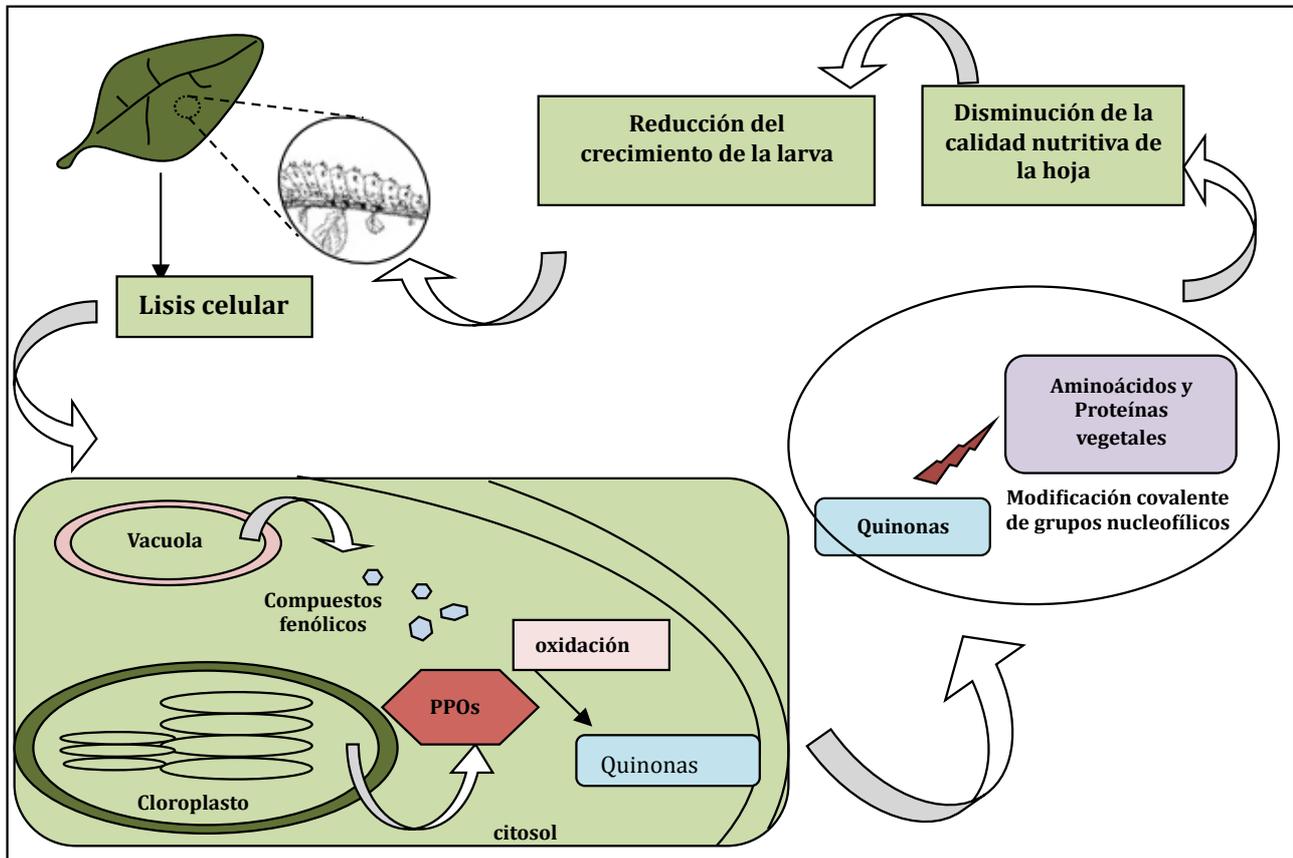
Veamos en detalle cómo pueden estos elementos ayudar en la defensa vegetal en una planta modelo como el tomate. Por un lado tenemos a los inhibidores de proteasas, proteínas de defensa que actúan impidiendo la digestión del tejido foliar por parte del insecto herbívoro, ya que inulan la actividad de las enzimas digestivas del artrópodo. En el caso de la enzima polifenol oxidasa, su actividad catalítica consiste en la oxidación de compuestos fenólicos convirtiéndolos en especies altamente reactivas con una afinidad de unión por los grupos nucleofílicos $-NH_2$ y $-SH$ de algunos aminoácidos y proteínas. En el interior celular, el enzima polifenol oxidasa y su sustrato se encuentran en compartimentos distintos, sin embargo, cuando ocurre la rotura de los tejidos vegetales, esta compartimentación desaparece ocasionada por la lisis celular entrando en contacto enzima y sustrato.

Ahora volvamos a esa pista de aterrizaje que constituye la superficie foliar, la alimentación de algunas plagas como la oruga *Spodoptera litura* F., provoca la liberación de los compuestos fenólicos y la extrusión de enzimas oxidativas como la polifenol oxidasa. La alteración de los aminoácidos en presencia de estos compuestos oxidados hace de la planta un recurso alimenticio menos saludable o nutritivo para la oruga, ya que se reduce la digestibilidad de las proteínas de la dieta y la biodisponibilidad de aminoácidos, lo que conduce a un aumento de la tasa de mortalidad (Stout et al. 1998; Mahanil et al. 2008) (Figura 1).

En definitiva, los mecanismos de defensa descritos constituyen una pequeña representación de la diversidad de estrategias que los organismos vegetales han desarrollado para vencer los pormenores de su limita-

da movilidad, fruto de los requisitos de diseño evolutivo, y resistir el continuo ir y venir de insectos herbívoros que, lejos de ser huéspedes amigables, mastican sus hojas, succionan el floema y les transmiten en determinadas ocasiones enfermedades víricas.

Agradecimientos: La autora del artículo agradece al Dr. Antonio Heredia la lectura crítica y sus comentarios acerca de este manuscrito y al Dr. Rafael Fernández Muñoz por transmitirle sus conocimientos sobre defensa vegetal.



49

Figura 1. Descripción del mecanismo de oxidación dependiente de oxígeno de compuestos fenólicos mediante la acción de la enzima Polifenol oxidasa (PPO), que ocurre tras la rotura de los tejidos vegetales debido a la alimentación de insectos herbívoros.

Bibliografía citada:

Kessler A. and Baldwin I.T. Defensive function of herbivore-induced plant volatile Emissions in Nature. Science 291: 2141-2144, 2001.
 Peiffer M, Tooker J.F, Luthe D.S, and Felton G.W. Plants on early alert: glandular trichomes as sensor for insect herbivores. New Phytol 188: 644-656, 2009.
 Stout M. J, Kathi V, Workman R. M, Bostock and Sean S, Dufey. Specificity of induced resistance in the tomato, Lycopersicum esculentum. Oecologia 113: 74-81, 1998.
 Mahanil S, Attajarusit J, Stout M. J, and Thipyapong P. Overexpression of tomato polyphenol oxidase increases resistance to common cutworm. Plant Sci 174: 456-466, 2008.

Carolina Valle

Responsable del centro de enseñanza Academia Maestranza, Estepona (Málaga).
academiamastranza@yahoo.es

50

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) causante del SIDA es capaz de llevar a la muerte del paciente en pocos años si no se lleva tratamiento alguno. En 1987 surgieron los primeros tratamientos capaces de reducir la progresión de la enfermedad en los afectados mediante la aplicación de determinadas sustancias antivirales. A día de hoy las personas afectadas pueden llevar una vida prácticamente normal siempre y cuando no dejen de tomar la medicación, que ha quedado reducida a la toma diaria de una pastilla en la que se concentran diversos componentes activos, como los HAART (highly active antiretrovirals) los cuales, aunque no supongan una cura definitiva, al menos impiden el desarrollo de la enfermedad (1).

No obstante, todavía queda mucho que hacer pues lo deseable es conseguir la cura definitiva de manera que los afectados no tengan que depender de por vida de una medicación diaria no exenta en absoluto de efectos secundarios (diarreas, vómitos, diabetes, daños permanentes en hígado, alteraciones del corazón, etc.). Además, dada la alta capacidad de mutación del virus, hay que estar continuamente investigando para encontrar nuevos antivirales conforme el virus va mutando (2).

Estos inconvenientes requieren la utilización de nuevos tratamientos que se puedan aplicar combinados o no a los actuales. En este sentido, hay investigadores que están apostando por la terapia génica la cual contiene en potencia un abanico de posibilidades en teoría tan simples que hacen pensar cómo que no se ha avanzado antes en esa dirección.

La terapia génica consiste básicamente en la introducción de un gen controlado por un promotor en células somáticas, de tal modo que debe transcribirse en las células diana en niveles adecuados. Según esto, si introdujéramos un gen que hace a las células resistentes a la infección por VIH podríamos controlar o curar la enfermedad.

Para entender un poco mejor lo que se acaba de proponer hagamos un breve recordatorio del modo de actuar del virus del SIDA: Éste, se introduce en los linfocitos CD4 (también llamados T helper o T4), provocando una disminución lenta, pero progresiva de los mismos. Estos linfocitos se encargan de defendernos de diversos tipos de infecciones, sobre todo de aquellas en que los microbios se introducen dentro de nuestras células. El virus presenta en su superficie la glucoproteína gp120, que interacciona perfectamente con la proteína CD4, permitiendo de este modo la conexión con el linfocito seguida de incorporación en él. Cuando el número de las células CD4 es inferior a 200 por mm³, la situación se vuelve muy grave para el paciente.

Por otro lado, conviene recordar que las células de nuestro cuerpo proceden de otras presentes en nuestra médula ósea, concretamente las células madres (también llamadas stem cells o madres de todas las células) que pueden dividirse y diferenciar para dar un amplio rango de tipos celulares en nuestro orga-

nismo, entre ellos, linfocitos T CD4, los principales afectados por los VIH. Teniendo en cuenta lo hasta ahora dicho, si inyectamos un gen que confiera resistencia al VIH en las células madre habría muchos tipos celulares con resistencia a la infección.

No obstante, el éxito de la terapia génica depende de varias presunciones. La primera es que el sistema inmune del paciente esté en buenas condiciones y responda a la repoblación con células madre transformadas. En este sentido, algunos investigadores sospechan que hay enfermos de SIDA que presentan alterado el timo por el virus, pudiendo impedir ello el desarrollo de células CD4 sanas (ya que se diferencian en el timo). Por eso, estos investigadores apuestan por transformar directamente las células CD4. (3)

Otro requisito para el éxito de la terapia génica es encontrar un gen que convierta a las células en resistentes al virus del SIDA. En referencia a ello, ha habido algunos avances habiéndose encontrado proteínas que son capaces de crear dicha resistencia (4)(5). Después sería necesario inyectar el gen deseado de manera eficiente en el genoma de las células. Pero esto no parece difícil gracias a los vectores virales, habiendo experimentos en los que se ha demostrado su efectividad y seguridad. Así por ejemplo los mejores vectores candidatos podrían ser OZ1 (un virus modificado de ratón) o incluso versiones de VIH (virus de la subfamilia lentivirinae dentro de la familia retroviridae). (3)(6)

Pues bien, a pesar de las presunciones indicadas, hay un grupo de investigación, dentro de los pocos grupos que en la actualidad parecen estar abordando la cura del SIDA apoyándose en las herramientas de la terapia génica, que en 2009 ha publicado resultados esperanzadores tras haber realizado sus estudios en más de 100 voluntarios (6). Pasemos a resumir brevemente el citado trabajo:

Primero trataron a los pacientes con unos factores de crecimiento que estimulan la producción de leucocitos. Una vez conseguido esto, extrajeron sangre del paciente y se separaron las células madre, las cuales se colocarían en placas de cultivo.

Estando ahí, estas células fueron infectadas con el vector OZ1, portador del transgén que en este caso codifica para una ribozima (Rz2) capaz de detener la replicación de virus en cinco puntos de su ciclo de replicación.

Una vez que las células madre quedaron equipadas con el gen antiviral, fueron reinyectadas en el paciente. La idea era que estas células se dirigieran a la médula ósea, la poblaran y se diferenciaran en linfocitos T4 resistentes al VIH. Mientras el resto de linfocitos T4 envejecieran y murieran o fueran destruidas por el virus, estas nuevas células T las irían reemplazando creando una resistencia al VIH permanente en el organismo.

En la segunda fase de la experimentación, 74 pacientes fueron tratados con la células madre portadoras del transgén mientras que 36 pacientes control

recibieron placebos. Todos los pacientes estaban infectados de SIDA y tenían controlada la infección con medicamentos antiretrovirales (combinación de drogas HAART)(1).

El primer gran logro fue que nadie resultó dañado. Incluso tras 100 semanas de estudio nadie empeoró a consecuencia del tratamiento y no hubo señales de que el VIH creara resistencia frente a la ribozima. Además, a pesar de las presunciones y de que las dosis de células madre que se inyectaron fueron mínimas, se consiguieron efectos anti-HIV: Durante las 100 semanas de observación, los pacientes que recibieron el transgén habían aumentado su población de linfocitos CD4, por lo que hay que presuponer que hubo

células madres que se dirigieron a la médula y que los linfocitos T se pudieron diferenciar en el timo. También se vio que estos pacientes podían permitirse dejar de tomar los medicamentos antivirales durante periodos de tiempo mayores que los que recibieron el placebo, poseyendo además una menor carga vírica que los pacientes control.

Ahora que hay resultados que muestran que este tipo de terapia puede funcionar, habría que diseñar futuros tratamientos similares en los que se puedan aumentar las dosis, utilizar secuencias antivirales más potentes o solventar los posibles efectos secundarios derivados de una respuesta inmune al producto del transgén, etc. Una vez conseguidos estos retoques tendríamos posiblemente una cura definitiva para el SIDA.

Bibliografía citada:

- (1) Munderi P. When to start antiretroviral therapy in adults in low- and middle-income countries: science and practice. *Curr Opin HIV AIDS*, 5(1):6-11, 2010
- (2) Pozniak AL. Investigational agents for salvage. *Curr Opin HIV AIDS*, 4(6):524-30, 2009
- (3) Wang GP, Levine BL, Binder GK, Berry CC, Malani N, McGarrity G, Tebas P, June CH, Bushman FD. Analysis of lentiviral vector integration in HIV+ study subjects receiving autologous infusions of gene modified CD4+ T cells. *Mol Ther*, 17(5):844-50, 2009
- (4) Rossi JJ. Ribozyme therapy for HIV infection. *Adv Drug Deliv*, 44:71-8, 2000
- (5) Li M, Li H, Rossi JJ. RNAi in combination with a ribozyme and TAR decoy for treatment of HIV infection in hematopoietic cell gene therapy. *Ann NY Acad Sci*, 1082:172-9, 2006
- (6) Mitsuyasu RT, Merigan TC, Carr A, Zack JA, Winters MA, Workman C, Bloch M, Lalezari J, Becker S, Thornton L, Akil B, Khanlou H, Finlayson R, McFarlane R, Smith DE, Garsia R, Ma D, Law M, Murray JM, von Kalle C, Ely JA, Patino SM, Knop AM, Wong P, Todd AV, Haughton M, Fuery C, Macpherson JL, Symonds GP, Evans LA, Pond SM y Cooper DA. Safety and Efficacy of Autologous CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells Transduced with an Anti-Tat Ribozyme in a Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Gene Therapy Trial for the Human Immunodeficiency Virus. *Nat Med*, 15(3): 285-292, 2009

51

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:

- 1 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—.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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".
- 8 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.
- 9 Los co-editores considerarán cualesquiera otras contribuciones para las diferentes secciones de la revista.
- 10 Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico a los co-editores (medina@uma.es, 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.

Ganar perdiendo en el genoma humano: o la hipótesis de que menos puede ser más en evolución

Juan Antonio García Ranea

Investigador Ramón y Cajal. Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga.
ranea@uma.es

52

La idea de que los organismos más complejos son los más evolucionados está fuertemente arraigada en la opinión científica general. Esto es así, porque generalmente asumimos que los organismos se adaptan mejor al medio incrementando sus funcionalidades, lo que conlleva, entre otras cosas, un incremento paralelo de su complejidad genética. Como la mejora adaptativa alcanzada mediante el incremento de variantes genéticas se desarrolla a través de un ciclo energéticamente caro e innovadoramente lento como es la duplicación génica, seguida de la divergencia mediante la acumulación de mutaciones, y la selección o fijación de las nuevas variantes génicas en la población. Parece, por tanto, contrario al sentido común que una especie "quiera" mejorar su adaptabilidad mediante la lapidación de su herencia genética, perdiendo genes funcionales que tanto le ha costado obtener a lo largo de su evolución, como se plantea en la hipótesis de que "menos es más" (1). Es por esta razón que la investigación genética se ha centrado más en los genes funcionalmente activos que en los genes "rotos" o pseudogenes.

No obstante, la reducción génica es un mecanismo de adaptación evolutiva muy utilizado, por ejemplo, por las bacterias, donde la especie más evolucionada no coincide en muchos casos con la funcionalmente más compleja (2). La falta de un conocimiento más profundo sobre el significado de la pérdida adaptativa de genes funcionales en la evolución de los genomas de mamíferos, explica la importancia de ciertos trabajos orientados a esta área de investigación como son los estudios de Zhu et al., 2007 (3). En este trabajo, los investigadores aplican un ingenioso método para la identificación sistemática de genes desactivados tras haberse mantenido funcionales en los últimos 75 millones de años en el linaje evolutivo de los humanos.

Como resultado de este estudio se llegaron a identificar un total de 26 genes inactivados recientemente tras haber permanecido funcionales durante millones de años desde su aparición en el genoma humano, así como un total de 16 pseudogenes previamente desconocidos. Este trabajo, además de completar estudios previos sobre la formación de pseudogenes en el genoma humano (4), contribuye significativamente a la mejor comprensión de este fenómeno genético tan particular, como es la pérdida adaptativa de genes en organismos eucarióticos superiores, un área científica escasamente documentada hasta ahora.

La frecuencia de genes adaptativamente desactivados mostrada en este estudio es con bastante seguridad una sub-estimación de la incidencia real de este proceso evolutivo. Es importante tener en cuenta que la aplicación de un filtro selectivo muy conservativo y las limitaciones en la sensibilidad de los métodos aplicados en la detección de estos genes hace más

probable la generación de falsos negativos. O sea, que pérdidas funcionales verdaderamente adaptativas de genes no sean detectadas por el sistema o que éstas sean descartadas por los filtros de selección.

La baja sensibilidad de los métodos de detección se explica por la dificultad de obtener pruebas fehacientes de eventos ventajosos de inactivación génica. La pérdida adaptativa de genes es difícil de demostrar puesto que el mismo efecto mutacional que lleva a la inactivación de un gen puede ser provocado por causas evolutivas completamente opuestas, como son, por un lado, la relajación de la selección sobre genes redundantes o prescindibles que llevan rápidamente a la creación de un pseudogen, y por el contrario la mejora de la adaptabilidad en respuesta a condiciones ambientales cambiantes como en los casos que nos ocupan. Por tanto, distinguir pérdidas funcionales adaptativas entre el cúmulo total de pseudogenes presentes en un genoma requiere disponer de evidencias adicionales que permitan probar una selección direccional. Esto último es claramente difícil de obtener puesto que desde el momento que un gene es inactivado mediante selección adaptativa, comienza a acumular mutaciones a la misma tasa neutral con el que muta todo el fondo genómico incluyendo los pseudogenes que nunca fueron funcionales.

De todas formas, aunque la lista de genes selectivamente desactivados es probable que aumente en el futuro de la mano de mejoras en la sensibilidad de los métodos, o por el simple hecho de contar con un mayor número de genomas secuenciados con los que comparar, no cabe duda que éste va a ser siempre un mecanismo genético raro de adaptación evolutiva. Los datos con los que contamos actualmente apuntan a que la gran mayoría de los pseudogenes caracterizados son genes que murieron (se inactivaron mutacionalmente) justo en el momento o poco después de aparecer duplicados en el genoma (4, 5).

La menor frecuencia de desactivaciones adaptativas en comparación con las no-adaptativas responde seguramente al coste implícito en tal proceso evolutivo. La pérdida completa de una función, ligada a la desactivación y degeneración de un gen en todo un linaje filético, es un proceso muy difícil de revertir cuando las circunstancias vuelven a cambiar haciendo que la restauración de dicha función pueda ser de nuevo ventajosa. Es por esta razón que sería esperable que la mayoría de genes que sufren desactivación funcional adaptativa probablemente se mantengan en las poblaciones como alelos recesivos (inactivos) coexistiendo con sus equivalentes funcionales en genomas diploides como el humano (con una copia en cada cromosoma). Ejemplos clásicos de este fenómeno son la alta frecuencia observada para algunos de los alelos recesivos relacionados con hemoglobinopatías en ambientes con alta incidencia de la malaria (6), donde la heterocigosis de un alelo recesivo y otro

funcional produce una ligera mayor resistencia a la malaria sin causar hemopatías graves, mientras que los individuos homocigóticos de dos alelos recesivos incrementan su resistencia a la malaria a costa de sufrir anemia.

Las mutaciones que causan pérdida de función son más probables que ocurran que aquellas mutaciones que confieren una mejora funcional. Por tanto, la desactivación funcional de un gen puede ser un mecanismo de rápida respuesta adaptativa a cambios en el patrón de la presión selectiva. Al menos 80 genes humanos fueron desactivados en los últimos 6-7 millones de años desde su separación de los chimpancés (4). Entre otras funciones, en este grupo de 80 genes desactivados en humanos encontramos una sobre-representación de funciones quimiorreceptoras y del sistema inmune. Esta pérdida de funciones es consistente con muchas de las diferencias observadas entre humanos y chimpancés en el sentido del olfato, la dieta, el comportamiento o la susceptibilidad a patógenos. Es posible que la inactivación de genes esté también detrás de otros cambios en *Homo sapiens* tras su separación de los chimpancés, tales como un mayor tamaño cerebral, el bipedalismo, o la capacidad del lenguaje. Por ejemplo, se especula que la reducción de los músculos maxilares, producido por la inactivación del gen humano de la miosina, probablemente ha permitido la expansión del cerebro humano (7).

El estudio de genes desactivados tras una larga vida funcional ahonda aún más en nuestro pasado evolutivo, dejando atrás el momento en el que nos separamos de los primates, y retrayéndose 75 millones de años atrás hasta llegar a nuestro antepasado común con el perro, el ratón y otras especies de mamíferos (3). Igualmente, el grupo de funciones llevadas a cabo por estos genes veteranos en la evolución de los mamíferos y desactivados en humanos es muy variada. Encontramos genes implicados en la regulación hormonal, en el desarrollo de cerebelo o en la apoptosis, sugiriendo cambios en nuestra especie mediados por la desactivación funcional de dichos genes. Se sabe que alguno de estos genes ancestrales e inactivos en humanos son todavía funcionales en ratón, y otros sería esperable que fuesen funcionales en otras de las especies de mamíferos, incluyendo quizás algunos homínidos. Estas diferencias en los grupos de genes activados o desactivados según las especies es de particular importancia cuando se trata de usar animales próximos a nuestra especie como modelos

experimentales en los que estudiar sistemas o procesos biológicos que puedan estar afectados en humanos por la inactivación específica de genes.

Nos encontramos al comienzo de un interesante viaje de descubrimientos en este campo de la genética con bastantes enigmas que resolver en el camino hacia una mejor comprensión de este fenómeno y sus implicaciones evolutivas. Nos intriga saber cómo genes largamente funcionales llegan a desactivarse dentro del genoma humano. ¿La desactivación funcional sucede de forma abrupta o gradual? ¿Estas desactivaciones fuerzan al sistema genético a compensar con más cambios posteriores? ¿O por el contrario son cambios previos en la red génica los que propician la posterior desactivación funcional de ciertos genes? Puesto que las desactivaciones adaptativas de genes pueden fijarse y expandirse más rápidamente en pequeñas poblaciones ¿Podría ser que la influencia y distribución de este mecanismo genético sea diferente en las inmensas poblaciones humanas actuales comparadas a las diminutas y geográficamente muy localizadas poblaciones primitivas presentes en prácticamente toda la historia de la humanidad? Lo que sí parece claro es que el estudio de la pérdida adaptativa de genes puede ayudarnos a comprender como en ocasiones el éxito adaptativo puede alcanzarse soltando lastre.

53



Bibliografía citada:

1. Olson MV. When less is more: gene loss as an engine of evolutionary change. *Am J Hum Genet* 64: 18-23, 1999.
2. Ranea JA. Genome evolution: micro(be)-economics. *Heredity* 96: 337-338, 2006.
3. Zhu J, Sanborn JZ, Diekhans M, Lowe CB, Pringle TH, Haussler D. Comparative genomics search for losses of long-established genes on the human lineage. *PLoS Comput Biol* 3: e247, 2007.
4. Wang X, Grus WE, Zhang J. Gene losses during human origins. *PLoS Biol* 4: e52, 2006.
5. Lynch M, Conery JS. The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science* 290: 1151-1155, 2000.
6. Ringelhan B, Hathorn MK, Jilly P, Grant F, Parniczky GA. A new look at the protection of hemoglobin AS and AC genotypes against plasmodium falciparum infection: a census tract approach. *Am J Hum Genet* 28: 270-279, 1976.
7. Stedman HH, Kozyak BW, Nelson A, Thesier DM, Su LT, Low DW, Bridges CR, Shrager JB, Minugh-Purvis N, Mitchell MA. Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. *Nature* 428: 415-418, 2004.

Escribir bien no cuesta trabajo

Cómo se escriben los signos matemáticos en los textos

Como regla básica, hay que saber que los signos matemáticos solo se usan entre números o entre símbolos, nunca entre palabras, por lo que sería incorrecto poner *metros/segundo en lugar de m/s.

Multiplicación

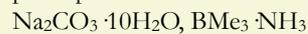
Esta operación se puede representar con el *aspa* (×) [no la letra equis (x)] y el *punto a media altura* (·) (sale con la combinación May-3 en cualquier teclado español). No se debe emplear el punto bajo (.), que se toleraba en la época de las máquinas de escribir, cuando no existía el punto a media altura. Obsérvese que la expresión **2,1.4.5** resulta confusa, mientras que **2,1 · 4,5** es perfectamente clara.

El aspa (×), el signo que más claramente representa esta operación aunque pueda confundirse con la letra «x», es el signo que se usa para multiplicar magnitudes vectoriales o las dimensiones de una matriz. Por su posible confusión con la «x», no debe utilizarse para multiplicar símbolos: los símbolos se multiplican o bien con el «·», o bien con un espacio en blanco o, cuando no hay posible confusión, yuxtaponiendo sin espacios los símbolos afectados. Por tanto, no debemos escribir *Axs sino **A · s**, **As** o **A s**.

La multiplicación entre números puede diferir entre el inglés y el español. En español, como los decimales se separan con comas (véase el n.º 124 de esta revista), se multiplica mediante el punto a media altura (·). En cambio, en inglés, como usan el punto para los decimales, los números se multiplican con el aspa (×). De aquí se deduce que el signo de multiplicar preferido en español es el punto a media altura (·).

Es importante tener en cuenta que tanto el «·» como el «×» deben ir *separados por espacios irrompibles* de la letra o número que lo precede y del que lo sigue porque. Por tanto sería correcto **1 · 1** e incluso **1 × 1**, pero nunca sería válido ***11** ni ***1x1**.

El punto a media altura (·) también se utiliza en la formulación química para indicar el grado de hidratación del compuesto. En este caso no se separa por espacios:

**División**

El signo de dividir dos números o símbolos sólo puede expresarse como un *quebrado* o separado con la *barra* (/), que debe escribirse *sin espacios* ni delante ni detrás de la misma. No debe utilizarse ningún otro signo, como los dos puntos (:) o «↔» porque el primero se usa para proporcionalidad (aunque la Real Academia de la Lengua lo admita como signo de división [no debería regular aquello de lo que no entiendo]) y el segundo sólo se usa en inglés y en las calculadoras. De esta forma, se consideran incorrectas las escrituras ***2:3** y ***2 ÷ 3**, ya que lo correcto sería **2/3**.

Cuando la división se realiza entre símbolos, entonces debe utilizarse el *exponente negativo* ($\text{mol/s} = \text{mol} \cdot \text{s}^{-1} = \text{mol s}^{-1}$). Por eso sería incorrecto ***m / s**, puesto que habría que escribir **m/s**, **m s⁻¹** o bien **m · s⁻¹**.

Por motivos de claridad, en una expresión no debe aparecer *nunca más de una barra de división*. Así, expresiones frecuentes de tipo ***mg/kg/día** son incorrectas y debería escribirse como **mg kg⁻¹ día⁻¹** o incluso **mg/(kg · día)**. No sería apropiado, aunque sea correcto desde el punto de vista matemático, poner **(mg/kg)/día** porque hay más de una barra en la expresión.

Resta

La resta se expresa con un signo menos (−) que no sale directamente del teclado sino con distintas combinaciones, según el programa y el sistema operativo. Por ejemplo, en el OSX, siempre sale con Alt-guion. No debe confundirse con el guion (−) que es más corto, ni con la raya (—) que es más larga. Y siempre debe ir *separado por un espacio irrompible* de la letra o número que lo precede y del que lo sigue, salvo que indique que se trata de un número negativo, en cuyo caso va pegado al número (o símbolo) afectado. Por tanto, lo correcto sería escribir **23 - 7** y no ***23-7** ni ***23 - 7**. Y sería correcto **-9**, pero no ***-9**, ***- 9** o ***-9**.

Otros símbolos

En matemáticas existen otros muchos signos que pueden afectar a dos números o símbolos, o solo a uno (como acabamos de ver en la resta). Todos ellos (por ejemplo, $+ = \pm < \leq > \geq \cup \cap \wedge \subset \Leftrightarrow$) siguen las mismas reglas que la resta: si afectan a un solo número se pegan delante de él, y si afectan a dos, se coloca entre ellos, separados por un espacio irrompible.

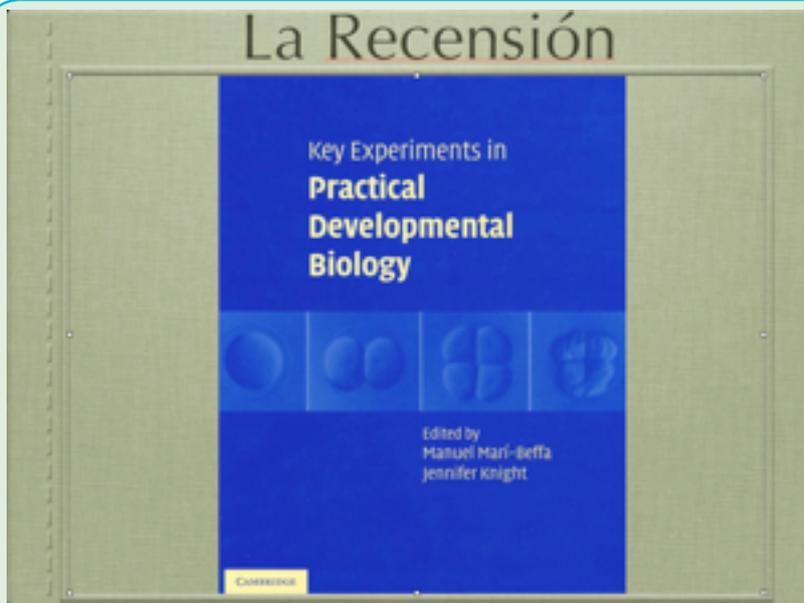
Existen otros signos que solo afectan a un único número o símbolo (por ejemplo, $\sim \nabla \Delta \partial$) y que van siempre precedidos de un espacio y pegados a la magnitud a la que afectan (ΔG , ∂x , ~ 3).

Es de esperar que un estudiante de ciencias no confunda una fórmula matemática con una química, pero ha de saber que en ésta última nunca hay espacios entre los signos, símbolos e índices, puesto que no significan lo mismo que en la matemática: Cl_3C , $\text{HO}-\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$.

M. Gonzalo Claros claros@uma.es

Para saber más:

M. G. Claros (2009) **Ideas, reglas y consejos para traducir y redactar textos científicos en español**. Bubok Publishing S.L. (<http://www.bubok.es/libro/detalles/15543/>).



Evo-Devo experimental

Recensión sobre el texto: *Key Experiments in Practical Developmental Biology* (2005) Mari-Beffa, M. y Knight, J. eds. Cambridge University Press: Cambridge, UK.

Dedicatoria: Dedicado a los brillantes catedráticos D. José María González Donoso y D. Paul Palmqvist Barrena que imparten de forma extraordinaria la asignatura de Teoría Evolutiva en nuestra Facultad. Quiero dar merecido honor a estos profesores en activo y a tantos otros, en activo o jubilados, que han sembrado el buen nombre de nuestra Universidad de Málaga por todo el mundo.

En este primer año post-conmemorativo del nacimiento de Charles Darwin (1809) y de la publicación de su obra fundamental "*On the Origin of Species*" (1859), creo que es el momento de proponerles la lectura de un libro que edité en el año 2005. El legado de Darwin supuso un revulsivo filosófico que salpicó muchos aspectos de la cultura del ser humano como propuesta de la reinterpretación de nuestro origen y la redefinición del sentido último del mismo en la Tierra. A lo largo de los años, esta teoría ha sufrido infinidad de modificaciones, pequeñas y grandes, hasta llegar a una emergente teoría Evo-Devo (del inglés Evolution and Development) en su versión actual. De modo simplificado, la teoría de Darwin proponía, básicamente, que las adaptaciones de los más aptos, que son seleccionados naturalmente por un entorno hostil para permanecer o para desaparecer (Ver F. X. Niell en el "*Encuentros en la Biología*" nº123), son el verdadero motor de la diversificación de los organismos en la tierra. Desde la perspectiva de la Evo-Devo, se empieza ahora a dar más importancia a los mecanismos de generación de las innovaciones que al mero aspecto de su adaptación ecológica. Es decir, ahora también se estudia el modo en el que aparece el cambio, algo a lo que Darwin no prestó atención. Esto no es de extrañar, pues en tiempos de Darwin poco se sabía sobre el desarrollo y tan sólo comenzaban a atisbarse los mecanismos de la herencia. Para empezar, estas innovaciones pueden ocurrir en cualquier parte del organismo, en cualquier módulo, entendido este último como unidad sujeta a cambio. Independiente del nivel de organización estudiado, todos y cada uno de los módulos de una especie, desde las unidades anatómicas o tipos celulares a las rutas de transducción de señal, pudieron haber aparecido en momentos muy diferentes. Aunque la especie apareciera en la tierra hace cinco millones de años (Ma), sus módulos pudieron aparecer 10, 100 o 1000 Ma atrás. Las distintas innovaciones se habrían ido incorporando secuencialmente en los organismos ancestrales que vivieron en cada periodo temporal. Sin embargo, muchos otros procesos evolutivos, vg. la radiación no adap-

tativa, quedaban fuera de esta primera aproximación.

En la teoría de la evolución originalmente propuesta por Darwin, la única presión de selección era ejercida por el ambiente ecológico. Este perfilaba la forma adaptando la morfología y función de las partes de los organismos --o mejor dicho, los organismos en las poblaciones-- a dicho entorno, como los seleccionadores de razas de perros o vacas hacen en la actualidad (y hacían en los tiempos de Darwin, sirviéndole como motivo de inspiración). La incorporación de la teoría genética de la herencia añadió una fuente aleatoria de mutación, intensificada mediante la meiosis y la fertilización, pero seguía siendo la selección natural ejercida por el nicho ecológico la que, inmutable, seleccionaba la forma y función óptimas. Sin embargo, la última versión de esta Teoría de la Evolución introduce un cambio de perspectiva para explicar dichos cambios morfológicos y de función, implicando al desarrollo (*development*) de éstos. En ella se reinterpreta la evolución de los organismos como la evolución de sus desarrollos ontogenéticos y esta nueva concepción permite incorporar una explicación a la paradoja temporal anterior.

La idea sustancial que esta emergente Evo-Devo ha aportado reza que la causa del perfilado anatómico y funcional se encuentra en las modificaciones de los genes del desarrollo. Los genes del desarrollo serían un recuerdo del pasado, de aquellos genes que, millones de años atrás, fueron seleccionados, unos antes y otros después, por la presión ecológica al jugar su papel en la adaptación de los organismos simples y que ahora regulan el desarrollo neontológico (de los organismos actuales). En general, el origen mismo de algunos genes de las bacterias parece estar asociado a la reducción de un ruido transcripcional, que debió existir ya en los primeros protobiontes (ver Raser y O'Shea, 2010; Batada y Hurst, 2007). Los genes irían estructurando gradualmente la vida, reduciendo la entropía reinante. Pero, además, la extrema estructuración impuestas por estos "sargentos" moleculares permitió un aumento gradual en la complejidad, donde los procesos adaptados, millones de años atrás, quedaron inmersos en una red de nuevos procesos y estructuras. Esta complejidad creciente fue reduciendo la posibilidad de cambio a un mínimo, el llamado "constreñimiento del desarrollo" que defendiera en 1980 el español Pere Alberch (un importante científico, tristemente desaparecido, sobre el que el Institut de d'Estudis Catalans acaba de publicar un interesante libro "*Pere Alberch: The Creative Trajectory of an Evo-Devo Biologist*"). Este mismo concepto fue cambiando y, en su versión más moderna, propone también un condicionante positivo o "direccionado del desarrollo" (*developmental drive*, Arthur, 2001). Los mundos del ARN, del ADN, de los organismos unicelulares o de los organismos pluricelulares han ido perviviendo, como recuerdo del pasado, en los organismos actuales, pero esta complejidad creciente ha

restringido la versatilidad de la innovación evolutiva. Pat Simpson, de la Universidad de Cambridge, ha demostrado en *Drosophila melanogaster* y *Drosophila simulans* que es compatible una estasis morfológica (el mantenimiento de una morfología durante millones de años) con un aumento considerable de mutaciones en los genes del desarrollo (ver Mari-Beffa y Knight, 2005). Así, un organismo puede albergar innumerables mutaciones sin modificar su morfología, simplemente porque no se está perturbando sustancialmente el ambiente molecular generador y resistente al cambio: los genes del desarrollo, sus ARNm, las proteínas codificadas, sus productos catalíticos y las interacciones establecidas. Quizás debamos en el futuro hacer más caso a las interacciones que establecen las proteínas, los lípidos, los glúcidos y la matriz extracelular durante el desarrollo, que van restringiendo, junto a las mutaciones previas del ADN, la adaptabilidad de cada nueva mutación. Ellos tienen la responsabilidad del equivoco término "función génica", porque el término ciertamente parece decir que la funcionalidad se debe sólo al ADN cuando no es ese el caso. Además, las biomoléculas de acción temprana en el huevo, o en el espermatozoide, también se heredan aunque tan solo sea como implementadores y reductores graduales del ruido transcripcional a lo largo del desarrollo. De este modo, este estudio bioquímico que les propongo, podría permitir la mejor comprensión del esquivo concepto "innovación evolutiva", más allá de los cambios obligados en los genes del desarrollo ante el entorno molecular, celular, orgánico y ambiental hostil en favor de la estasis morfológica y su adaptación. Para empezar, en el estudio de las proteínas en *Drosophila melanogaster* se ha encontrado una cascada jerarquizada de factores reguladores de la transcripción, que a lo largo del desarrollo van dirigiendo al mismo, poniendo en acción las proteínas ejecutoras (ver Mari-Beffa, 2010) y reduciendo el ruido transcripcional subsiguiente (ver Houchmandzadeh, 2005). Pero, ¿cómo estudiar la Evo-Devo?

Hace ya 23 años, colaboré en el estudio de las proteínas que participan en la determinación de las neuronas y glía, problema que había estudiado, emulando a nuestro venerado Santiago Ramón y Cajal, tres años antes en mi tesina de licenciatura (bajo la co-dirección de la actual Rectora de la Universidad de Málaga Adelaida de la Calle y uno de sus estudiantes doctores). Este estudio lo realicé en colaboración con el profesor Antonio García-Bellido y uno de sus estudiantes de doctorado en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Tan sólo cambiaba de especie, de la lagartija a la mosca del vinagre. Se puede estudiar el cerebro de la lagartija, pero no se podían estudiar sus genes del desarrollo, para esto era mejor utilizar la conocida *Drosophila melanogaster*.

Durante mis años en Madrid, bien es cierto, se respiraba la idea de que era el ADN el único responsable del desarrollo, no sólo de su herencia. Tras experimentos de modificación de la dosis génica se observaban cambios morfológicos. Con estos experimentos se obtienen tres o más versiones de un gen del desarrollo en una mosca, cuando solo hay dos versiones en la condición diploide del individuo. Este cambio de dosis de algunos genes del desarrollo sí indicaba que el ADN tenía que ver con la generación de los detalles morfológicos, no sólo con la herencia. Después, se observó que el ADN vecino a los genes del desarrollo regulaba, al igual que ocurría con los demás genes estudiados hasta entonces, la transcripción de sus ARNm y esto ciertamente también implicaba al ADN en la regulación del desarrollo. Pero esos genes de la determinación neuronal y glial, los genes del complejo *achaete-scute*, codificaban para factores de transcripción que contenían un dominio bHLH que no sólo los unía al ADN para regular la transcripción de otros genes, sino que permitía la dimerización de estas proteínas (dos mejor que una) para poder ejercer su acción. Esa dimerización, fundamental para la función de estas proteínas, no implicaba al ADN, salvo para la aparición de dichas proteínas, regulando el desarrollo en un juego complejo de asociaciones y disociaciones. Se demostró que estos homodímeros y heterodímeros regulaban fuera del núcleo celular muchísimos procesos fundamentales del desarrollo, como la proliferación celular, el control de la forma de los órganos y la diferenciación celular. Esos días de inquietud

55



56

tud científica venían acompañados por las conversaciones con José Antonio Campos-Ortega, un investigador de Valencia que trabajaba en Colonia, que se había nacionalizado alemán, que conocía muy personalmente a García-Bellido, y que me había introducido en estos temas a través de un curso en la Rábida. Este investigador, prematuramente desaparecido, había descubierto otros genes que modificaban también la diferenciación del sistema nervioso, determinando el número de neuroblastos embrionarios, precursores de las primeras neuronas y células gliales, unos tipos especiales de células madre. Como resultado de las investigaciones de estos grupos españoles, Cajal empezaba a ser comprendido desde el punto de vista de la Evo-Devo y sus genes del desarrollo. Campos-Ortega estaba proponiendo que la ruta de *Notch* era un grupo de proteínas que mediaban la señalización entre células en un proceso de inhibición lateral, importante para la formación espaciada de dichos neuroblastos y de acción extranuclear mayoritariamente (Campos-Ortega, 1988). La inhibición lateral era un mecanismo celular que había sido propuesto tras estudios experimentales de la embriogénesis del saltamontes. En esta animal, se observó que, tras eliminar selectivamente un neuroblasto de su embrión, alguna de las células vecinas, precursoras de células epidérmicas, se diferenciaba en neuroblasto. Esto indicaba que estas células vecinas estaban siendo inhibidas durante dicha fase del desarrollo del neuroectodermo. Campos-Ortega y sus colaboradores encontraron que los mutantes nulos en el gen *Notch* de *D. melanogaster*, y en genes relacionados, mostraban hiperplasia neural en su neuroectodermo (un número muy elevado de neuroblastos, probable causa de su muerte). Además, *Notch* y *Delta*, un miembro de la ruta, codificaban para proteínas transmembrana que presentaban dominios extracelulares que permitían su interacción recíproca. De este modo, se supuso que una anomalía en la inhibición lateral podía ser la causa de dicho fenotipo mutante. Debido a esta nueva colaboración con García-Bellido y su colaborador, publicamos tres trabajos donde todas esas proteínas, las proteínas con dominio bHLH, codificadas por el complejo *achaete-scute*, y las de la ruta de *Notch*, además de otras proteínas reguladoras, explicaban, en sus interacciones, el patrón de quietas de la mosca del vinagre, una arquitectura del sistema nervioso periférico. Esta era la primera explicación detallada y completa de una hipótesis de interacciones proteicas que generaba un patrón morfológico, una citoarquitectura neuronal y glial, la idea perseguida por nuestro insigne genetista, e imprecisamente por nuestro admirado Cajal, desde muchos años atrás (de Celis et al., 1992a y 1992b; Mari-Beffa et al., 1992). Las células utilizaban estas proteínas para competir durante una fase "reversible" de su determinación. Fruto de esta competición por inhibición recíproca, unas tomaban el destino neuronal, otras el de células de la glía y otras el epidérmico. Mientras que para la diferenciación de los dos primeros tipos celulares, las proteínas con dominios bHLH codificadas por el complejo *achaete-scute* actuaban, el tercer tipo parecía depender de otras proteínas bHLH del complejo *Enhancer of split*, un miembro de la emergente ruta de *Notch* que estudiaba Campos-Ortega. El resultado de estas actividades proteicas era una distribución espaciada de estos tipos celulares. Si, seleccionado en el pasado por el entorno hostil competitivo, un mecanismo de desarrollo (un módulo proteico simple como éste) ha pervivido en grupos diferentes de organismos descendientes debido a la presión de selección molecular-celular; la comparación de dichos mecanismos ha de mostrar alguna constancia, ha de haberse conservado, aunque sea sólo en parte.

Este método intuitivo mío, estudiar en otra especie de manejo más fácil, como la mosca del vinagre frente a la lagartija, un problema importante como es la arquitectura del sistema nervioso, ocurrió al mismo tiempo que la iniciativa mundial para la creación de una sólida base experimental comparada de

los desarrollos de especies modelo, la base de datos de la emergente Evo-Devo. Ahora, 18 años después de la publicación de estos trabajos, se puede estudiar el patrón neuronal y glial del cerebro de los vertebrados, donde sus genes, de secuencia nucleotídica similar a todos los estudiados en Madrid por nosotros y por Campos-Ortega en Colonia, empiezan a revelar la conservación de éste módulo proteico.

En resumen, en esta nueva Evo-Devo es posible estudiar, mediante la manipulación de los genes de desarrollo o sus productos codificados en distintas especies, la conservación de éstos en los módulos proteicos, no sólo de sus secuencias nucleotídicas o proteicas. Aquellos que permanecen similares en organismos diferentes se suponen que existieron en el ancestral común, habiéndose conservado durante todo el tiempo desde su aparición, desde la innovación que los originó. Este es un estudio antiguo, utilizado por la Zoología, Botánica y Paleontología, al que se añaden estos caracteres estructurales y funcionales de las biomoléculas del desarrollo. De esta manera, la Biología del Desarrollo está dando lugar a una nueva disciplina, la Biología Evolutiva Experimental o la Evo-Devo, donde encuentra su mayor sentido y donde se dan cita muchos biólogos de origen dispar.

Con estos estudios, se irá creando una base de datos que permita una redefinición de la filogenia propuesta a partir de la anatomía. En la nueva filogenia y sistemática se irán utilizando no sólo las secuencias de los genes del desarrollo, sino las funciones que las proteínas codificadas realizan. Fruto de este estudio, también se podrá hipotetizar la condición genética y los módulos de los ancestrales comunes a los organismos-modelo estudiados, por ejemplo la anatomía molecular de Urbilateria, el ancestral común a protóstomos y deuteróstomos. El silenciado del ruido transcripcional, la regulación del patrón de tagmósis, o los fenómenos de comunicación y competición celular, directores de la proliferación o la diferenciación, fueron originalmente "seleccionados" por una presión externa al organismo. Sin embargo ahora se conservan en los organismos por una presión de selección interior, por el desarrollo de éstos. Esta nueva "ecología molecular", actuará "tamponando" los cambios y dirigiendo la innovación. Quizás bajo esta idea sea posible comprender las miles de mutaciones inheridas por Pat Simpson, que en principio fueron aceptadas por ser compatibles con dicho "tamponamiento" del desarrollo, con la ansiada estasis morfológica. Quizás, también sea posible comprender por qué, después de tantos miles de genes del desarrollo hasta ahora comparados en sus secuencias, sigamos sin entender todavía el controvertido término "innovación evolutiva".

Fruto de esta relación científica y de mi interés por la descripción molecular comparada del desarrollo de los organismos, edité en el año 2005 un libro de docencia de la Evo-Devo Experimental. Dicho libro está escrito en inglés, es apto para los nuevos programas bilingües de nuestra Universidad, se puede comprar todavía y hay un proyecto de re-edición del mismo. Con este libro del 2005 pretendo introducirles en el método científico, en su apartado Evo-Devo experimental, donde los libros de teoría sirven de algo, si uno no sabe nada, pero muy poco si uno se lo sabe ya. Es un libro para trabajar en el laboratorio y para enseñar esta disciplina. Reproduce muchos de los experimentos que la humanidad ha venido realizando durante más de cien años. Es cierto que algunos no están, como el célebre experimento que realizó Hilde Mangold bajo la dirección de Hans Spemann y que llevó al descubrimiento del organizador que lleva sus nombres, pero una cadena de desaciertos me lo impidió imperdonablemente. En su favor, se relatan 27 experimentos diferentes, a cual más relevante y con todo lujo de detalles, realizados por Driesch, Nüsslein-Volhard, Hörstadius, Lewis, Meyerowitz, Horvitz, Campos-Ortega o García-Bellido, entre otros padres de la disciplina, y donde se utilizan

nueve especies animales modelo y la planta herbácea *Arabidopsis thaliana*. Son los experimentos de bajo coste que construyeron la disciplina, hechos para todos los públicos en Centros de Investigación, Universidades, Colegios o Institutos. Si estos experimentos son difíciles o no, sólo la experiencia de cada uno lo determinará. Sólo el alumno y el científico insigne, uno junto al otro a través de la descripción del experimento en este ingenio que inventó Gutenberg, podrán dar su veredicto. Su título es "Key Experiments in Practical Developmental Biology" y fue editado por el autor de este artículo y Jennifer Knight de la Universidad de Colorado, estando dirigido a los estudiantes de Biología, Medicina, Veterinaria, Ingeniería Agrónoma, Ciencias del Mar y una lista importante de licenciaturas o grados en el mundo (Mari-Beffa, 2009).

Aquí están, en nuestro libro de prácticas, casi todos los importantes para ser emulados y quién sabe si quizás para ser vencidos. Los genios se ofrecen, como García-Bellido se ofreció a este humilde investigador, para que cada uno encuentre respuesta a sus preguntas del pasado. La traducción espera a su demostración de interés.

Lecturas recomendadas:

- Alberch, P. (1980) Ontogenesis and morphological diversification. *Amer. Zool.* 20, 653-667.
- Arthur, W. (2001) Developmental drive: an important determinant of the direction of phenotypic evolution. *Evol. Dev.* 3, 271-278.
- Batada, N. N. y Hurst, L. D. (2007) Evolution of chromosome organization driven by selection for reduced gene expression noise. *Nat. Genet.* 39, 945-949.
- Campos-Ortega, J. A. (1988) Cellular interactions during early neurogenesis of *Drosophila melanogaster*. *Trends Neurosci.* 11, 400-405.91.
- Darwin, Ch. (1859) Origen de las especies. Akal bolsillo. Ediciones Akal, S. A: Madrid. ISBN: 84-7600-018-9.
- de Celis, J. F., Mari-Beffa, M. y García-Bellido, A. (1991) Cell autonomous role of Notch, an epidermal growth factor homologue, in sensory organ differentiation in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1991) 88, 5, 632-636.
- de Celis, J. F., Mari-Beffa, M. y García-Bellido, A. (1991) Function of trans-acting genes of the *achaete-scute* complex in sensory organ patterning in the mesonotum of *Drosophila*. *Roux's Arch. Dev. Biol.*, (1991) 200, 64-76.
- Houchmandzadeh, B (2005) Filtering the noise of embryonic development. *J Phys.: Condens. Matter* 17, S1245-1258.
- Mari-Beffa, M. (2009) The teaching of Developmental Biology in Spain: future challenges. *Int. J. Dev. Biol.* 53: 1245-1252.
- Mari-Beffa, M. y Knight, J. eds. (2005) Key Experiments in Practical Developmental Biology. Cambridge University Press: Cambridge, UK.
- Mari-Beffa, M., de Celis, J. F. y García-Bellido, A. (1991) Genetic and developmental analyses of *achaete* pattern formation in *Drosophila tergites*. *Roux's Arch. Dev. Biol.*, 200, 132-142.
- Raser, J. M. y O'Shea, E. K. (2010) Noise in gene expression: Origins, consequences, and Control. *Science* 309, 2010-2013.
- Rasskin-Gutman, D. de Renzi, M. eds. (2009) Pere Alberch: The Creative Trajectory of an Evo-Devo Biologist. Institut d'Estudis Catalans and Universitat de València. Valencia. España.