

# Encuentros en la Biología

ALEXANDER VON HUMBOLDT  
(1769-1859)



**Director:**

**Salvador Guirado**

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

Biología Celular -Neurobiología

**Co-Editores:**

**José María Pérez Pomares**

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

Biología del desarrollo y cardiovascular

**Miguel Ángel Medina Torres**

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

Biología Molecular y de Sistemas-

Biofísica-Bioquímica

**Comité editorial:**

**Alberto Martínez**

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

Educación Ambiental

E. Profesional para el Empleo

**Alejandro Pérez García**

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

Microbiología, Interacción planta-patógeno

**Alicia Rivera**

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

Neurobiología

Enfermedades neurodegenerativas

**Ana Grande**

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

Genética-Virología, Patogénesis virales

**Antonio Diéguez**

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

Filosofía de la Ciencia

**Enrique Moreno Ostos**

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

Ecología- Limnología

**Enrique Viguera**

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

Genética- Genómica

**Félix López Figueroa**

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

Ecología-Fotobiología, Cambio climático

**Fernando Ojeda Barceló**

[fernando-ojeda@ecourban.org](mailto:fernando-ojeda@ecourban.org)

Educación Ambiental

Educación Secundaria

Empleo de T.I.C. en docencia

**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

**José Carlos Dávila**

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

Biología Celular -Neurobiología

**Juan Antonio Pérez Claros**

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

Paleontología

**Juan Carlos Aledo**

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

Bioquímica-Biología Molecular, Energética de procesos biológicos

**Juan Carlos Codina**

[jcc110@hotmail.com](mailto:jcc110@hotmail.com)

Microbiología

Educación Secundaria

**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

**Trinidad Carrión**

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

Ciencias de la Salud

E-Salud

## Índice

Editorial	57
La imagen comentada	57
Monitor	58
Ésteres del ácido fumárico para el tratamiento de la psoriasis	59
Biografía: Alexander von Humboldt, perfil de un sabio	61
¿Cómo funciona? De la prometeómica a la proteómica	67
Premio Nobel de Química 2009	68
Escribir bien no cuesta trabajo	69
Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2009	70

**Diseño:**

Raúl Montañez Martínez ([raulemm@uma.es](mailto:raulemm@uma.es))

**Coordinador de la edición electrónica**

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

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



## EDITORIAL

57

Este número de *Encuentros en la Biología* es el último del año 2009, primero de la nueva etapa de la revista. La ilusión con que el remozado y ampliado equipo editor de la revista asumió el reto de relanzarla permanece intacta; y, con ella, la intención de ir mejorándola número a número. Algunas de las propuestas adelantadas en el editorial del número 122 se han ido haciendo realidad: se ha asentado el cambio de formato, han aparecido nuevas secciones y la revista se ha abierto a nuevos tipos

de colaboraciones, incluidas las imágenes comentadas, la página del COBA, los artículos "¿Cómo funciona?", pero también los ensayos, reseñas, biografías e incluso un relato. Desde aquí, los co-editores deseamos expresar nuestro más profundo agradecimiento a cuantos con sus colaboraciones han hecho posibles los contenidos de estos cinco números de *Encuentros en la Biología*.

Reconocemos, sin embargo, que no todo ha funcionado tal y como hubiese sido nuestro deseo. Queda pendiente una estabilización en la periodicidad de la revista. Diversos

problemas sobrevenidos y un largo verano han forzado a la conocida secuencia de aparición de los números de la revista durante este año y han impedido que finalmente cumpliésemos nuestra pretensión original de publicar 6 números. Confiamos en que, con el apoyo de los componentes del equipo editorial, de los colaboradores y de los lectores, en 2010 podamos publicar 6 números con cadencia bimestral, y con esa ayuda esperamos poder seguir introduciendo novedades y mejorasen la revista.

Los co-editores

58

59

60

61



## LA IMAGEN COMENTADA

62



63

64

65

66

67

### El lagarto atlántico.

El lagarto atlántico (*Gallotia atlantica*) es una especie endémica de las islas Canarias orientales, presente sólo en Lanzarote y Fuerteventura. Se diferencia de otros lacértidos del archipiélago por presentar un número reducido de escamas, siendo características las denticuladas en el borde anterior del oído. Su coloración es extremadamente variable y depende de la edad del animal, de su sexo, de la naturaleza del sustrato sobre el que viven e incluso de la época del año. Las hembras de esta especie son generalmente más pequeñas y gráciles que los machos y mantienen diseños y coloraciones juveniles durante toda su vida. Su actividad reproductora comienza durante los meses de febrero y marzo, cuando los machos empiezan a mostrar comportamientos territoriales; entonces se dan las primeras cópulas, que, como en las demás especies del género, vienen acompañadas de un característico mordisco en la región del cuello de las hembras. Éstas pueden realizar varias puestas por temporada, en función de la disponibilidad trófica del medio. Cada una de estas puestas incluye de 1 a 5 huevos que suelen eclosionar tras 55-60 días de incubación.

La fotografía fue tomada en la Aldea de Cardón, Fuerteventura, con una cámara digital Olympus.

68

69

### Juan Antonio Guadix Domínguez

Becario predoctoral UMA-CSIC del Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga.

70

## Monitor

### Cambio climático:

El reciente robo y publicación no autorizada de un millar de mensajes privados de correo electrónico de los servicios de la Unidad de Investigación sobre el Clima (CRU) de la Universidad de East Anglia (Reino Unido) en fechas muy próximas a la reunión de Copenhague ha sido empleado como munición por los "negacionistas" para reavivar la polémica. De hecho, la polémica se ha recrudecido en los medios de comunicación y periódicos tan prestigiosos como *The Washington Post* han publicado columnas de opinión críticas contra el supuesto dogmatismo de quienes pareciera que abogasen por un "pensamiento único" en el campo de las ciencias. En el centro de la polémica, el director del CRU, Phil Jones. Dos de las publicaciones científicas más prestigiosas, *Nature* y *Science* se han hecho eco del caso y han publicado

comentarios editoriales y artículos de opinión en sus números del 3 y del 4 de diciembre, respectivamente. Enlaces: [www.nature.com](http://www.nature.com) y [www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org)

### p53: Cumpleaños feliz:

Este año de celebraciones para la Biología también es el cumpleaños del feliz acontecimiento que supuso el descubrimiento en 1979 de p53, esa proteína producto de la expresión de un gen supresor tumoral muy frecuentemente mutado en cáncer humano y que es un nodo altamente conectado que participa en numerosas y relevantes vías de bioseñalización. Denominado *guardián del genoma* por su descubridor, p53 no deja de reportarnos sorpresas. Hoy día, treinta años después de su descubrimiento, el interés del mundo científico por esta notable proteína está más vivo que nunca,

tanto en el terreno del metabolismo, como en el del desarrollo, y especialmente en el área de la oncología básica y experimental. Como muestra de este interés persistente en p53, la revista *Nature Reviews Cancer* ha abierto una *Web Focus* con el título de *p53- 30 years on* en la que se recogen artículos, revisiones y comentarios editoriales. Enlace: <http://www.nature.com/nrc/focus/p53/index.html>

Por su parte, la revista *The Lancet Oncology* publicó en su número de septiembre una revisión histórica sobre el tema con el título "*30 years and a long way into p53 research*" cofirmada por el Dr. Pierre Hainaut y el Profesor Klas Wilman. Enlace: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/14702045>

### 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. Sapñal 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](mailto:medina@uma.es), [imperezp@uma.es](mailto:imperezp@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.

# Ésteres del ácido fumárico para el tratamiento de la psoriasis, una enfermedad dependiente de angiogénesis

Melissa García Caballero

Becaria FPU del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga.

[melissagarciacaballero@yahoo.es](mailto:melissagarciacaballero@yahoo.es)

- **FUMARATO (F):** es una sal procedente de un compuesto orgánico con estructura de ácido dicarboxílico que, en nomenclatura IUPAC se corresponde con el ácido (E)-butenedioico. El isómero *trans* es muy abundante en la herbácea *Fumaria officinalis*, en el hongo *Boletus fomentarius* y en líquenes, pero el isómero *cis* no se produce de forma natural. Este compuesto está relacionado con el metabolismo celular, siendo destacada su participación en el ciclo de Krebs. Además, se utiliza en el procesado y conservación de los alimentos, por su potente acción antimicrobiana, y en la fabricación de pinturas, barnices y resinas sintéticas.
- **MONOMETILFUMARATO (MMF):** es una sal derivada del ácido mesacónico o monometilfumarato, el cual procede del ácido fumárico con un grupo metilo.
- **DIMETILFUMARATO (DMF):** es una sal derivada del ácido dimetil-fumárico, compuesto procedente del ácido fumárico con dos grupos metilos en su estructura química. Este producto se utiliza como fungicida en el transporte marítimo y en el almacenamiento de mercancías. A pesar de los usos anteriores, este compuesto es conocido por ser uno de los más potentes sensibilizadores cutáneos y, desde hace algunos años, se usa en la clínica para el tratamiento de la psoriasis. Hoy por hoy, cada vez son más los estudios sobre estos compuestos y se sabe que tienen capacidad inmunomoduladora sobre varios tipos celulares.

En 1959, el químico alemán Schwegkendiek postuló que la psoriasis, enfermedad que él mismo padecía, era causada por una alteración del ciclo del ácido cítrico y que una adición externa de ácido fumárico podría revertirse dicha patología. Schwegkendiek intentó probar su hipótesis ingiriendo ésteres de ácido fumárico (EAF), ya que el ácido fumárico en su forma libre es altamente irritante., y comprobó que su psoriasis mejoraba [1]. Tras el descubrimiento de esta capacidad de los FAEs, nació una compañía farmacéutica bajo el nombre de "Fumapharm" que empezó a comercializar unas cápsulas de ésteres de fumárico cuya posología era un comprimido tres veces al día, definiendo una dosis máxima diaria de 1,2 g [2].

Una serie de resultados experimentales demostraron que, entre todos los derivados del ácido fumárico ensayados, el dimetilfumarato era el que presentaba un gran efecto clínico en los pacientes de psoriasis. El resto de derivados daba resultados similares a los obtenidos en el grupo tratado con un placebo [3].

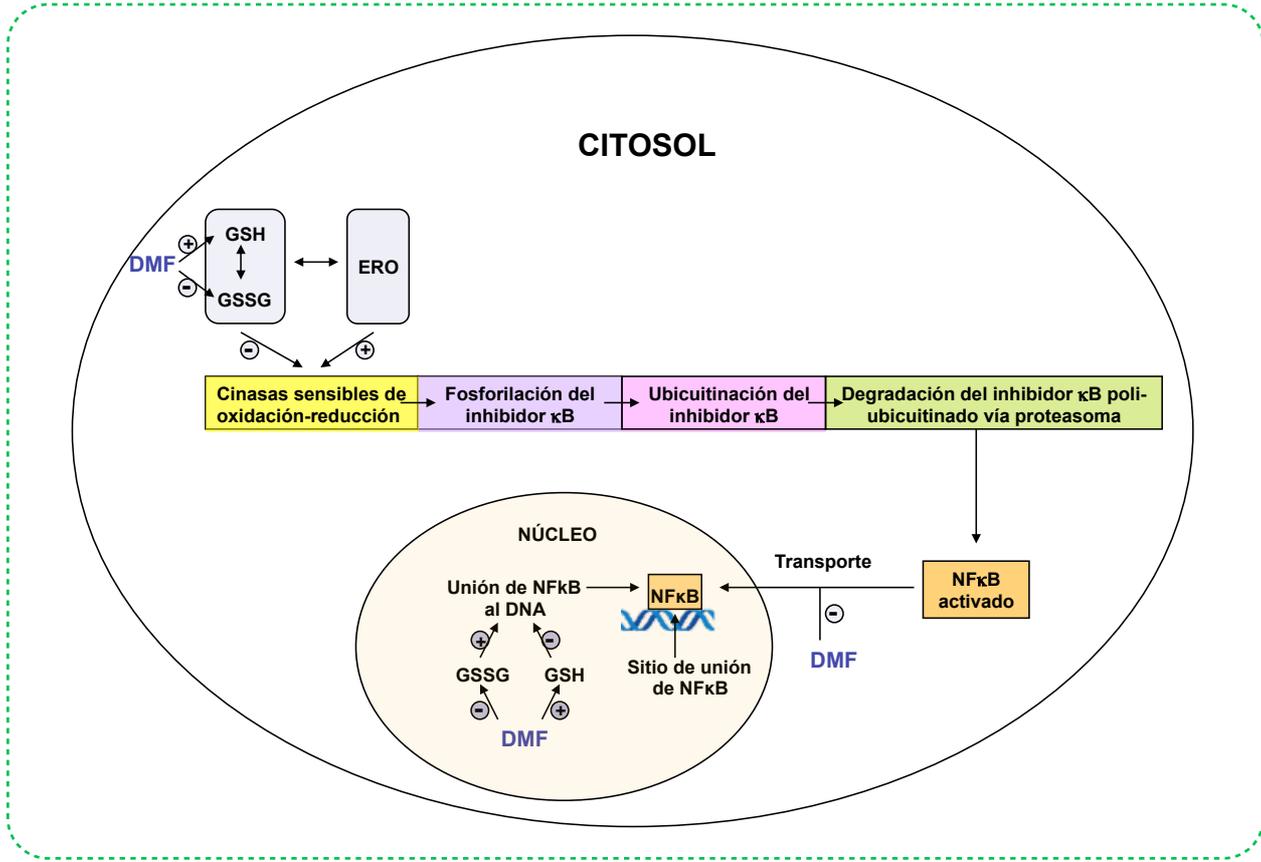
En 1994, esta mezcla de ésteres de ácido fumárico fue registrada por la "German drug administration" (BfArM) con el nombre de *Fumaderm inicial*, para la psoriasis leve (en su fase inicial) y *Fumaderm*, para la psoriasis más severa. Desde esa fecha, *Fumaderm* es

la mejor terapia para el tratamiento de la psoriasis en Alemania, donde se administra alrededor de dos años para lograr la estabilización de la enfermedad. Los EAF se absorben mayoritariamente en el intestino delgado, donde se hidrolizan a metilfumarato (por esterasas) y a ácido fumárico, para ser transformados en dióxido de carbono y agua. Algunos de los efectos adversos que han presentado los pacientes tratados con *Fumaderm* han sido los siguientes: rubor, diarreas, náuseas, vómitos, dolor estomacal (problemas gastrointestinales), leucocitopenia e incremento de eosinófilos en sangre periférica [4].

Los efectos obtenidos tras la administración de los EAF son el resultado de su mecanismo de acción, que tiene implicaciones a distintos niveles: disminuye el número de células T CD4+ y T CD8+, incrementa la producción de IL-4 y IL-5, inhibe la actividad de NFkB, induce apoptosis al aumentar la expresión de la proteína Apo2.1 y disminuir la de la proteína Bcl-2 y modula la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 y selectina-E en cultivos primarios de HUVECs y de ICAM-1 en fibroblastos humanos. Por último, se ha demostrado que los EAF interfieren con los sistemas redox de la célula [2].

La hipotética cascada molecular activada por el dimetilfumarato es la que se resume en la figura adjunta.

57  
58  
59  
60  
61  
62  
63



64  
65  
66

El dimetilfumarato incrementa los niveles de glutatión reducido después de una larga exposición (demostrado a partir de ensayos con ratas y ratones sometidos a un suplemento de dimetilfumarato durante dos semanas), lo que inhibe a las cinasas del sistema redox, resultando en una inhibición de la fosforilación y ubiquitinación del inhibidor κB. Con todo ello se evita el transporte hacia el núcleo del factor NκB, factor que, en condiciones normales, media una serie de cascadas de señalización relacionadas con procesos inflamatorios.

Para concluir esta breve nota acerca del uso de los ésteres de fumarato para el tratamiento de la psoriasis, emitiremos una alerta sobre el mal uso que se ha hecho del dimetilfumarato como antifúngico en el transporte y almacenamiento de mercancías: recientemente ha saltado a los medios de comunicación la denuncia de que parte del mercado chino ha depositado desproporcionadamente dimetilfumarato como compuesto antifúngico en bolsitas en el interior de zapatos y sofás; la consecuencia ha sido que se han acumulado denuncias por las extensas y dolorosas quemaduras de piel que ha causado en personas que han contactado con dicho compuesto.

67  
68  
69  
70

**Bibliografía citada:**

- 1 Schweckendiek W. (1959). Heilung von psoriasis. Med Monatschr 13: 103-104.
- 2 Ulrich M., Khusru A. (2005). Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. Trends Mol Med 11: 43- 48.
- 3 Nieboer C., de Hoop D., van Loenen A.C., Langendijk P.N.J., van Dijk E. (1989). Systemic therapy with fumaric and derivatives: new possibilities in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 20: 601-608.
- 4 Altmeyer P.J., Matthes U., Pawlak F., Hoffmann K., Frosch P.J., Ruppert P., Wasilew S.W., Horn T., Kreysel H.W., Lutz G. (1994). Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J Am Acad Dermatol 30: 977-981.



## ALEXANDER VON HUMBOLDT, PERFIL DE UN SABIO (Él también merece ser celebrado)

El 2009 ha sido un año de celebraciones para la ciencia. Ha sido el año de Galileo, que hace 400 años revolucionó la comprensión de la humanidad sobre nuestra posición en el Universo cuando usó un telescopio por primera vez para estudiar los cielos. Se ha celebrado el Año de Darwin, conmemorando el bicentenario de su nacimiento y el 150 aniversario de la publicación de *El origen de las especies*. Pero pocos recuerdan que en 2009 también se ha celebrado el 150 aniversario de la muerte de una gran figura científica, el considerado “Padre de la Geografía Moderna Universal”, Alexander von Humboldt (1769-1859), un naturalista de una polivalencia extraordinaria que no volvió a repetirse tras su desaparición. Especialista en diferentes campos como la geografía, la física, la antropología, la zoología, la astronomía, la mineralogía, la botánica, la oceanografía, la climatología, la geología, la vulcanología, la antropología y el humanismo; se le atribuye la invención de nuevas expresiones, como isodinámicas, isotermas, isoclinas, Jurásico y tempestad magnética.

Friedrich Heinrich Alexander von Humboldt nació el 14 de septiembre de 1769 en la localidad de Tegel actual distrito de Reinickendorf, a pocos kilómetros de Berlín, en un palacete en el que discurriría su infancia junto a su hermano mayor Wilhelm, gran filósofo y estadista alemán, además de creador de la Universidad de Berlín. Era hijo de Alexander Georg von Humboldt, un oficial del ejército de Federico II el Grande de Prusia, que llegaría a convertirse en un importante personaje palaciego, y de Maria Elizabeth von Hollwege, una acaudalada mujer, heredera de una fortuna de un matrimonio anterior, que marcaría profundamente la personalidad de Humboldt. Recibió una educación esmerada y dirigida por profesores privados muy notables. Durante su adolescencia recibió clases de filosofía, física, idiomas, grabados y dibujos y, para complacer los deseos de su madre, también estudió administración. Durante su adolescencia, tuvo el deseo de dedicarse a la carrera militar, pero su familia lo alejó de esta inclinación. Su educación estuvo muy influenciada por los círculos judíos berlineses así como por alguno de sus profesores como Kunth, naturalista y botánico; Willdenow, farmacéutico, botánico, pteridólogo y micólogo; y Blumenbach, creador de la llamada antropología física. Terminó sus estudios en las Universidades de Göttingen y Frankfurt. Permaneció un año en la Academia de Comercio de Hamburg y después se matriculó en la Academia de Minería de Freiberg, en Sajonia, donde recibió las enseñanzas del prestigioso geólogo Werner. Fue contratado por el barón de Heinitz para su departamento en la Dirección de Minas. Realizó su primer viaje formativo en la primavera de 1790 que lo llevó a lo largo del río Rhin hasta Holanda y de allí a Inglaterra, fomentando el sueño de navegar a otros continentes. Éste viaje de mineralogía y de historia natural estuvo bajo la dirección de Georg Forster, célebre naturalista que diera la vuelta al mundo con el Capitán Cook. Así permaneció en la práctica de la minería durante varios años, hasta 1796, cuando se retiró de la Administración prusiana tras heredar una gran fortuna de su madre.

En 1797 estudió Astronomía con von Zach y Kohler y viajó hacia Francia deseoso de emplear su herencia en viajes de investigación y publicaciones. Durante este período, publicó *Flora Fribergensis*, así como un gran número de memorias de física y de química. En París, conoció a los notables científicos Cuvier, Laplace, Berthollet y Delambre. En abril de 1796, hizo amistad con el joven y talentoso botánico y cirujano francés Aimé Bonpland, con quien se asoció en sus planes de viaje. En su estancia en el país galo fue invitado por el ministro de Marina del Directorio Francés para un viaje proyectado alrededor del mundo bajo el mando del capitán Baudin. El tiempo de espera lo pasaron entretenidos con los preparativos científicos de esta gran empresa: Bonpland enseñaba anatomía y botánica a Humboldt, mientras que este compartía con él su conocimiento sobre la física del globo y la mineralogía. En 1797 Aimé obtuvo su diploma de la Escuela de Medicina. El viaje fue cancelado por falta de fondos, por lo que Humboldt, junto a su amigo Bonpland, dispuestos a partir hacia el Havre, decidieron dirigirse hacia África para estudiar el Monte Atlas. Durante su estancia en Marsella, a la espera de embarcar hacia Egipto, le sorprendieron los cambios políticos ocurridos en Argel. Humboldt y Bonpland, tras ver frustrados varios proyectos, decidieron viajar hacia España y emprendieron su viaje el 5 de diciembre de 1798 pasando por Nimes, Montpellier y Perpignan, pisando tierra española por primera vez el 5 de enero de 1799, con el fin de solicitar la protección de S.M. Católica Carlos IV para un viaje a América. Los dos viajeros tenían que



57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70



57 iniciar los trámites diplomáticos para conseguir el permiso necesario para realizar su expedición con una particular dotación de instrumentos científicos de medición y observación por las tierras americanas, que entonces se encontraban bajo dominio español.

58 Antes de iniciar su famosa expedición científica por las colonias españolas en América (1799-1804), Alexander von Humboldt permaneció en España entre enero y junio de 1799. Su estancia fue fundamental para la preparación y aprobación del gran proyecto científico en tierras americanas, a causa de los contactos que estableció en la capital del reino, tanto en el ámbito científico como en el político y diplomático. En lo científico destacó su relación con los naturalistas del Real Gabinete de Historia Natural y del Real Jardín Botánico, entre los que se distinguen José Clavijo y Fajardo y Antonio José Cavanilles, además de los miembros de la Real Academia de la Historia o del Depósito Hidrográfico, como Juan Bautista Muñoz y José Espinosa, así como Christian Herrgen, Johann Wilhelm y Heinrich Thacker y los hermanos Heuland, miembros alemanes de la comunidad científica madrileña. En el ámbito diplomático se distingue su conexión con el embajador de Sajonia, el barón Philippe de Forell (1756-1808), mineralogista distinguido y amigo personal del secretario de Estado Mariano Luis de Urquijo (1768-1817), quien le introdujo en la corte del rey Carlos IV a fin de obtener el permiso y las cartas de recomendación con que realizar su gran proyecto científico. Durante este periodo Humboldt realizó numerosos estudios científicos en los cuales puso a prueba sus novedosos instrumentos de medición traídos desde París. Así, consiguió abrir un nuevo campo y aportó destacables estudios a la investigación científica, principalmente geográfica, de España. Fue uno de los primeros en establecer la latitud y la longitud de Madrid y de otras poblaciones de importancia como Aranjuez, además de elaborar los perfiles topográficos de la sierra de Guadarrama y de la Península Ibérica, en los que se descubría la presencia de la Meseta Central. Los resultados de este estudio aparecieron publicados en dos artículos, uno en 1809 en la obra del francés Alexandre Laborde *Itinéraire descriptif de l'Espagne* (traducido al español en 1816), y otro en 1825, en la revista alemana *Hertha*. En su paso por España visitó entre otras ciudades Gerona, Barcelona (donde midió la latitud y longitud de la catedral), Valencia, Albacete, Alcázar de San Juan, Madrid, Aranjuez, etc.

62 El 7 de mayo de 1799 es expedido en Aranjuez el pasaporte de Alexander von Humboldt, que le autoriza su periplo americano. El día 13 del mismo mes, los dos viajeros iniciaron su viaje desde Madrid a La Coruña. Y no es hasta el 5 de Junio del mismo año cuando embarcan en la corbeta Pizarro, iniciando así su famosa expedición. Once días después divisaron las Islas Canarias en el horizonte, donde hicieron una escala en la Graciosa, noroeste de Lanzarote, y un breve recorrido por Tenerife entre el 19 y el 25 de junio de 1799. Humboldt anotó en su diario que pasaron seis días en Tenerife, Santa Cruz, La Laguna, Puerto Orotava y el pico del Teide. Ascendieron al cráter de éste, realizaron experimentos para el análisis del aire, estudiaron el vulcanismo y representaron la geografía de las plantas en un interesante dibujo publicado en el atlas del viaje como *Tableau physique des Iles Canaries. Géographie des Plantes du Pic de Tenerife*. Además, la estancia canaria de Humboldt se caracterizará por sus aportaciones botánicas, como la descripción de la violeta del Teide, y las observaciones astronómicas, que fueron publicadas por Jabbo Oltmanns en 1810 en París como *Recueil d'observations astronomiques, d'operations trigonométriques et de mesures barométriques*.

65 El 25 de junio de 1799 Humboldt y Bonpland embarcaron en Santa Cruz de Tenerife, zarpando hacia el nuevo mundo con destino a la isla de Cuba, pero una epidemia desatada en la embarcación obligó al Capitán de la nave a dirigirse al puerto más cercano, hacia Cumaná, donde arribaron el 16 de Julio de ese año. Quedaron maravillados por el esplendor de las costas de Venezuela, así que decidieron adentrarse en el país y dos meses después de permanecer en Cumaná y sus alrededores, el 4 de Septiembre de 1799, se internan en el Valle de Cumanacoa y llegan a la antigua misión de San Fernando. Pernoctaron allí y bordeando las faldas del Turumiquire llegaron al Valle de Caripe. Las condiciones de viaje fueron muy hostiles, considerando la naturaleza autóctona, el transporte de instrumentos de medición muy delicados y pesados, el medio de transporte que era o bien en mulas o a pie y en condiciones muy laboriosas. En Caripe, durante una semana se hospedaron en un convento de frailes aragoneses y el 28 de septiembre de 1799 exploraron en 472 metros de profundidad la Cueva del Guácharo, convirtiéndose así Humboldt en el precursor de la Espeleología científica de América Latina. En este lugar contribuyó también a la ornitología, descubriendo un nuevo género y especie de ave, *Steatornis caripensis*, vulgarmente conocida como guácharo.

69 Continuaron por la ruta de Santa María hacia el Golfo de Cariaco. En Cariaco, embarcaron de nuevo hacia Cumaná, ciudad que abandonaron el 18 de noviembre de 1799 con destino a Caracas. Allí fueron recibidos por el gobernador y capitán general Manuel de Guevara



Vasconcelos, quien se ocupa de atenderlos. Instalados, los dos viajeros se dedicaron a explotar los alrededores de la ciudad, y el 2 de enero de 1800 efectuaron la primera excursión científica a la Silla del Ávila, acompañados por el joven Andrés Bello, quien con los años se convertirá en uno de los humanistas más importantes de Suramérica en el siglo XIX. El 7 de febrero de 1800 se introdujeron por los Valles de Aragua y del Tuy. Visitaron Antfmano, La Victoria, Turmero, Maracay, Valencia, Guacara, Las Trincheras y Puerto Cabello, regresandon a Villa de Cura para después recorrer los Llanos de Calabozo. El 27 de marzo de 1800 llegaron a San Fernando de Apure, y el 1 de Abril entraron en la confluencia del Apure con el Orinoco. Es aquí donde Humboldt realizó los experimentos sobre las descargas eléctricas producidas por los peces tembladores, pez eléctrico de los llanos, *Electrophorus electricus*, los cuales fueron de gran utilidad para el conocimiento de la Electrofisiología. Humboldt describió los intensos efectos que tiene la descarga del temblador sobre el organismo humano (lo probó con sus propias manos) y sus peligros. Demostró que la descarga del temblador era transmitida a través de cuerpos conductores de electricidad pero no a través de materiales no conductores. Comparó la descarga del temblador con la de las botellas de Leyden.



Cueva del guácharo

Uno de los objetivos más importantes del viaje era el tratar de verificar científicamente si existía o no una comunicación natural entre las hoyas hidrográficas de los ríos Orinoco y Amazonas. Quería confirmar científicamente la existencia del Casiquiare, un gran brazo de agua de más de 300 km de curso que había sido afirmada o negada durante muchos años. Así que durante todo el mes de abril de 1800, remontaron el curso medio del Orinoco, hasta que el 7 de mayo llegaron a San Carlos de Río Negro, donde Humboldt además realizó importantes observaciones sobre la masa de aire ecuatorial y aportó valiosos datos para el conocimiento de la Climatología. El 10 de mayo de 1800 siguieron hacia la desembocadura del Casiquiare, y navegaron por el mismo durante once días, hasta entrar de nuevo en el

cauce del Orinoco, demostrando así la comunicación entre las cuencas de los ríos Orinoco y Amazonas.

Tras explorar el Orinoco y sus afluentes, visitaron Angosturas (hoy Ciudad Bolívar) y desde allí por El Pao hacia Barcelona, trasladándose por tercera vez a Cumaná, donde terminaron su recorrido por el territorio venezolano el 24 de noviembre de 1800, con destino Cuba, isla en la que permanecieron un par de meses. En marzo de 1801 Humboldt y Bonpland regresaron a Suramérica, llegando a Cartagena de Indias (Colombia) por accidente, después de que una tormenta desviara su barco. Aquí conocieron a



Guácharo

José Ignacio de Pombo, quien les narró los esfuerzos que realizaba el sacerdote José Celestino Mutis en Santa Fe de Bogotá al frente de la Real Expedición Botánica. Éste hecho hizo que cambiaran de planes y se dirigieran al interior del Nuevo Reino, con el objetivo de comparar sus colecciones con las del botánico Mutis, por lo que tuvieron que remontar el río Magdalena y ascender por los caminos de los Andes. Lo que no esperaron encontrar era un equipo tan organizado de herbolarios y pintores trabajando, por lo que la obra de Mutis fue ampliamente elogiada.

En Ecuador exploraron varios volcanes, entre ellos el Chimborazo, famoso con sus 6.257 metros por ser considerado la montaña más alta del mundo a principios del siglo XIX. En 1802, los dos viajeros, junto al ecuatoriano Carlos Montúfar, trataron de subir hasta la cumbre, pero desistieron a los 5.875 metros, a causa del soroche o mal agudo de montaña. En este punto, Humboldt y Bonpland se encontraban en la mayor altura alcanzada por un europeo en la historia escrita. El viaje por Suramérica terminó en Perú, donde estudió el desarrollo de las culturas indígenas y la influencia hispana son de gran valor para la Antropología cultural.

Humboldt realizó mapas físicos de algunas de las regiones que visitó en América, fue el primero en trazar las "líneas isotermas" que actualmente se utilizan en los mapas climáticos y que indican las temperaturas en todos los lugares, en un momento dado. También contribuyó en la Oceanografía Física, cuyo desarrollo no hubiera sido el mismo sin las ob-



57



servaciones y mediciones que Humboldt hizo sobre las aguas del Océano Pacífico, descubriendo la corriente marina que con posterioridad fue denominada “Corriente de Humboldt”.

58



59

60

Alexander von Humboldt y Aimé Bonpland a los pies del Chimborazo (Friedrich Georg Weitsch, 1810)

61

La expedición, en términos generales, se ocupó del estudio de los recursos naturales (flora, fauna, minerales, ríos, suelo, fenómenos, etc.), así como de las costumbres indígenas y del resto de la sociedad. Bonpland fue el encargado de recolectar las plantas, unas 6000 especies, la mayoría desconocidas por la ciencia de la época. En la recolección de especímenes zoológicos fueron menos afortunados, ya que muchos de los ejemplares no pudieron ser preservados, y algunos envíos que hicieron a Europa se extraviaron. Por fortuna, sus amplias descripciones y excelentes dibujos de campo, permitieron publicar con validez algunas especies nuevas. Además, Humboldt descubrió en sus viajes un principio ecológico importante, la relación entre la latitud y la altitud, al describir que subir una montaña en el trópico es análogo a viajar desde el Ecuador hacia el norte o hacia el sur, en términos de clima y vegetación.

62

Desde el 15 de febrero de 1803 hasta el 7 de marzo de 1804, visitaron el país de México, donde los estudios de Humboldt se dedicaron a la Geopolítica, la Antropología General, la Cartografía, etc. De este país partieron de nuevo a Cuba y desde La Habana iniciaron el camino de regreso, haciendo escala en Filadelfia, donde conocieron al presidente de Estados Unidos, Thomas Jefferson, pisando suelo francés el 3 de agosto de 1804 en Burdeos.

63

64

Una vez instalados en París, Humboldt comenzó a su trabajo científico y a dar sus primeras conferencias sobre los resultados de la expedición. Fue en estos días cuando conoció al joven Simón Bolívar, con quien le unió una gran amistad, que mantuvo hasta la muerte del libertador. Fue Humboldt quien le habló a Bolívar de la madurez de las colonias americanas para la independencia.

65

El 19 de febrero de 1805 Humboldt fue nombrado miembro de la Academia de Ciencias de Berlín. Y un mes después comenzó un viaje hacia Italia, donde permaneció 6 meses. En este periodo visitó a su hermano Wilhelm en Roma, donde era embajador de Prusia. Ascendió varias veces al Vesubio y realizó su medición junto con Louis Joseph Gay-Lussac y Leopold von Buch. Además de observar la erupción de este volcán, visitó Nápoles acompañado por Bolívar. A finales de septiembre regresó a Berlín, tras nueve años de ausencia, donde recibió todo tipo de honores y fue nombrado chambelán del rey de Prusia. Fue esta la época en la que Humboldt redactó *Cuadros de la Naturaleza*, antes de retornar en 1808 a París, donde continuó su obra editorial. Ya había publicado en París su importante Ensayo sobre la geografía de las plantas y ahora preparaba la edición de sus ensayos regionales sobre Cuba y Nueva España, publicaba artículos en diferentes revistas científicas francesas y acometía la empresa editorial de la publicación del viaje a las regiones equinocciales del Nuevo Continente. En esta etapa también estudió sobre temas astronómicos y geomagnéticos junto con L.J. Gay-Lussac y J. Oltmanns. Como consecuencia de sus viajes y el financiamiento de sus publicaciones, su fortuna se vio muy mermada.

66

67

68

En 1827 volvió a Berlín y el rey de Prusia Federico Guillermo III lo nombró su consejero. Entonces comenzó su ciclo de 61 lecciones magistrales sobre la descripción física de la Tierra, *Lecciones sobre el Cosmos*, en la Universidad de Berlín y su posterior ciclo de 16 conferencias públicas sobre la materia del “Cosmos” en la Academia del Canto de Berlín. Estas ponencias le hicieron célebre en su tierra, y serían el cimiento de su futura obra de madurez, *Cosmos*.

69



En 1829, el zar de Rusia Nicolás I lo invita a visitar su país. Un día 12 de abril, y

70

a sus 60 años, Humboldt emprende de nuevo un gran viaje, atravesando toda Rusia, por Siberia, hasta la frontera con China. Sus acompañantes alemanes fueron el mineralogista Gustav Rose y el zoólogo Christian Gottfried Ehrenberg. Realizaron numerosas excursiones a empresas mineras y siderúrgicas así como yacimientos de metales y piedras preciosas, además de realizar mediciones geomagnéticas. Este viaje le sirvió a Humboldt para comparar los aspectos geográficos en dos continentes.

En el año 1830 Juan Miguel Páez de la Cadena, representante del gobierno español en San Petersburgo, propuso a la Corte española, alegando fines científicos, invitar a Humboldt a realizar un nuevo viaje a España con objeto de llevar a cabo distintas investigaciones relativas a la mineralogía de la Península Ibérica. En principio, la idea fue acogida con interés por el Gobierno de Fernando VII, y las autoridades se dispusieron a su favor. Pero Luis Fernández de Córdova, el representante español en Berlín, se negó a efectuar la invitación a Humboldt, tachándolo de liberal y constitucionalista y de todo lo que, desde el punto de vista ideológico, se oponía al absolutismo del rey de España. Fernández de Córdova mandó un informe en contra de Humboldt, un 6 de mayo de 1830, acusándole de estar a favor de la independencia de las antiguas colonias españolas en América. A pesar del apoyo de Páez de la Cadena, el viaje no se realizó.

A su regreso de Rusia, realizó varios viajes diplomáticos por encargo del rey de Prusia a Italia y Francia. En otoño de 1833 comenzó a escribir su gran obra final: *Cosmos*. Pero no es hasta un año después cuando comienza a aparecer publicada en cinco volúmenes, el último de los cuales fue publicado a partir de 1860, justo después de su muerte. Esta obra representa una síntesis filosófica de todos los conocimientos de su tiempo.



Alexander von Humboldt en un retrato realizado por Stieler (1843), en el que se lo muestra portando un cuaderno de su obra magna "Cosmos"

El 29 de Enero de 1842, en Londres, en casa del geólogo Sir Roderick Murchinson, conoció a un personaje con el que había mantenido correspondencia desde muchos años atrás, Charles Darwin. La admiración entre estos dos grandes personajes científicos era mutua por sus trabajos respectivos, cabe destacar que uno de los dos libros de cabecera de Darwin durante a bordo del Beagle, era *La Narrativa Personal* de Humboldt. Desde el comienzo del viaje, Darwin siempre tuvo a Humboldt como modelo de naturalista viajero y es la figura científica más citada (16 veces) en el manuscrito de su diario de viaje; otras figuras científicas influyentes en la obra temprana de Darwin son menos citadas: el geólogo Charles Lyell aparece 6 veces, el astrónomo John Herschell 4 veces, y su amigo el botánico John S. Henslow, 10 veces. Humboldt a su vez, reconoció en Darwin un gran futuro y no fue mezquino en sus elogios tanto privados como en prensa. Pero Humboldt murió unos meses



57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70



antes de ver publicado *El origen de las especies*. Un 6 de mayo de 1859 en Berlín, llegó a su fin la larga vida de Humboldt,, modelo para numerosos viajeros, científicos y artistas que siguieron sus pasos durante gran parte de los siglos XIX y XX.

Alexander von Humboldt es considerado el último naturalista ilustrado universal. No sólo era una fuente inagotable de conocimiento, también era un abierto enemigo de la esclavitud y luchó contra toda opresión y discriminación. Su amigo Bolívar decía de él que era el descubridor científico del nuevo Mundo cuyo estudio había dado a América algo mejor que todos los conquistadores juntos. En sus casi 90 años de vida presenció y participó en la mayoría de los eventos científicos más importantes de la época, siendo el organizador del primer congreso científico internacional.



Última fotografía de Alexander von Humboldt



Alexander von Humboldt (Friedrich Georg Weitsch, 1806), quizás el más conocido retrato idealizado de Humboldt como naturalista

450 pp



**María Calderón Domínguez**  
Licenciada en Biología  
[mariacalderond@gmail.com](mailto:mariacalderond@gmail.com)

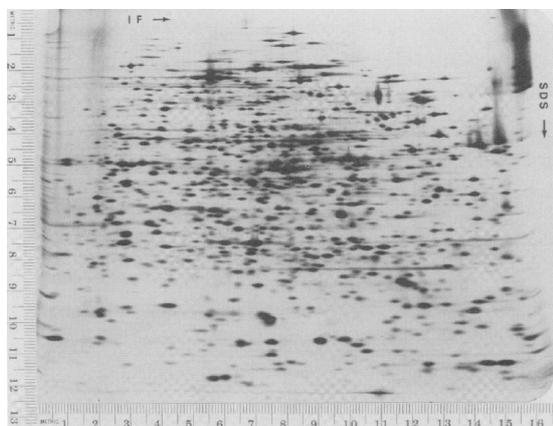
## ¿CÓMO FUNCIONA?

# De la prometeómica a la proteómica: ya una realidad

Carlos E. Rodríguez

Licenciado en Química. [carrodri@uma.es](mailto:carrodri@uma.es)

34 años han pasado desde que Patrick H. O'Farrell describiera la realización del primer gel bidimensional donde había conseguido resolver más de 1100 proteínas diferentes de *E. coli* y comenzase una prometedora carrera por desentrañar el estudio del proteoma (Fig.1). Este término aún no había sido acuñado, pues hasta 1995 no apareció por primera vez para definir el conjunto de PROTeínas expresado por un genOMA; posteriormente el término *proteómica* denominó al estudio del proteoma. Pero, en estos años de transición y desarrollo, quizás habría sido mejor emplear el término *prometeómica*, debido a que se necesitaron varios factores adicionales para que la recién nacida técnica tuviera la gran utilidad que disfruta en estos momentos.



**Fig. 1** Primer gel bidimensional de alta resolución publicado por O'Farrell (J Biol Chem 250: 4007-21, 1975)

Solamente dos años después de la publicación de O'Farrell, Leigh Anderson junto a varios colaboradores demostró la potencialidad de la técnica para el estudio del plasma humano y fue capaz de identificar 30 proteínas plasmáticas en un gel 2-D por inmunoprecipitación. Este método es muy adecuado para confirmar la presencia de proteínas conocidas, aunque se necesitan anticuerpos contra las mismas. Pero ¿cómo se puede abordar la identificación de las proteínas desconocidas a priori? Fue un problema insalvable hasta que en la década de los 80 se desarrolló el análisis de proteínas por espectrometría de masas, que acabó siendo el método de referencia para el análisis de polipéptidos, en sustitución de la laboriosa degradación de Edman usada hasta la fecha. Fue este el primero de los factores necesarios para que la técnica tuviera la expansión que le correspondía dentro de las ahora llamadas ciencias ómicas.

El segundo factor corrió a cargo de la empresa sueca *Pharmacia*, que posteriormente se fusionó con la británica *Amersham*, al apostar por los investigadores que desarrollaron el isoelectroenfoque en gradientes de pH inmovilizado (Bjellqvist y colaboradores). Este paso fue fundamental para conseguir que las imágenes de los geles bidimensionales fuera muy reproducible incluso entre distintos laboratorios. El desarrollo de la técnica por la citada empresa fue notable, con una descripción de los procedimientos y las condiciones electroforésicas muy precisas y didácticas. En la

actualidad, adquirida la empresa por la multinacional americana *General Eléctric* en su división sanitaria (*GE Healthcare*), siguen siendo la referencia en la electroforesis bidimensional de proteínas. No deja de ser curioso que esta técnica electroforésica haya acabado en la empresa que fundó Thomas Alva Edison, que tanto hizo por la transmisión de la corriente eléctrica continua.

Un tercer aldabonazo fue la secuenciación del genoma humano y de otras especies, que permitió identificar las proteínas mediante búsquedas en las bases de datos de proteínas deducidas de los genomas. Tras la obtención de un listado de masas correspondientes a los péptidos obtenidos por digestión en el propio gel mediante proteasas y posterior análisis por *espectrometría de masas MALDI-TOF*, se realiza la comparación de las masas obtenidas experimentalmente con la de los péptidos deducidos por la digestión teórica de las proteínas deducidas del genoma. Los datos genómicos ahora se han complementado con las bases de datos de proteínas y, además, disponemos de herramientas de todo tipo que nos ayudan a caracterizar o a predecir masas, puntos isoelectrónicos, propiedades físico-químicas, posiciones de corte por proteasas, distribuciones isotópicas, modificaciones postraduccionales, topológicas o estructurales, a alinear secuencias y realizar análisis filogenéticos.

En la actualidad, la proteómica ha dejado de ser una ciencia prometedora para pasar a ser una realidad que ha alcanzado plena madurez. Aunque su principal utilidad es el estudio de los cambios cuantitativos de la expresión de las proteínas con aplicación diagnóstica y terapéutica basada en la búsqueda de biomarcadores de enfermedad y de respuesta a tratamiento farmacológico, también ha venido a ser una herramienta muy útil en la investigación básica: en las plantas, en los microorganismos, en la detección de dianas terapéuticas en estudios de toxicidad, en el proteotipado de los individuos para predecir la respuesta al tratamiento o en la búsqueda de modificaciones postraduccionales que ayuden a descubrir u orientar el estudio de la etiología de los distintos procesos celulares o de las enfermedades; e incluso se utiliza como herramienta de imagen para localizar tejidos específicos, con múltiples aplicaciones, de las que cabe destacar la que tiene en anatomía patológica para visualizar distribuciones neoplásicas en cortes de tejidos realizados con un microtomo.

A pesar de que el futuro siempre es impredecible, probablemente los pasos de la proteómica se encaminen irremisiblemente hacia técnicas multidimensionales basadas en la cromatografía y la espectrometría de masas, abandonando la laboriosa separación en gel. Los equipos de espectrometría de masas mejoran su sensibilidad por órdenes de magnitud en cada nuevo modelo que sale al mercado. Todas las combinaciones posibles de espectrómetros en tándem de tiempos de vuelo, trampas iónicas y cuadrupolos se pueden adquirir en analizadores cada vez más compactos y con precios más reducidos. Recientemente se ha desarrollado el orbitrap (técnica combinación de trampa y cuadrupolo) con una capacidad de resolución desconocida hasta la fecha y una exactitud en el cálculo de masas sólo alcanzada por los equipos de análisis de masas basados en la transformada de Fourier. La precisión cuantitativa, caballo de batalla de la espectrometría de masas, ha mejorado considerablemente con la aparición de métodos de marcajes isotópicos como el *iTRAQ*, o la metodología *SILAC* que realiza el marcaje en el propio cultivo celular con medios a los que se les ha añadido un aminoácido etiquetado con un isótopo estable, habitualmente arginina marcada con  $^{13}\text{C}$ . Sin embargo, por el momento, los geles bidimensionales se resisten a abandonarnos gracias a los nuevos métodos de tinción sensibles más reproducibles y con gran intervalo de linealidad, que lo mantienen como el método de referencia (*state of the art*) gracias a la técnica denominada *DIGE* (*Difference Gel Electrophoresis*). El *DIGE* permite correr en el mismo gel hasta tres muestras diferentes, pero marcadas con diferente fluoróforo, lo que redundará en unas excelentes prestaciones respecto a la comparación de los casos frente a los controles intra- e intergel. Recientemente ha aparecido una sencilla pero

57

útil metodología de fraccionamiento previo de la muestra denominada *dPC Fractionator*, basada en el isoelectroenfoque en gel, capaz de resolver en cinco centésimas de unidad de punto isoeléctrico. Con ella, en apenas

58

30 minutos, podemos tener la muestra preparada para realizar la digestión con tripsina que precede al análisis por espectrometría de masas.

Lo que sí sabemos con seguridad es que el futuro está en la capacidad y la ilusión que tienen los investigadores por seguir descubriendo e innovando en el maravilloso mundo de la ciencia. Sin duda, estamos en la edad dorada de la biología, que está viviendo una expansión enorme gracias a los nuevos paradigmas descubiertos en el pasado siglo sobre la estructura de los ácidos nucleicos y las proteínas. La etapa de investigación tras la aparición de un nuevo paradigma que Thomas S. Kuhn denominó de ciencia normal, nos dirige ahora hacia un largo camino por reco-

59

60

#### Bibliografía citada:

- 1 O'Farrell PH. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. *J Biol Chem.* 1975 May 25;250(10):4007-21.
- 2 Anderson L, Anderson NG. High resolution two-dimensional electrophoresis of human plasma proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977 Dec;74(12):5421-5.
- 3 Bjellqvist B, Ek K, Righetti PG, Gianazza E, Görg A, Westermeier R, Postel W. Isoelectric focusing in immobilized pH gradients: principle, methodology and some applications. *J Biochem Biophys Methods.* 1982 Sep;6(4):317-39.

61

62

rrer para discernir los misterios de la vida en el ámbito molecular. ¡Biólogos del mundo, ha llegado vuestra hora! Ya pasaron las penurias y ahora afrontamos un largo reto que comprende un lejano viaje en el que no podemos olvidarnos de llevar las alforjas repletas de conocimientos, no sólo de especies, del funcionamiento celular y de reacciones bioquímicas, sino también de tecnología. Tendremos el apoyo de otras ciencias, pero ya no se concibe a un buen biólogo sin el dominio de sofisticados equipos, procesos y técnicas. La abundancia normalmente se presenta con un alto peaje y no debemos confiar en pagarlo con un golpe de suerte. Ya hace tiempo que Albert Einstein tuvo claro que Dios no realizó su acto creador jugando a los dados... y a ver quién se atreve a contradecir a tan perspicaz pensador.

63

## PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2009



64

El Nobel de Química del año 2009 premia el trabajo de tres investigadores por sus estudios sobre la resolución de uno de los problemas más complejos de la Biología: la estructura tridimensional del ribosoma.

65

66

Los ribosomas, presentes en las células de todos los seres vivos, son las estructuras de la célula encargadas de traducir a proteínas el mensaje genético portado por la molécula de RNA mensajero que a su vez procede de la molécula de DNA. Su complejidad es enorme dado que están compuestos por moléculas de RNA y alrededor de 50 proteínas. A su vez, el ribosoma se encuentra estructurado en dos partículas diferentes que en los procariotas constituyen la subunidad mayor o 50S y la subunidad menor o 30S.

67

68

69

La contribución de la investi-

gadora Ada E. Yonath, del Instituto Weizmann en Israel y de los investigadores Thomas A. Steitz, de la Universidad de Yale, en Estados Unidos y Venkatraman Ramakrishnan, del Laboratorio de Biología Molecular del Consejo de Investigaciones Médicas en Cambridge, Reino Unido, ha sido precisamente la obtención, mediante difracción de rayos X, de la estructura atómica de una de las partículas más complejas de la célula, como son los ribosomas, a partir de cristales de alta calidad.

La función de los ribosomas es clave para la síntesis de proteínas y, por lo tanto, crucial para la vida. La comprensión de su estructura no sólo supone un avance fundamental en la investigación básica, sino que permite comprender la acción de numerosos antibióticos que tienen como diana precisamente los ribosomas bac-

terianos. Su bloqueo como consecuencia de la unión del antibiótico impide que la bacteria fabrique las proteínas y, por lo tanto, acaba con la infección bacteriana.

Estos estudios permitirán en el futuro dilucidar la estructura del ribosoma eucariótico y permiten especular con la idea de diseñar moléculas que bloqueen específicamente el ribosoma de la célula tumoral.

Enrique Viguera Mínguez  
[eviguera@uma.es](mailto:eviguera@uma.es)  
Profesor Titular del Área de Genética. Facultad de Ciencias.  
Universidad de Málaga

70

## Escribir bien no cuesta trabajo

### El uso de las mayúsculas y las minúsculas

Resulta demasiado frecuente encontrarse con un uso excesivo de las mayúsculas en los textos científicos. El problema surge de la imitación de los usos del inglés o del alemán, en los que abundan las mayúsculas, cuando en español, como en francés, las mayúsculas son la excepción. De hecho, cometeremos pocos errores si seguimos la premisa de que *ante la duda, minúscula*.

#### Con mayúscula

Para empezar, recordemos los casos en los que se usan la mayúscula inicial dentro de una frase:

- Los nombres propios y los apodos.
- Los nombres de las organizaciones, departamentos, centros, asignaturas, cursos y disciplinas científicas: «Conocimiento del Medio», «curso de Biología Molecular Avanzada», «jornadas sobre Traducción Especializada», «departamento de Biología Molecular y Bioquímica».
- A diferencia de los anteriores, se escriben sólo con mayúscula en la primera palabra los nombres de las asignaturas que no constituyen la denominación de una disciplina: «Bioquímica de membranas», «Transporte iónico».
- Los accidentes geográficos o los cuerpos celestes con nombre propio: los Alpes, el río Amazonas, Venus, el Sol.
- La primera palabra del nombre latino de las especies: *Escherichia coli*, *Homo sapiens*.
- Los nombres comerciales de las marcas de fármacos, pero no los principios activos que contienen,

que se escriben en minúscula: Voltaren, Augmentine, Betadine.

- Las festividades; «Día de la Independencia», «Navidad», «Día del Trabajo».
- Los números romanos, que van todos en mayúsculas.
- El nombre de las calles: «calle Panaderos».
- El nombre de un libro o los capítulos que contiene, en los que sólo se pone en mayúscula la primera palabra de los mismos: «El lenguaje de programación PERL», «Anatomía de la mama», «Las operaciones matemáticas y lógicas».

#### Con minúscula

Veamos ahora los casos en los que con frecuencia se escribe con mayúscula cuando realmente hay que escribir con minúsculas:

- Las teorías, teoremas, conceptos, constantes y leyes científicas: «ley de Dalton», «teoría de la relatividad», «la constante de Planck», «la tabla periódica de los elementos».
- Los nombres de los elementos químicos, de los compuestos químicos, de los principios activos (incluidos los fármacos, pero no su nombre comercial), de las enzimas y de las unidades del sistema internacional.
- El nombre común de minerales, plantas y animales, razas, órdenes, familias, reinos, clases, etc., incluso si se derivan de nombres científicos: las coníferas, los cefalópodos, los artrópodos, las feofíceas.

- Las artes, ciencias y oficios: tipografía, biología, medicina, médico, álgebra, química orgánica.
- Los períodos y eras geológicas e históricas.
- Los días de la semana, los nombres de los meses, las estaciones del año y los horóscopos.
- Cualquier otro nombre común, aunque se use para formar una sigla o símbolo: «denominación de origen (DO)» o «resonancia magnética nuclear (RMN)».
- Los tratamientos o títulos honoríficos (señor, don, doctor, profesor, duque, conde, ministro, san/santo, etc.) que precede a los nombres propios (aunque su abreviatura sí lleva inicial mayúscula: Sr., D., Dr., Prof.).
- Los cargos y empleos públicos; si el cargo es del máximo nivel y su mención reemplaza el nombre de la persona que lo desempeña, se puede escribir en mayúscula: «El presidente español, J. L. Rodríguez Zapatero, se reunió con...»; «"Ha sido una reunión provechosa", indicó el Presidente».
- Los gentilicios, las lenguas, los pueblos, las etnias y el nombre de las monedas.
- Los nombres de las batallas, de las guerras y de los siglos: «siglo de las luces», «siglo de las cruzadas».
- Los nombres de las oraciones y las religiones.
- Las notas musicales, los deportes y las artes marciales.

Existen finalmente otros casos que unas veces se escriben con mayúscula y otros con minúscula, pero los veremos en una próxima entrega.

M. Gonzalo Claros [claros@uma.es](mailto: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/>).



## Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2009

### Las tapas del libro de la vida

Una característica común en el trabajo científico es el uso de un cuaderno para anotar todos los detalles de las observaciones y experimentos que se realizan. Antes de comenzar el trabajo en el laboratorio, el tutor de mi trabajo de fin de máster me habló de la importancia de que en este cuaderno se describa con precisión las características con las que se han realizado todas las experiencias y los resultados, indicando siempre la cronología de los acontecimientos. Además me obsequió con mi primer cuaderno de laboratorio.

A los pocos días una de las tapas de la libreta se salió del alambre del encuadernado y poco después sucedió lo mismo con la otra. Seguí utilizando el cuaderno como si nada pero cuando de verdad me alarmé es cuando me di cuenta que las primeras hojas también se estaban desprendiendo a un ritmo acelerado. Por razones obvias no me ha quedado más remedio que sustituirlo por otro con unas tapas mucho más robustas que también me regaló mi tutor.

Permítanme que utilice esta historia cotidiana de alguien que intenta dar sus primeros pasos en la ciencia para hablarles de un descubrimiento que ha merecido a los investigadores Elizabeth H Blackburn, Jack W Szostak y Carol W Greider nada menos que el Premio Nobel de fisiología o medicina este año. Se trata de los extremos del ADN cromosómico denominados telómeros (del griego *telos*, final, y *meros*, parte) que protegen la información de la vida como las tapas protegen a un cuaderno y la enzima que cataliza su síntesis, la telomerasa.

### El problema del final de la replicación

Para entender la importancia de estos extremos telómeros es necesario examinar el problema del final de la replicación del ADN. En la mayoría de los seres vivos la replicación del ADN ocurre en las dos hebras de la doble hélice al mismo tiempo pero este proceso sólo puede darse en un sentido. Así, para una de las hebras el sentido de replicación coincide con el sentido del desenrollamiento del ADN (hebra conductora) mientras que para la otra la replicación se da en sentido contrario (hebra retardada). La replicación en la hebra retardada ocurre gracias a la incorporación sucesiva de oligonucleótidos de ARN iniciadores en el sentido de avance de la horquilla de replicación a partir de los cuales la ADN polimerasa prosigue el proceso de replicación en sentido contrario, formándose así los denominados fragmentos de Okazaki. Posteriormente los nucleótidos de ARN son sustituidos por los correspondientes de ADN y los fragmentos son ligados, completándose la síntesis de la hebra complementaria.

El problema es que las diferentes características topológicas del extremo final impiden que la síntesis de la nueva hebra complementaria a la hebra retardada pueda completarse, quedando un hueco al final. Este problema desaparece cuando el ADN molde de la replicación es circular, como ocurre en la mayoría de las células procariotas y los virus de ADN.

De este modo, si no hubiera mecanismos que soslayaran este problema en eucariotas, resultaría en la pérdida progresiva de material genético tras cada división celular lo cual compromete la estabilidad cromosómica a lo largo de las generaciones. Esto se puede comprobar experimentalmente al introducir minicromosomas sintéticos (fragmentos de cromosoma de una molécula de ADN lineal) en células de levadura. Después de varias mitosis, se puede observar que estos minicromosomas se han degradado en mayor o menor medida.

### Experimento con *Tetrahymena* y levaduras

Lo contrario ocurre con el ADN que codifica el ARN de los ribosomas (ADNr), que es una molécula lineal independiente de los cromosomas en el protozoo *Tetrahymena thermophila*, cuyo tamaño y secuencia resulta muy estable tras someterse a un gran número de replicaciones. Elizabeth Blackburn demostró que los extremos finales o telómeros de este ADNr están constituidos por varias decenas de repeticiones de una secuencia de seis nucleótidos.

Por otra parte, Elizabeth Blackburn y Jack Szostak usaron las técnicas de la ingeniería genética para unir los fragmentos finales del ADNr de *Tetrahymena* a ambos extremos de un plásmido lineal de levadura. A continuación, se utilizaron estos plásmidos lineales recombinados para transfectar células de levadura. Tras varias generaciones se observó que los plásmidos se mantenían estables (fig 1), quedando demostrado el papel de los telómeros para el mantenimiento de la integridad de los cromosomas a lo largo de las generaciones. Además, el reconocimiento de los telómeros del protozoo *Tetrahymena* por parte de las levaduras sugiere que la función de los telómeros se ha conservado en la evolución de las células eucariotas.

Más adelante, se identificaron las secuencias características de los telómeros propios de las levaduras y se comprobó que existía un número de copias en cada célula igual al número de cromosomas, de lo cual

se puede concluir que cada cromosoma dispone de estas secuencias repetitivas en sus extremos para asegurar su mantenimiento después del ciclo celular.

### Telomerasa

Carol Greider y Elizabeth Blackburn investigaron la síntesis de los telómeros. Primero, sintetizaron telómeros *in vitro* a partir de oligonucleótidos de secuencia similar a los telómeros, desoxinucleótidos trifosfato y extracto de células de *Tetrahymena*. Además, pudieron demostrar que la síntesis de telómeros tenía lugar de forma secuencial, añadiéndose una repetición de la secuencia de seis nucleótidos característica en cada paso, gracias al marcaje isotópico de dGTP y electroforesis del extracto del crudo de reacción.

Posteriormente experiencias demostraron que esta actividad se debe a un complejo ribonucleoproteico (ARN y proteína) al que denominaron telomerasa. Se determinó la secuencia del ARN de la telomerasa y se observó que un fragmento es complementario a la secuencia repetitiva de los telómeros. Así, se propone un modelo que explica la síntesis de los telómeros por parte de la telomerasa usando un molde de ARN intrínseco, desempeñando una actividad tipo transcriptasa inversa. También se explica el hecho de que se repita una secuencia de unos pocos nucleótidos al utilizarse el mismo molde durante toda la síntesis.

### Aplicaciones: cáncer, envejecimiento, enfermedades hereditarias

Los anteriores descubrimientos son clave para comprender los mecanismos que permiten conservar la información genética después de cada ciclo celular. También podemos comprender la limitación del número de veces que podemos cultivar una misma línea celular en el laboratorio si suponemos que los telómeros se acortan progresivamente tras cada replicación.

Actualmente, el estudio de los telómeros y la telomerasa es, por sus aplicaciones biomédicas, un campo de investigación de gran actividad. Por ejemplo, el acortamiento progresivo de los extremos del ADN cromosómico a la largo de las replicaciones da lugar a una inestabilidad genética, una vez que los telómeros se han perdido y el ADN codificante se empieza a degradar. Esta inestabilidad suele resolverse en la muerte celular, pero también puede conducir a la aparición de un tumor por un mecanismo dependiente de p53.

Por otra parte, la actividad telomerasa de células tumorales suele ser anormalmente elevada, lo cual es necesario para que estas células puedan dividirse un número ilimitado de veces. También otros procesos como el envejecimiento y algunas enfermedades hereditarias se estudian desde la perspectiva de los telómeros y la telomerasa.

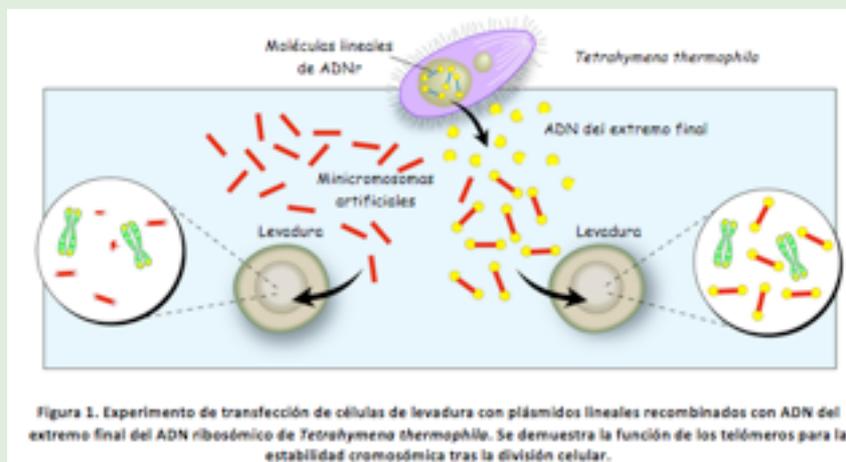


Figura 1. Experimento de transfección de células de levadura con plásmidos lineales recombinados con ADN del extremo final del ADN ribosómico de *Tetrahymena thermophila*. Se demuestra la función de los telómeros para la estabilidad cromosómica tras la división celular.