



*Director:*  
Salvador Guirado

*Editor jefe:*  
M. Gonzalo Claros

*Comité editorial:*  
Ramón Muñoz-Chápuli,  
Antonio de Vicente,  
José Carlos Dávila,  
Francisco Cánovas,  
Francisca Sánchez

*Diseño de la portada:*  
M. Gonzalo Claros

*Correspondencia a:*  
Encuentros en la Biología,  
M. Gonzalo Claros (Editor jefe),  
Dept. Biología Molecular y Biquímica,  
Facultad de Ciencias,  
29071 Málaga  
Tfno.: 952 13 7284  
email: claros@uma.es

*Dirección de internet:*  
<http://www.encuentros.uma.es/>

Editado con la financiación del  
Vicerrectorado de Investigación y  
Doctorado de la Universidad de Málaga.

D.L.:MA-1.133/94

# Especial

# Encuentros

# en la

# Biología

## n.º 100

**Portada: homenaje a otro centenario, el 4.º centenario de «El Quijote» de Cervantes.**

### Instrucciones para los autores

La revista Encuentros en la Biología es una publicación mensual durante el curso académico español 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 el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.
2. El formato del documento puede ser RTF, SXW (OpenOffice), DOC (Microsoft Word) o ABW (AbiWord). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1.600 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 (ABC) o redondilla (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. Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos serán en blanco y negro puros, y deberán ir colocados en su posición, dentro del archivo. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formato GIF o JPG, a una resolución mínima de 150 dpi, máxima de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
6. Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas se citarán entre paréntesis dentro del propio texto indicando el apellido del primer autor (se escribirá «y cols» en caso de ser más), el año, la revista o libro donde aparece, el volumen y las páginas.
7. Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico al editor jefe (claros@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 (Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un disquete o CD. No se devolverá ningún original a los autores.
8. Los trabajos serán leídos al menos por un editor y/o un revisor externo para asesorar sobre la conveniencia de publicar el trabajo; también se podrán sugerir al autor las mejoras formales o de contenido que harían el artículo más aprovechable. En menos de 30 días se enviará la notificación al autor por correo electrónico.

## ÍNDICE

- 4      Celebramos los 100 primeros números de Encuentros en la Biología**  
*Salvador Guirado*
- 5      Los retos de la comunicación**  
*Miguel Ángel Medina Torres*
- 6      Enseñar Biología hoy en los niveles obligatorios o el reto de una enseñanza motivadora para un aprendizaje significativo en los tiempos que corren.**  
*Antonio M. Escámez Pastrana*
- 8      Tendencias en las «ómicas» de plantas**  
*Concepción Avila Sáez*
- 11     Tendencias actuales en el estudio de problemas ambientales**  
*Félix López Figueroa*
- 13     Perspectivas actuales en la Geografía Física. Problemas heredados y posibilidades de cambio**  
*Maria Jesús Perles Roselló*
- 15     Evo-Devo: Hacia un nuevo paradigma en Biología Evolutiva**  
*Ramón Muñoz Chápuli*
- 17     Las células madre, una tecnología y una realidad científica singular**  
*José Becerra Ratia.*
- 19     Tendencias en Biología Vegetal: reflexiones de un fisiólogo vegetal.**  
*Miguel Ángel Quesada*
- 21     Plantas transgénicas y servicio a la humanidad**  
*Fernando Gallardo Alba*
- 22     Patentes: conceptos e importancia**  
*Adolfo Linares Rueda y Francisco Jiménez Montes*
- 24     La evolución de los microorganismos patógenos. «¿Aprendiendo a ser malos?»**  
*Antonio de Vicente*
- 27     Biología Sintética: un nuevo desafío**  
*Enrique Viguera Mínguez*
- 29     La debilidad de un concepto: la complejidad de los sistemas biológicos**  
*F. Xavier Niell Castanera*
- 31     Tendencias de los Encuentros en la Biología**  
*M. Gonzalo Claros*

## CELEBRAMOS LOS 100 PRIMEROS NÚMEROS DE ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

Salvador Guirado

*Director de «Encuentros en la Biología» y Catedrático del departamento de Biología Celular y Genética.  
Universidad de Málaga*

Hay cosas que se sabe cuándo empiezan pero no cuándo acabarán. Los Encuentros en la Biología forman ya parte de la pequeña historia de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga. No en balde vienen publicándose ininterrumpidamente todos los cursos académicos desde octubre del año 1992. Así, con este número se cumplen los cien primeros de nuestra revista, y ese es un hecho que merece la pena destacar y, cómo no, celebrar con un número extraordinario con más contenidos que de costumbre. Los editores de la revista han hecho un esfuerzo notable por sacar adelante esta edición especial y lo primero que hay que hacer es felicitarlos por el resultado, muy especialmente, a Miguel Ángel Medina por su ayuda a la hora de seleccionar los temas. Cuando hace unos meses le pedí al nuevo editor-jefe de la revista —Gonzalo Claros— que se hiciera cargo de su edición, era consciente de que le encomendaba un trabajo gratificante pero también lleno de pequeños momentos de incertidumbre sobre si el próximo número de la revista estará preparado a tiempo y además tendrá la calidad conjunta que durante años nos hemos impuesto todos los que de una forma u otra hemos colaborado en esta publicación. Como director de la revista, no puedo menos que reconocer que el trabajo realizado por el editor y por su comité editorial está siendo excelente y que ello supondrá no sólo el mantenimiento de la misma sino que se puedan abordar nuevos retos para el futuro.

Aunque la publicación de una revista de divulgación científica del tenor de los Encuentros en la Biología pueda parecer obra de unos pocos, bien es cierto que se necesitan muchas voluntades y complicidades para que se lleguen a publicar 100 números. La primera de las voluntades es la de los autores de los artículos que ponen lo mejor de su parte para que los temas de que trata la revista puedan ser comprendidos por los posibles lectores. También se aprende, y mucho, tratando de ser claros, sintéticos y científicamente correctos en la exposición de los temas. Precisamente esta es una de las virtudes de la versión impresa de la revista. Como el espacio es limitado, nos vemos obligados a hacer continuos ejercicios de concreción y de sencillez en la exposición de los temas (claro que por muchos ejercicios que hagamos, no siempre lo conseguimos) y esto hace que la lectura de los artículos se haga más fácil. Probablemente sin esa limitación de espacio nuestros artículos tenderían

a ser mucho más largos y prolijos de detalles, datos y gráficos. Probablemente también serían más completos y correctos desde el punto de vista de los artículos científicos tradicionales, con introducciones, discusiones, etc. Pero también probablemente se nos leería menos. No ha sido nunca nuestra intención convertir la revista en una publicación científica al uso, sino el servir a unos propósitos didácticos, de divulgación, y de aprendizaje para todos los que acceden a ella.

Hablabía antes también de complicidades. Entre éstas destaco las del vicerrectorado de investigación de nuestra universidad que ha financiado durante años la impresión de la revista. Si hay algo que engrandezca a los gestores es realizar su gestión sin querer apropiarse del trabajo ajeno, y en esto el comportamiento de los distintos vicerrectores que han financiado nuestro proyecto ha sido exquisito. Y otra complicidad importante ha sido la de la imprenta Imagraf, que desde siempre ha sido la encargada de la impresión de la revista. A Manolo Hueso y a su personal le debemos que la revista llegue puntual a sus puntos de distribución.

No quiero terminar este editorial sobre nuestros primeros cien números sin hacer referencia a la edición electrónica de la revista. Los contenidos son los mismos que los de la edición impresa, pero la difusión a través de Internet es incommensurable. Baste señalar que la revista digital Hoybolivia.com, al igual que el portal 100cia.com, se han hecho eco de los cien números de los Encuentros, que la página web gubernamental Venezuela Innovadora tiene un enlace con la revista, que la versión electrónica de la enciclopedia Encarta se hace eco de la publicación, que existen múltiples enlaces desde páginas web de universidades españolas y latinoamericanas, y un largo etcétera que pasa incluso por referencias bibliográficas en páginas web rumanas (¿verdad que extraña?, esto último es simplemente una prueba del poder de la red y no de la calidad de la revista, pero como curiosidad no podía dejar pasarla por alto).

Por todo lo dicho, no me queda más que desearnos a todos cien números más de Encuentros en la Biología, que no se acabe en mucho tiempo esta publicación. Y a los que tenéis la suerte de estar leyendo la edición impresa de la revista animaros a «pasar página» y a seguir leyendo el resto de los artículos de este número extraordinario.

## LOS RETOS DE LA COMUNICACIÓN

Miguel Ángel Medina Torres

Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.

La interesante colección de contribuciones que configuran este número especial de *Encuentros en la Biología* constituye una panorámica parcial pero reveladora de la enorme pujanza actual de esta joven ciencia. De hecho, se puede defender con argumentos bibliométricos de peso que la Biología está a la vanguardia de las ciencias en este comienzo del siglo XXI [Cfr.: mi ensayo «La Biología: Una ciencia para el siglo XXI», contenido en «Tecnociencia y cultura a comienzos del siglo XXI», JM Atencia y A Diéguez, eds., SPICUM, Universidad de Málaga, 2004].

En un editorial publicado en la influyente revista *BioEssays* en diciembre de 1999 se identifican la unificación del conocimiento, la complejidad y la comunicación como los tres grandes retos de la Biología al comienzo del siglo XXI. Los dos primeros se abordan en mayor o menor medida en otras contribuciones en este mismo número de *Encuentros en la Biología*. Poco a poco se van imponiendo la necesidad de nuevos enfoques transdisciplinares y la emergencia de las aproximaciones holistas al estudio de sistemas complejos (como son los sistemas biológicos). La presente contribución pretende centrarse en la descripción y análisis del tercero de los grandes retos de la Biología contemporánea, el reto (o, más precisamente, como reza en el título, «los retos», tal como se justificará después) de la comunicación.

¿En qué sentido la *comunicación* representa un reto? De acuerdo con el editorial antes mencionado, hay dos áreas donde la comunicación es todavía pobre. La primera, entre campos más o menos distantes dentro de la propia Biología. La segunda, en la relación de los biólogos con la sociedad. De aquí que pueda hablarse con propiedad de *los retos* (en plural) de la comunicación.

En relación con el primero de los retos de la comunicación, la realidad actual de la Biología nos muestra que ella misma se ha dividido en una treintena de especialidades. Este mero hecho no es por sí pernicioso, sino una evidente consecuencia de la necesidad de ultraespecialización que el predominante enfoque reduccionista de la ciencia del siglo XX ha impuesto a modo de canon que hay que pagar para mantener su asombrosa *productividad*. Sin embargo, tal como muy gráficamente describe el naturalista James Lovelock (conocido por sentar las bases de la denominada *teoría Gaia*), el problema surge cuando las diferentes especialidades se muestran orgullosas de la ignorancia de las otras ciencias, incluso de las otras disciplinas biológicas. Precisamente, esta mutua ignorancia, junto con el empleo de *lenguajes especialistas* distintos, es el principal escollo que deben superar los científicos embarcados en proyectos que pretendan superar esta artificial compartimentación del conocimiento mediante enfoques que, partiendo

de un mero análisis multidisciplinar, tiendan hacia aproximaciones interdisciplinarias, con el objetivo de llegar al máximo nivel de integración transdisciplinaria.

Sin minusvalorar la importancia de ese primer reto de la comunicación, un problema aún mayor lo constituye el de la comunicación de los biólogos investigadores con la sociedad. Después de todo, es la sociedad civil la que, a través de los impuestos, financia buena parte de la actividad científica. A pesar de ello, las razones por las que los científicos hacen lo que hacen y la significación de su trabajo todavía permanecen mayoritariamente ocultas al público o se presentan de forma confusa a través de los medios de comunicación. Hay que admitir que los propios científicos tienen parte de la culpa. En primer lugar, a menudo no explican, o no pueden (o no saben) explicar, su propio trabajo en un lenguaje entendible para el no experto. En segundo lugar, frecuentemente usan modos y maneras propios de los vendedores y representantes de firmas comerciales, con el fin de conseguir fondos para garantizar la continuidad de su labor investigadora. Hace falta, pues, una mejor y más transparente comunicación de la ciencia a la sociedad.

Además, este problema, y reto, de la comunicación de los resultados de la ciencia a la sociedad tiene mucho que ver con los emergentes problemas relativos a la *ética científica*. Hay que permanecer alerta ante el fraude, en sus diversos grados y sus variadas manifestaciones. Por una parte, el fraude entre los propios investigadores, quienes —en ocasiones— pueden sentirse tentados a *fabricar* resultados. Por otra parte, el fraude consistente en disfrazar con un ropaje de ciencia lo que no es sino superchería o timo. Este problema se hace particularmente importante cuando implica problemas humanos especialmente sensibles. Es el caso de los timadores que venden supuestos productos con «milagrosas» propiedades curativas y disimulan su timo con la apariencia de rigor que una jerga aparentemente científica puede generar. El reciente escándalo del supuesto biólogo molecular que comercializaba una especie de *bálsamo de Fierabrás*, con el que engañó a más de un enfermo desesperado, resalta dramáticamente la trascendencia de este problema.

Finalmente, no debe olvidarse el problema central de la ética en la ciencia y en la tecnología. Buena parte de la suspicacia y alerta que generan en la sociedad diversos temas en la frontera de la investigación biológica (piénsese en el recurrente tema de los transgénicos o en el actualísimo de la investigación con células madres) se sustenta en el hecho de que sus potenciales riesgos no han sido perfectamente evaluados y asumidos por el conjunto de la sociedad. Los científicos —y los biólogos, en particular— no suele detenerse a evaluar

los riesgos de las consecuencias de lo que producen. En otras palabras, la comunidad científica genera muy poca opinión científica, en buena parte debido a que no acostumbra a debatir en su seno este tipo de temas. Y si la comunidad científica no genera opinión científica, entonces difícilmente se generará opinión científica en la sociedad. A pesar de esta autocritica, hay que reconocer que las cosas están cambiando entre los científicos, cada vez más concienciados de la necesidad de asumir los

retos de la comunicación.

Comunicarse de forma efectiva y honesta con el público debería, pues, ser un objetivo fundamental de los científicos —y, en particular, de los biólogos— en los próximos años. Ojalá que podamos celebrar la publicación del número 200 de *Encuentros en la Biología* y que para entonces estos retos de la comunicación se hayan superado positivamente.

## ENSEÑAR BIOLOGÍA HOY EN LOS NIVELES OBLIGATORIOS O EL RETO DE UNA ENSEÑANZA MOTIVADORA PARA UN APRENDIZAJE SIGNIFICATIVO EN LOS TIEMPOS QUE CORREN

Antonio M. Escámez Pastrana

Profesor de Enseñanza Secundaria de Biología y Geología. IES Torre del Prado. Campanillas (Málaga).

La enseñanza de la Biología en los niveles obligatorios constituye hoy día un reto para el profesorado de secundaria principalmente, que llega a traspasar lo puramente docente y alcanza matices de responsabilidad social. Se trata, ni más ni menos, de contribuir a la tan poco extendida «alfabetización científica» —«alfabetización biológica» en el caso que nos ocupa— de la ciudadanía, mediante el trabajo didáctico en las etapas formativas obligatorias: Educación Primaria (EP) y Educación Secundaria Obligatoria (ESO), que podrá tener su continuidad para los alumnos que elijan proseguir con la Educación Secundaria Post-obligatoria (Bachilleratos y Ciclos formativos).

Aunque el escenario educativo actual para la Biología es considerado por muchos agentes del proceso educativo como poco favorable o desalentador, en la experiencia del día a día sobresalen no pocas iniciativas innovadoras llevadas a cabo por el profesorado, como respuesta efectiva e imaginativa al contexto en el que desarrollan su labor.

El reto planteado no habría de parecer muy distinto del que se ha venido enfrentando la enseñanza de la Biología en las últimas décadas, pero si se analiza con más detenimiento la situación actual de esta enseñanza —y de la enseñanza de las ciencias en general en los niveles obligatorios— en España, las dimensiones de este reto son desde luego muy notables. Tanto, que para muchos profesores puede llegar a ser incluso causa de frustración o al menos de insatisfacción por aspirar a un trabajo bien hecho, muy difícil de alcanzar.

### La problemática de la enseñanza de la Biología en las etapas obligatorias.

La problemática que afecta a la enseñanza de la Biología la integran múltiples factores: horario insuficiente para el adecuado desarrollo de la especialidad en la enseñanza obligatoria, profesorado que raramente posee una óptima formación didáctica inicial de su especialidad, desmotivación frecuente y escasa curiosidad científica del

alumnado, descoordinación habitual entre el profesorado del primer ciclo —generalmente maestros— con el de segundo ciclo de ESO —licenciados en Biología o Geología normalmente—, escasa implantación del constructivismo como marco teórico más relevante para el aprendizaje significativo de las ciencias, gran desconocimiento de los avances en la investigación didáctica y sus aplicaciones a la realidad docente, poca consideración hacia las ideas previas y a las «ideas alternativas» del alumnado, dificultad para contextualizar el conocimiento científico básico con los hechos de la realidad social y económica, fundamentados en aplicaciones científicas y/o tecnológicas; escasez de recursos para favorecer el aprendizaje, limitaciones para la organización de actividades prácticas y procedimentales —algo básico como el desdoble para la creación de grupos reducidos de prácticas es algo imposible en la mayoría de los Institutos— junto a los clásicos problemas generales y dificultades en el aprendizaje de las ciencias experimentales y los particulares de la Biología, que tienen que ver con su propia naturaleza y la complejidad del conocimiento biológico: para la adecuada comprensión de los fenómenos biológicos se deben asumir y manejar diversos conceptos científicos e incluso las interacciones entre ellos. A todo lo anterior se sumaría el, cada vez más generalizado en las aulas de nuestros centros, desfavorable clima de aprendizaje; no sólo consecuencia de las crecientes deficiencias de interés y motivación en el alumnado, sino también debido a las preocupantes alteraciones de la convivencia normalizada, que en ocasiones obstaculiza, para la mayoría, el derecho a un aprendizaje sosegado en un óptimo clima educativo.

A lo largo de la Educación Primaria y durante el primer ciclo de la Educación Secundaria (1.º y 2.º de ESO), la Biología se muestra a los alumnos integrada en la asignatura de Conocimiento del Medio en el primer caso y en la de Ciencias de la Naturaleza en el segundo. En ambos, con un tratamiento curricular amplio y generalista,

como no podría ser de otra forma teniendo en cuenta el desarrollo psicoevolutivo y la madurez intelectual del alumnado, al que se aporta una visión integradora de las ciencias.

En el caso del segundo ciclo de la ESO, hasta hace un par de cursos escolares, la Biología y Geología de 3.º ESO, aún siendo una especialidad diferenciada, no estaba separada de la Física y Química, con la que se evaluaba conjuntamente, pudiendo los departamentos responsables organizar las enseñanzas como estimaren oportuno: medio curso escolar para cada una o repartir las cuatro horas semanales de Ciencias de la Naturaleza entre ambas, dos horas para Biología y Geología y otras dos horas para Física y Química; pero de cuya evaluación conjunta el alumno obtendría una única nota. Esta organización de la enseñanza científica para este nivel ha estado vigente desde la implantación de la LOGSE hasta el curso escolar 2000-2001. Actualmente ambas son especialidades diferenciadas en el currículo y en la evaluación de su aprendizaje, con dos horas semanales para cada una. Por su parte la Biología y Geología actualmente es una optativa en 4.º de ESO con tres horas a la semana.

Ante esta situación, no es infrecuente que toda la Biología que una persona pueda llegar a conocer en su formación obligatoria, sea la que haya visto hasta 3.º ESO. Lo que parece objetivamente insuficiente en un mundo en el que las ciencias biológicas están aportando continuamente novedades en la comprensión de la Biosfera y en el progreso, el desarrollo y el manejo de los recursos naturales, algunas no exentas de controversia y polémica social: la biotecnología y transgenia, la clonación, las aplicaciones terapéuticas de las células madre, los priones, etc. Por su parte, si atendemos a la naturaleza de la ciencia como una actividad humana, como construcción social dinámica que permite la interpretación del mundo sometido a cambios continuos, no es nada desdeñable el papel que les correspondería a unos ciudadanos, no desde luego «analfabetos científicos».

Comoquiero que el tratamiento curricular y organización de contenidos de la Biología atiende principalmente a procesos biológicos genéticos, evolutivos, ecológicos y de interacción del ser humano con el medio, en 4.º, y algo de biología celular y más de fisiología humana (nutrición, relación y coordinación y reproducción), en 3.º, no parece muy completa la Biología que pueden enseñar los biólogos en la Secundaria, quedando para las etapas anteriores todo el conocimiento biológico de la organización de los seres vivos, de la biodiversidad y la biosfera en general. Por tales razones, está muy presente la demanda de la revisión curricular y el aumento horario de la Biología y Geología en 3.º ESO hasta tres horas semanales y la calificación como troncal (no ya optativa) de la misma en 4.º, también con tres horas semanales, entendiendo que así se alcanzarían con éxito los interesantes objetivos propuestos en los Decretos oficiales sobre las enseñanzas en la Educación Secundaria Obligatoria. Pero

la problemática no es sólo de la cantidad de Biología que pueda aprenderse y cuál es la Biología que se aprende, sino también de la calidad de ese aprendizaje.

Habría que considerar aquí un debate que persiste latente. Por una parte parece esencial la enseñanza de una Biología básica en las etapas obligatorias sobre la que podrán apoyarse nuevos aprendizajes basados en esos conocimientos previos adquiridos—es decir Biología básica en la obligatoria y, en la posobligatoria, introducción de nuevos conceptos más complejos relacionados con los más recientes avances de la Biología—. También se asume la necesidad de que, en su formación obligatoria, los ciudadanos adquieran la suficiente capacidad científica para tomar decisiones y responder positivamente las cuestiones y problemáticas de su vida cotidiana: la problemática ambiental, la de sus hábitos alimentarios y de consumo, la de los comportamientos no saludables y de higiene, etc. Además, como es lógico, el referente legislativo es de obligado cumplimiento (véase el más reciente en Andalucía para la ESO, Decreto 148/2002). Por tanto, es necesario preguntarse si es posible incluir todos estos condicionantes en nuestra enseñanza de la Biología en las etapas obligatorias con su organización actual.

En este complejo panorama de la enseñanza de la Biología, los propios docentes tienen su propia contribución. Por ejemplo, en lo relativo a determinadas deficiencias, aunque conocidas, se reincide en ellas reiteradamente. Algunas tienen que ver con el tradicional déficit de cultura didáctica del profesorado de Biología. Es el caso de la escasísima repercusión de las conclusiones en la investigación de la Didáctica de las Ciencias Experimentales y de la Didáctica de la Biología en particular, sobre la práctica docente. Por citar lo más inmediato, existe una infinidad de recursos de gran interés de libre acceso en Internet y una extensísima bibliografía fácilmente consultable (desde luego las referencias y resúmenes y en muchísimos casos los textos completos) en bases de datos como ERIC o EBSCO, o revistas con versión electrónica como *Journal of Biological Education*, *American Biology Teacher*, *Cell Biology Education* o *Biochemistry and Molecular Biology Education*, por poner algunos ejemplos concretos, además de las clásicas internacionales *Science Education* o *Journal of Research in Science Teaching*, las españolas *Enseñanza de las Ciencias*, *Alambique*, *Investigación en la Escuela*, *Aula de Innovación Educativa*, *Eureka*, *Revista electrónica de Enseñanza de las Ciencias*, o la iberoamericana *Revista iberoamericana de Ciencia, Tecnología, Sociedad e Innovación*; junto a una importante producción nacional e internacional de títulos y *handbooks*, sobre teoría, metodología e investigaciones aplicadas, principalmente en el área de la Didáctica de las Ciencias Experimentales en general, disponible en las bibliotecas universitarias de las Facultades de Educación, pero raramente en las de Ciencias o Biología y, desde luego, prácticamente ausente en las bibliotecas de los Institutos

de Secundaria.

**Una enseñanza motivadora.**

Frente a las dificultades están siendo cada vez más frecuentes determinadas propuestas imaginativas del profesorado, algunas fomentadas por la propia administración educativa y otras con un origen más singular que grupal, que persiguen una enseñanza motivadora de la Biología e intentan dar respuesta a las expectativas que se esperan de su aprendizaje. En el camino, se ha recurrido a distintas fórmulas de perfeccionamiento: en unos casos a una especialización didáctica en la formación o, en otros, a la formación a través de acciones formativas puntuales, grupos de trabajo o proyectos de innovación educativa.

Para ello se ha aprovechado el importante papel de la Biología en la Educación en Valores Positivos para el ser humano y en las enseñanzas transversales como Educación para el Desarrollo Sostenible (EDS) o Educación para la Salud (ES). También la repercusión en la práctica diaria de tendencias como la Investigación-Acción, frecuentemente relacionadas con el tratamiento de la transversalidad.

Sin pretensión de exhaustividad baste mencionar las experiencias de Ecoauditorías escolares o Ecoescuelas, como un excelente marco para la Investigación-Acción y la conexión del aprendizaje con las realidades más cercanas al alumnado, en un contexto transversal o proyectos innovadores como el tratamiento práctico de la Biología mediante resolución de problemas y experiencias en el laboratorio o la integración de valores como la coeducación, la paz y la solidaridad, que están permitiendo aplicar técnicas de trabajo en equipo, cooperativo, constructivo, responsable y solidario. En estas experiencias, el profesor de Biología aparece como mediador en la construcción de significados y el alumno como un agente activo del aprendizaje. Por su parte, y en su calidad de profesor-investigador, éste contribuye a mejorar no sólo su actividad docente, la adaptación de la misma a la realidad de su alumnado y su propio

contexto, sino que contribuye igualmente a mejorar la calidad educativa en general y a explorar nuevos caminos educativos muy necesarios en la actualidad.

En definitiva, se trata de iniciativas nada desdeñables en el panorama actual de la enseñanza de la Biología en las etapas obligatorias, que tienen en cuenta en el proceso de enseñanza/aprendizaje el desarrollo psicoevolutivo del alumnado, consolidando en él el conocimiento biológico básico, consecuencia de una «cultura de la Biología», como cultura científica en la construcción de conocimientos e interpretaciones del mundo, que va más allá de la mera aplicación del «método científico» como procedimiento infalible, diseñado sobre pautas que deben seguirse escrupulosamente para la resolución de los problemas planteados.

Pero tampoco puede olvidarse el campo de las actitudes, donde lo frecuente es que la conciencia, a la que ha contribuido el proceso de enseñanza/aprendizaje, (por ejemplo una conciencia proambiental como la del uso sostenible de los recursos naturales) no suele coincidir con el comportamiento (por ejemplo un comportamiento poco proambiental como consumidor de recursos y alimentos, energía o transporte), a veces por obstáculos en la propia persona —que habrán de ser superados mediante el trabajo educativo— y otras veces por obstáculos en el contexto vital de las personas —la persona tiene conciencia y predisposición a un comportamiento positivo que no ejerce por ser demasiado complicado en su medio habitual: ¿quién renuncia a limitar su consumo frente a todo lo que ofrece el sistema, sólo por ser coherente con su propia conciencia?—.

Al fin se trataría de reducir la distancia entre la conciencia derivada del conocimiento adquirido para poder interpretar la problemática vital en la que vive inmerso el individuo y la colectividad de la que forma parte, así como el comportamiento en la materialización de las respuestas efectivas ante tal problemática.

Agradezco al profesor Aurelio Cabello, su lectura comentada de este artículo.

## TENDENCIAS EN LAS «ÓMICAS» DE PLANTAS

Concepción Avila Sáez

*Profesor Titular, Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.*

El avance de la Genética Molecular y Celular y el poder de las tecnologías de la información ha permitido que la genómica, junto con la bioinformática, estén generando catálogos completos de todos los genes, además de su localización y función. Este avance de la ciencia ha sido exponencial en los últimos 30 años.

Las aproximaciones tradicionales para aislar genes de plantas implicaban la utilización de técnicas moleculares y genéticas, incluyendo la prospección de genotecas, clonación basada en la homología y el mapeo, así como la selección de mutantes fisiológicos y de desarrollo. La mayoría de estas estrategias experimentales van

encaminadas a la caracterización de un sólo gen y su aislamiento es un prerequisito para llevar a cabo cualquier estudio posterior. Con echar un vistazo a las últimas publicaciones en Biología Molecular de plantas podemos darnos cuenta de que este enfoque está cambiando. Cada vez es más frecuente arrancar un proyecto de investigación con una secuencia de ADN encontrada en una base de datos. Se pueden identificar nuevos genes por búsqueda directa en las bases de datos en virtud de su similitud con genes conocidos, una aproximación bioinformática análoga a la prospección de una genoteca usando hibridación con sondas de ácidos

nucleicos. Las iniciativas «genoma» y los recursos de la internet que contienen información de secuencias han cambiado de forma drástica la biología experimental en plantas proporcionando a los investigadores nuevos caminos para el descubrimiento de genes. Los proyectos de secuenciación de genomas enteros permiten obtener información sobre la estructura génica, la organización del genoma y sobre su evolución. El gran tamaño de muchos de los genomas de plantas hace que esta aproximación se haya limitado, sin embargo, a unas pocas especies.

*Arabidopsis thaliana* es la primera planta cuyo genoma (130 Mb) se ha secuenciado completamente. No obstante, a pesar de la importancia de este hecho y la aplicabilidad de esa información a secuencias en otras especies (incluidas plantas de interés agrícola), su utilización presenta algunas limitaciones que la comunidad científica está tratando de subsanar rápidamente. La secuenciación del genoma de arroz, que se está completando, es particularmente importante, ya que permitirá disponer de un genoma de monocotiledónea de referencia. En contraste con *Arabidopsis* y otras plantas, *Medicago truncatula* tiene la habilidad de fijar nitrógeno y sirve como organismo modelo de la familia de las leguminosas. Para revelar el programa genético de la fijación simbiótica de nitrógeno y por su relevancia no sólo biológica sino agrícola, el genoma de *Medicago truncatula* también se está secuenciando en la actualidad. La secuenciación del genoma de maíz también está en curso ya que su tamaño del genoma es como el de otras plantas (2500 Mb), aunque considerablemente mayor que los de *Arabidopsis* y de arroz. Por último, acaba de completarse la secuenciación del genoma de chopo, constituyendo la primera referencia en árboles.

Con el aumento de secuencias de genes en las bases de datos, se ha producido una explosión en la aplicación de herramientas a gran escala para analizar perfiles de expresión en los sistemas biológicos. La capacidad de analizar cualitativa y cuantitativamente poblaciones de ARNm (transcriptómica) y proteínas (proteómica) suscita la tentadora posibilidad de descifrar las rutas reguladoras y funcionales que representan el puente entre el genotipo y el fenotipo.

En términos prácticos, el perfil transcripcional de un organismo se puede determinar usando micromatrices generadas a partir de ADNc u oligonucleótidos mediante tecnologías de miniaturización y automatización, lo que está masificando el estudio de todo el genoma y no sólo de unos pocos genes. Esta técnica ha avanzado tanto en los últimos años que es una realidad rutinaria en muchos laboratorios de biología vegetal, como lo prueba el que aparezcan cada vez más artículos científicos que recogen este tipo de enfoque experimental. La perspectiva transcriptómica es particularmente atractiva ya que el ARN es químicamente homogéneo y relativamente fácil de extraer, manipular *in vitro*, amplificar y secuenciar. Esto permite analizar cuantitativamente distintas situaciones fisiológicas, de desarrollo o en distinta localización tisular de muchos miles de productos génicos distintos

de forma simultánea, lo que representa un estudio amplio del transcriptoma.

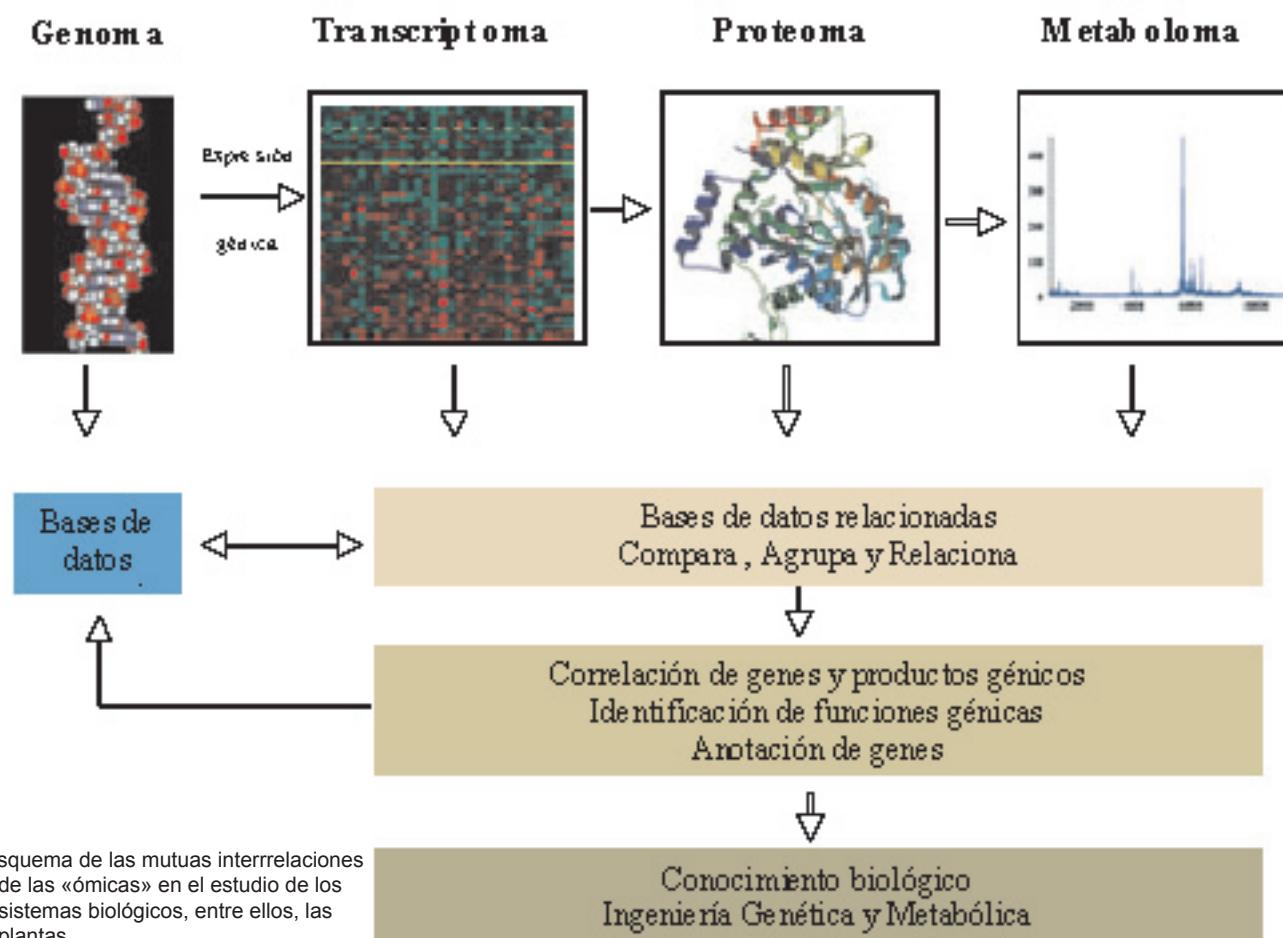
Una estrategia alternativa es abordar el siguiente eslabón en la cadena de información entre el genotipo y el fenotipo y evaluar el proteoma. El término proteómica se está convirtiendo en algo ambiguo que engloba casi cualquier aspecto de la expresión de proteínas, el estudio de su estructura o su función. Sin embargo, en términos generales, deberíamos definirlo como el estudio del perfil del conjunto de proteínas complementarias del genoma que sería análogo al perfil de transcritos en una situación dada. A diferencia de los estudios de transcriptómica en los que el ARN se extrae y manipula con facilidad, los estudios con proteínas presentan múltiples desafíos: su heterogeneidad fisicoquímica y complejidad estructural, lo que complica su extracción, solubilización, manejo, separación e identificación. Además, no existe ningún tipo de tecnología similar a la PCR que permita amplificar aquellas proteínas que son poco abundantes. Algunos de estos problemas son particularmente críticos cuando se trabaja con tejidos vegetales. Hay ya algunas bases de datos disponibles que contienen datos sobre perfiles de proteínas. La segunda categoría en el análisis de proteómica es la llamada proteómica comparativa, donde el objetivo no es ya identificar todas las proteínas presentes en una situación concreta, sino caracterizar las diferencias entre distintas poblaciones de proteínas en dos situaciones biológicas diferentes. Este tipo de enfoque es en cierta medida análogo a los perfiles comparativos de micromatrices de ADNc.

Aunque gran parte del esfuerzo en proteómica se ha realizado en la puesta a punto de métodos de alta resolución para separar e identificar proteínas, uno de los pasos críticos es la extracción y preparación de muestras. Los tejidos vegetales son usualmente más complicados a la hora de preparar extractos de proteínas que otras fuentes biológicas. Tienen menor contenido de proteínas, usualmente contienen más proteasas y otros compuestos que interfieren en la estabilidad de las proteínas — polisacáridos, lípidos y compuestos fenólicos—, además de toda una colección de metabolitos secundarios que pueden interferir no sólo en el proceso de extracción, sino también en el fraccionamiento y posterior análisis.

Debido a la cantidad y calidad de datos que la transcriptómica está generando, se han depositado muchas esperanzas en la obtención de datos de proteínas a gran escala. Sin embargo, y a pesar de los grandes progresos que se han realizado en proteómica de plantas, hay que tener en cuenta una serie de limitaciones teóricas y prácticas particularmente relativas al coste y al material muy especializado necesario para llevar a cabo este tipo de estudio.

Para acabar de complicar el panorama, algunos investigadores se han lanzado en pos de un nuevo objetivo: el metaboloma, un territorio poblado de enormes cantidades de pequeñas moléculas que gobiernan los seres vivos.

La metabolómica aparece como una nueva



Esquema de las mutuas interrelaciones de las «ómicas» en el estudio de los sistemas biológicos, entre ellos, las plantas

herramienta funcional de la genómica que contribuye a nuestra comprensión de las complejas interacciones moleculares en los sistemas vivos. Al ser una de las últimas «ómicas» aparecida, presenta todavía muchos campos metodológicos que se pueden y se deben mejorar antes de que aparezcan bases de datos que nos permitan integrar las concentraciones de metabolitos con el resto de recursos de la genómica. La metabolómica representa la progresión lógica desde los estudios a gran escala de micromatrizes de ADN y proteómica hasta el tratamiento en conjunto de un sistema biológico completo (sisteómica o biología de sistemas).

Los metabolitos de las plantas son importantes para muchas de las respuestas de resistencia al ataque de patógenos, en condiciones de estrés y contribuyen al color, sabor y olor de flores y frutos. El fenotipo bioquímico de una planta es el resultado de la interacción entre el genotipo y el entorno. Por tanto, se necesita identificar y cuantificar los metabolitos para estudiar la dinámica del metaboloma y analizar los flujos metabólicos. El reto de la metabolómica reside en encontrar cambios en las cantidades de metabolitos que se puedan correlacionar con el estado fisiológico y de desarrollo de una célula, de un tejido o de un organismo.

La enorme diversidad bioquímica que existe en las plantas hace que los metabolitos distintos que pueden encontrarse en plantas se estimen que sean más de

200 000. Esto hace que una aproximación en gran escala al estudio de los metabolitos presentes en las plantas sea un tremendo reto. La necesidad de utilizar tecnologías diversas para caracterizar los metabolitos presentes en plantas refleja el grado de complejidad para abordar este tipo de estudio. La deducción de cómo es el contexto biológico de una planta dada a partir de datos obtenidos por la medida de las concentraciones de metabolitos requiere, por tanto, que la identificación y cuantificación de los mismos se realice con gran fiabilidad. El puente necesario que debe existir entre la metabolómica y las otras aproximaciones de la genética funcional: transcriptómica y proteómica, permitirá el desarrollo de bases de datos que almacenen, integren, relacionen y permitan establecer relaciones causales entre genes, transcritos, proteínas y metabolitos.

Para obtener un conocimiento global de cómo funciona un sistema biológico es esencial saber cómo responde utilizando los tres niveles de expresión, lo que permitirá deducir asociaciones relevantes entre macromoléculas, identificar correlaciones funcionales con fenotipos y construir modelos que describan de forma cuantitativa la dinámica de un sistema biológico. Estos análisis fenotípicos a gran escala permitirán en un futuro predecir como será el comportamiento de una planta dada en un determinado contexto medioambiental.

# TENDENCIAS ACTUALES EN EL ESTUDIO DE PROBLEMAS AMBIENTALES

Félix López Figueroa

Profesor Titular del departamento de Ecología y Geología, Universidad de Málaga.

Habría que preguntarse desde cuándo el hombre empieza a ser consciente de los daños que provoca en los sistemas naturales. En Europa, ya en el siglo XIV, la tala y quema masiva de los bosques como fuente de recursos energéticos o de espacio (suelo agrícola o ganadero) provocó la necesidad de medidas de protección y conservación del medio. Las medidas de conservación (reforestación) implicaban conocimientos biológicos, gestión y regulación administrativa, es decir, la conjunción de diversas disciplinas y actividades. La idea predominante era la de dominar la naturaleza. Se creía que los recursos eran inagotables. También en aquel entonces éramos muchos menos. Europa realizó su revolución industrial quemando carbón; la emisión masiva de gases ( $\text{CO}_2$  u óxidos de azufre) marcó el inicio de los grandes problemas ambientales que hoy llamamos globales, como son el efecto invernadero o la lluvia ácida. El desarrollo industrial se extendió a otras partes del mundo y, desde entonces, no hemos dejado de crear y crearnos problemas medioambientales. Margalef consideró optimista el creer que el ser humano no puede acabar con la vida en la Tierra, pero que la desaparición de su propia especie sería, en todo caso, un mecanismo más de regulación de la biosfera que permitiría al mundo, finalmente liberado del ser humano, seguir sus vías de autoorganización y producir, eventualmente otro humanoide más razonable.

¿Qué respuesta le ha dado la ciencia o tecno-ciencia a los problemas ambientales? Habría primero que remontarse a los inicios de la Ecología para después entender mejor su amplia hibridación con otras ciencias. La Ecología surge en la segunda mitad del siglo XIX como ciencia de síntesis que pretende analizar la relación entre los seres vivos y el mundo que les rodea. La unidad de estudio es el ecosistema, sistema constituido por seres vivos y componentes abióticos que interaccionan constituyendo una estructura y organización que se mantiene con un continuo flujo de materia, energía e información. La Ecología pronto se dividió en enfoques bióticos, donde se estudia el ecosistema como una malla de interacciones entre comunidades (**Ecología Evolutiva**), y enfoques energéticos, donde se estudia el flujo de materia y energía sin poner énfasis en las especies (**Ecología de Sistemas**). Este último enfoque se apoya en la Teoría General de Sistemas y la Termodinámica, tratando de analizar el ecosistema bajo el paraguas de las leyes generales de la física. En todo caso, en ambos enfoques se encuentran aproximaciones holistas, donde el todo es algo más que la suma de las partes. El enfoque evolutivo ha ido avanzando en el estudio de la compleja

red de interacciones entre los organismos llevando al estudio de las llamadas metapoblaciones. Algunos, como Lovelock y Margulis, han llegado a proponer que la Tierra funciona como un supraorganismo (Gaia) con un complejo sistema de autoorganización. La dualidad del enfoque evolutivo y el enfoque energético ha tratado de ser superada con la llamada **Teoría Jerárquica de Sistemas**, donde el ecosistema se considera como un sistema jerárquico constituido por un conjunto de subsistemas de diferente nivel de organización; coexisten jerarquía de especies (por ejemplo, especies clave en un ecosistema) con jerarquía de procesos (por ejemplo, sedimentación de partículas en un lago después de la producción primaria). La teoría jerárquica de sistemas permite ordenar y analizar diversas escalas espacio-temporales e incluso poder establecer conexiones entre éstas. En todo caso, no ha constituido una herramienta potente para resolver los problemas ambientales pero sí para plantear las interacciones entre elementos y la importancia de éstas.

A pesar de los avances teóricos y prácticos interdisciplinares y transdisciplinares, aún hoy encontramos que, para la solución de problemas ambientales, se siguen aplicando aproximaciones monodisciplinarias y sectoriales, entremezcladas con análisis y soluciones globales-transdisciplinarias. La transdisciplinariedad es la etapa superior de integración. Se trataría de la construcción de un sistema total que no tuviera fronteras sólidas entre las disciplinas, o sea, «una teoría general de sistemas o de estructuras» que incluyera estructuras operativas, estructuras reguladoras y sistemas probabilísticos. La especialización frente al generalismo pone también de manifiesto el contraste entre la arrogancia del tecnólogo, que cree que los problemas ambientales se solucionan con más y mejor tecnología, frente al realismo y modestia de los medioambientalistas y ecólogos que creen que la naturaleza, a pesar de nuestro conocimiento, sabe más. El conocimiento especializado, según Edgar Morin, es en sí mismo una forma particular de abstracción. La especialización abstrae, es decir, extrae un objeto de un campo dado, rechaza los lazos y las intercomunicaciones que tiene con su medio, lo inserta en un sector conceptual abstracto que es el de la disciplina compartimentada, cuyas fronteras rompen arbitrariamente la sistematicidad (la relación de una parte con el todo) y la multidimensionalidad de los fenómenos. La inteligencia parcelada, compartimentada, mecanicista y reducciónista rompe lo complejo del mundo en fragmentos disjuntos, fracciona los problemas, separa lo que está enlazado, unidimensiona lo multidimensional.

Analizar los problemas ambientales significa estudiar los elementos del sistema y sus interacciones. Estos elementos incluyen no sólo variables físico-químicas o biológicas, sino también variables socioeconómicas, en un marco histórico de valores culturales, ideológicos o religiosos cambiantes. La Ecología se ha relacionado con otras áreas, y viceversa, para tratar de explicar mejor el funcionamiento no ya sólo de los ecosistemas sino del Medio Ambiente, el cual incluye, y con gran relevancia, las actividades humanas. El medio ambiente es así la unión entre ecosistema y sociosistema. Por eso han aparecido disciplinas híbridas como la Ecofisiología, la Ecología Global, la Bioeconomía, la Economía Ecológica, etc. A medida que se ha ido incorporando el componente socio-económico al estudio del medio ambiente, nos encontramos con una amplia gama de disciplinas o enfoques con el término «**eco**», como ecodesarrollo, ecofeminismo, ecología profunda, etc.; o con el término «**ambiental**», como Economía Ambiental, Psicología Ambiental, Ética Ambiental, etc. La Ecología ha hecho un gran esfuerzo para construir un cuerpo teórico pero no es la que ha desarrollado directamente las herramientas para la solución de problemas ambientales o la que ha diseñado la gestión ambiental: han tenido que surgir enfoques aún más transdisciplinarios que la propia Ecología.

La Ecología, a pesar de todo, se sigue situando en el ámbito de las ciencias de la naturaleza. Los problemas ambientales generados por las sociedades humanas a lo largo de la historia requieren ampliar el campo hacia la ciencias humanas o sociales. De esa fusión ha surgido la **Ecología Humana** como cuerpo de conocimiento para analizar la relación de las sociedades humanas con el medio ambiente, así como combinar aproximaciones aún separadas pero donde se van acercando el campo de las ciencias experimentales y de las ciencias sociales. Esta fusión vuelve a unir las denominadas cultura científica y humanista.

Todas las sociedades a lo largo de la historia han explotado recursos y han mantenido relaciones con el mundo natural. La sociedad contemporánea, que algunos han denominado «sociedad de alta energía», despilfarradora de recursos y, por lo tanto, generadora de desechos y contaminación, convive con una sociedad extremadamente pobre que no puede acceder a los recursos básicos ni a los bienes de consumo. La ecología científica se ha ampliado a la Ecología Política, que ha abierto un amplio debate sobre la crisis ambiental. La Comisión Mundial de Medio Ambiente y del Desarrollo (1983) y la Declaración de Río y Programa 21 (1992) plantearon la necesidad de un **desarrollo sostenible**, para lo que hace falta la conjunción de conocimiento científico, mejoras tecnológicas, cambio en sistemas de valores y acción-gestión política. Desde entonces, el desarrollo sostenible se ha convertido en el objetivo a alcanzar por las sociedades humanas. ¿En qué medida contribuyen la Ecología o las Ciencias Ambientales al desarrollo de este complejo objetivo? Ambas Ciencias, junto con la Economía, aportan la base científica para la

gestión y ordenación adecuada de los recursos naturales. Por otro lado, la legislación ambiental cada vez es más exigente y transnacional (otra cosa es que las leyes se cumplan o se hagan cumplir con todo el rigor), pues los fenómenos mundiales como el cambio climático global, la destrucción de la capa de ozono o la deforestación requiere aproximaciones científicas, técnicas y políticas de ámbito internacional. La **Ecología Global** se ha dotado de instrumentación técnica muy sofisticada y herramientas para el manejo de una inmensa red de datos. Los modelos de simulación y la informática permiten soñar hoy más que nunca con predicciones acertadas y, por lo tanto, con la capacidad transformadora que incluya la conservación, la descontaminación, la regeneración ambiental, etc. Por otro lado, las tecnologías ambientales, de la mano de las ciencias ambientales, desarrollan procesos, técnicas o maquinarias más eficaces en el uso de la energía, depuración y reutilización de la materia y energía de los residuos (llamadas por los economistas tradicionales desechos o «externalidades»). Los nuevos sistemas de gestión se están nutriendo y complementando de los avances tecno-científicos para la mejora de los procesos industriales en el sentido de contribuir al desarrollo sostenible; las ecoauditorías son buen ejemplo de estos avances. Todo este entramado constituye el nuevo reto transdisciplinario de enlace entre ciencia, tecnología y sociedad para construir una sociedad humana sostenible que no se ponga en peligro a sí misma y a la propia vida en la Tierra.

La sociedad avanzará hacia el desarrollo sostenible y la equidad si se universaliza y se mejora la educación que recibimos. La Ecología ha contribuido a enriquecer los instrumentos y estrategias educativas, pues el conocimiento que aporta sobre el funcionamiento del Medio Ambiente nos lleva a reflexionar sobre la interacción del hombre y el medio. Paralelamente a los nuevos enfoques de la Ecología Global, la educación ambiental ha ido avanzando hacia visiones más sistémicas. La Educación Global, según Selby, nos indica que necesitamos ver lo global en lo local y lo local en lo global; necesitamos pensar «globalmente». Se necesita centrar el proceso educativo en las necesidades futuras para dar a los estudiantes la oportunidad de reflexionar, estudiar y discutir futuros alternativos, plausibles, posibles, probables y preferidos. La Educación Global ha diseñado un modelo de cuatro dimensiones profundamente relacionadas: espacial, temporal, global e interna. Estamos hablando de un proceso de construcción gradual y acumulativa. En este sentido, resulta contradictorio utilizar términos como «inculcar valores» pues tiene un significado más penetrante que concienciadory constructivo. Este proceso tiene mucho que ver con los principios de la Ecología Profunda, la cual se basa en la construcción de una base sólida en la que esté presente la autoafirmación y responsabilidad individual hacia un estilo de vida que favorezca el desarrollo sostenible y la no destrucción sostenida. Hay que plantearse si la enseñanza universitaria actual está diseñada sólo para transmitir conocimiento y

dotar de herramientas diversas al estudiante o además contribuye a formar personas de forma integral, con capacidad de reflexión y amplia capacidad crítica.

La Ecología y Ciencias Ambientales tienen un carácter transdisciplinario y han hecho un esfuerzo teórico y práctico de interacción entre disciplinas. Este enfoque

transdisciplinario debe quedar plasmado en los nuevos planes de estudio en el marco europeo de enseñanza superior. La solución integral de los problemas ambientales vendrá de una verdadera interacción dinámica entre ciencia, tecnología y sociedad.

## **PERSPECTIVAS ACTUALES EN LA GEOGRAFÍA FÍSICA: PROBLEMAS HEREDADOS Y POSIBILIDADES DE CAMBIO**

**María Jesús Perles Roselló**

*Profesora Titular de Geografía Física. Universidad de Málaga.*

En el tránsito al siglo XXI, en un contexto de búsqueda de marcos conceptuales que contribuyan al análisis y comprensión de problemáticas de alto nivel de complejidad tanto a nivel global como local, resulta de especial interés revisar la evolución de campos del conocimiento como la Geografía Física, que por su carácter integrador, puede constituir un referente sobre los problemas asociados a la voluntad de síntesis. Nacida en un contexto de especialización de la ciencia, poco afín a las concepciones holísticas, la Geografía Física ha pretendido a lo largo de su devenir la difícil tarea de integrar no sólo los procesos geomorfológicos, climatológicos y biogeográficos que confluyen en la superficie terrestre, sino también, como es propio de la Geografía, imbricar estos procesos con la acción del hombre como ser social. Los problemas surgidos en estos intentos de integración de aspectos naturales y sociales han sido muchos y diversos. Estos debates pueden servir de punto de reflexión para aquellas disciplinas especializadas que, en la actualidad, ante su dificultad para afrontar los retos recientes y cada vez más complejos de la relación hombre-medio, intentan traspasar sus fronteras sectoriales hacia conocimientos complementarios y enfoques transversales. A la vez, las perspectivas que los nuevos paradigmas de conocimiento abren para la Geografía Física, pueden ilustrar a otras disciplinas sobre nuevas posibilidades a desarrollar.

La herencia de los siglos XIX y XX: problemas por resolver y nuevos retos

Ya desde su prefiguración en el contexto del proyecto humboldtiano y su posterior consolidación como disciplina en el siglo XIX, la Geografía Física, por su concepción compleja, ha ido tomando diferentes orientaciones que en ocasiones han llegado a conformar perfiles contradictorios e incluso antagónicos. Esencialmente, pueden definirse dos grandes enfoques en la disciplina, corrientes cuya esencia ha llegado hasta nuestros días, a pesar de las múltiples fases de evolución.

- Por una parte se presenta la herencia del proyecto holista de Humboldt, aquel que entendía la Geografía Física como el análisis global e integrado del conjunto de fuerzas que interactúan en la superficie terrestre; desde la base humboldtiana, el geógrafo alemán Richthofen ocuparía la primera cátedra de Geografía Física y definiría

como objeto de la disciplina geográfica el análisis de la superficie terrestre, entendida ésta como la interfaz en la que se produce el contacto entre las fuerzas externas e internas. De este modo, la observación de las relaciones entre el clima, la vegetación, los suelos y el modelado del relieve pasarán a ser los cometidos de los geógrafos físicos de la escuela alemana. Otros hitos de esta tendencia los han supuesto las aportaciones de Troll, Passarge, Büdel, en la primera mitad del siglo XX, que consolidaron la idea de integración de las distintas ramas de la Geografía Física para el análisis de un objeto de comportamiento sistemático. Las contribuciones de Tricart, Callieaux, Killian o Bertrand, desde el ámbito francés, ya en la segunda mitad del siglo, además de refrendar esta idea, inciden en la necesidad de incluir en la dinámica de la superficie terrestre la impronta del hombre y su actividad y, con sus planteamientos sobre la Ecogeografía y la Geografía Física Aplicada, surge un concepto del paisaje en el que al potencial físico y el funcionamiento del ecosistemas se incorpora la acción humana y su herencia histórica.

- Otra vertiente de la Geografía Física, sin embargo, se ha fundamentado desde su consolidación en la herencia del magisterio del estadounidense Davis y su obra. Esta orientación, más consolidada bajo criterios de validación científica positivista, se define por su tendencia a la especialización temática dentro de la propia disciplina, y se ha traducido en esencia en un predominio de la Geomorfología frente a las restantes ramas de la Geografía Física. Como recoge Ortega (Ortega Valcárcel, J. 2000: Los horizontes de la Geografía. Teoría de la Geografía. Ed. Ariel, Barcelona, 640 pp.), en esta corriente, «la Geología condicionará en mayor medida que la herencia de Humboldt, la evolución posterior de la Geografía Física». Desde los fundamentos deductivos y búsqueda de leyes generales de comportamiento ya presentes en la obra de Davis, sus seguidores encontraron un nuevo impulso en las corrientes neo-positivistas imperantes en la década de los 50 y 60 del siglo XX, para centrarse en la sistematización de modelos y en los análisis más especializados temática y espacialmente. El papel que el hombre adquiere en esta tendencia no es destacado, y es considerado como un elemento más del sistema ecológico, sin que se maticen

aspectos sociales, culturales, históricos o psicológicos de su comportamiento.

Los problemas heredados y aún por resolver en ambas tendencias son diversos. La vertiente integradora, de planteamiento inductivo, ha presentado tradicionalmente una tendencia hacia la observación de la especificidad y complejidad de las relaciones entre las distintas ramas de la Geografía Física en distintos ámbitos del globo, lo que se ha traducido en muchos casos en un cúmulo de experiencias particulares, configurando una disciplina corológica sin una conclusión sintética y sin una unidad metodológica clara. Este hecho le ha restado reconocimiento en un modelo de validación de la ciencia que tradicionalmente se ha fundamentado en la búsqueda de leyes y modelos de comportamiento.

En el otro extremo, las tendencias especializadas han podido observar la dificultad de la aplicación de modelos a un medio natural humanizado, siempre más complejo y cambiante que la configuración abstracta; de igual modo, se plantean muchas dudas respecto a la utilidad del análisis especializado de aspectos sectoriales de la dinámica del medio, procesos que, por esencia, nunca actúan en la realidad de forma aislada. Tricart y Killian, ya en 1979, reflejan con claridad esta visión «Repitámoslo una vez más: la unidad de los sistemas naturales existe independientemente de las comodidades que se haya creído encontrar, durante un tiempo, en la división de la ciencia que tiende a llenarse de fronteras y a atribuirse terrenos vedados. El estudio integrado exige, por el contrario, un mejor conocimiento de las interacciones entre procesos cuyo estudio se recoge tradicionalmente en el ámbito de disciplinas diferentes» (Tricart, J. y Killian, J. (1979): *La ecogeografía y la ordenación del medio natural*, Anagrama, Barcelona; p. 87).

El tratamiento sectorial de las distintas ramas de la Geografía Física ha generado además una tendencia centrifuga que, en una disciplina fundamentada en la síntesis y en la integración, puede abocar peligrosamente en problemas de desmembración y a la autodestrucción. García Fernández (García Fernández, J. 2001: «Geografía Física o ciencias naturales», *Investigaciones Geográficas*, pp. 33-49) hace alusión a este problema al reflexionar cómo «la geomorfología, la climatología, la hidrología y la biogeografía, con el tiempo, en vez de ser partes de un todo, ha llegado a ser todas aparte. No existe conexión entre ellas. Sus explicantes, valga la expresión, se han hecho especialistas en cada una de éstas (...) en este contexto, no existe un concepto claro de Geografía Física (...) El academicismo ha triunfado sobre la realidad» (p. 35-36). En este contexto, prosigue García Fernández, «se comprende que la Geografía Física haya perdido entidad. Lo demuestra que aspectos que pertenecen a ella, en la enseñanza secundaria, sean considerados propios de geólogos o biólogos. Algo similar ocurre con los informes del medio físico. Son los propios geógrafos los que, al especializarse en las ciencias afines, han contribuido a

que la Geografía Física desaparezca» (p. 45).

#### Perspectivas en un contexto de cambio

En el contexto actual se adivinan diversas tendencias en el panorama del conocimiento que pueden tener influencia directa en la orientación a tomar por la Geografía Física, incidiendo en el retorno hacia la consolidación como materia integradora. Algunas de estas tendencias se resumen a continuación:

- Se asiste a una fase de revisión del concepto de división de la ciencia así como del uso de la racionalidad positiva como único criterio de validación de la ciencia. Este hecho puede diluir la disyuntiva histórica que obligaba a elegir entre un concepto de Geografía Física más integrador y ajustado a la complejidad de un medio natural y humanizado, aunque poco presto a la resolución de leyes o comportamientos generales y aquel otro que, en una búsqueda de validación científica, se ha orientado hacia la sectorialización temática y espacial, único en ámbito en el que los procesos y relaciones pueden modelizarse.

- Se observa en el ámbito general de las ciencias una tendencia a la consolidación de las propuestas transversales y de carácter holístico. El trasvase de fronteras entre disciplinas responde a distintas motivaciones: por una parte existe una voluntad de entender y predecir mejor una realidad no sectorializada en materias, sino integrada y compleja; en otras ocasiones, es la necesidad de resolver de forma aplicada problemas en los que se conjugan aspectos naturales y sociales los que impulsan a implementar conocimientos procedentes de otras disciplinas. Por último, existen motivaciones de menor peso conceptual pero no por ello menos reales: los nuevos problemas territoriales a resolver, la necesidad y efectividad de los equipos interdisciplinarios para afrontar aspectos aplicados de diversas disciplinas han encendido una luz sobre las nuevas posibilidades profesionales asociados a los enfoques transversales. La búsqueda del «nicho ecológico» propio orientó a las disciplinas científicas en el siglo XIX a sectorializarse como garantía de control sobre una parcela del conocimiento, y a un conocimiento cada vez más reducido y especializado como vía de ampliación de la disciplina. Este concepto está siendo sustituido en la actualidad por el proceso contrario: las disciplinas observan las ventajas, incluso estrictamente profesionales, de ocupar terrenos fronterizos para ampliar su dominio y, así, cada vez son más frecuentes los «apellidos» de «ambiental», «territorial» o «aplicada» asociados a disciplinas cuyo objeto tradicional de estudio había sido concreto y definido. Ante esta situación, resultaría realmente paradójico que disciplinas como la Geografía Física, que tan larga andadura tienen en este sentido, no supiera hacerse un hueco, por su experiencia y tradición, en este panorama, recién descubierto para algunas disciplinas, de la integración y la transversalidad.

# Evo-Devo: HACIA UN NUEVO PARADIGMA EN BIOLOGÍA EVOLUTIVA

Ramón Muñoz Chápuli

Catedrático del Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga

«¿Cómo viene al mundo la novedad? ¿Cómo nace? ¿De qué fusiones, traducciones, afiliaciones está hecha? ¿Cómo sobrevive, extrema y peligrosa como es?...»  
Salman Rushdie

Así, a primera vista, hablar de las relaciones entre evolución y desarrollo embrionario puede resultar parecido a aquello del tocino y la velocidad: Nada que ver. Sin embargo, en dos momentos históricos el estudio de la evolución y el del desarrollo embrionario han marchado en paralelo. Uno fue el último tercio del siglo XIX, como luego veremos. El otro lo estamos viviendo desde hace algunos años. Probablemente este momento actual sea recordado por los futuros historiadores de la ciencia como el del origen de un nuevo paradigma en Biología Evolutiva y, por ello, merece un hueco en este número 100 de *Encuentros en la Biología*, dedicado al futuro de nuestra disciplina. Esta nueva síntesis ha recibido el nombre de «Evo-Devo» (por *Evolution and Development*) y vamos a intentar resumir aquí las claves de su origen y sus fundamentos. Los interesados en la cuestión tienen a su disposición un excelente número especial de la revista española *International Journal of Developmental Biology* (volumen 47, número 7/8, 2003; <http://www.ijdb.ehu.es/03078contents.htm>), coordinado por Jaume Baguñá y Jordi García-Fernández, que constituye la mejor puesta al día disponible actualmente sobre este tema.

Para situar la cuestión, podemos partir de la aproximación que hace un teórico como Soren Løvtrup acerca de las cuatro teorías que residen en el núcleo de la teoría evolutiva [Løvtrup: *Darwinism: Refutation of a Myth*. Croon Helm, N.Y. (1987)]:

- La teoría sobre la *realidad* de la evolución. Es decir, la evolución es un fenómeno real. Para esta teoría existe un consenso absoluto al menos en el campo científico (excluyendo fundamentalistas de todo tipo).

- La teoría sobre la *historia* de la evolución. Es decir, el conjunto de inferencias e hipótesis acerca del parentesco entre los seres vivos.

- La teoría sobre el *mechanismo* de la evolución. Aquí puede haber mucho menos consenso, y de hecho es mucho lo que ignoramos al respecto. De forma muy perspicaz, Løvtrup separa aquí dos teorías:

- La teoría sobre el *origen* de la novedad. ¿Cómo surgen las novedades a lo largo de los linajes?

- La teoría sobre la *supervivencia* de la novedad. El individuo o los grupos de individuos que exhiben esta novedad deben sobrevivir, reproducirse y transmitirla a las generaciones siguientes.

Tratemos del *origen* de la novedad. Charles Darwin

y Alfred Russell Wallace coincidieron en proponer un mecanismo evolutivo que hacía énfasis en la *supervivencia* de la novedad, pero pasaba de puntillas por su *origen*. La constatación de que la mayor parte de la progenie no llegaba a la edad adulta, junto con la idea de la «supervivencia del más apto» llevaron a la propuesta de que, en la «lucha por la vida», se seleccionarían las variedades más ventajosas, lo que implicaría un cambio morfológico a lo largo de las generaciones. Por supuesto, no existían muchas ideas acerca del origen de las «variedades más ventajosas», sobre todo teniendo en cuenta que no se conocían los trabajos de Mendel en esa época.

A pesar de ello, las ideas seleccionistas originaron un primer «matrimonio» entre evolución y desarrollo embrionario. Ernst Haeckel se propuso desde su cátedra de Jena la gran síntesis de todas las disciplinas biológicas utilizando la teoría evolutiva como amalgama. Con este propósito Haeckel fundó una nueva disciplina, la Ecología. Fue mucho menos afortunado su famoso intento de *explicar* el desarrollo embrionario a partir de la evolución. Según Haeckel, la selección de una variante morfológica la incorporaba al proceso de desarrollo del animal. Sus descendientes incorporarían nuevas variantes y así, a lo largo del tiempo, se iría creando una sucesión de formas que serían recapituladas (repetidas) en el desarrollo embrionario. Haeckel calificó esta idea de «Ley Biogenética Fundamental» y la enunció de esta forma: «La ontogenia recapitula la filogenia». La idea era original y atractiva, sobre todo porque explicaba fenómenos misteriosos. Por ejemplo, ¿por qué en el desarrollo de los mamíferos o las aves existe una etapa embrionaria pisciforme, con sus arcos branquiales y todo? Por ello, la Ley Biogenética gozó de un cierto éxito en el último tercio del siglo XX.

En 1900 se produjo un acontecimiento que cambió el rumbo, no sólo de la teoría evolutiva, sino el de toda la Biología del siglo XX. Se redescubrieron las leyes de Mendel y, con ellas, la existencia de factores precisos que determinaban la herencia de los caracteres, factores que años después se denominaron «genes». Esta constatación implicaba dos corolarios. ¿Cuál era la naturaleza fisicoquímica y la localización de dichos factores? Responder a esta pregunta llevó medio siglo, hasta el artículo de Watson y Crick sobre la doble hélice. La segunda consecuencia fue: si hay factores que determinan la herencia de los caracteres, los cambios en dichos factores originarán cambios heredables en los caracteres, es decir, evolución. Así fue cómo, mucho antes de que se conociera la naturaleza de los genes,

De Vries formuló la «teoría de la mutación» en 1903. En un cambio pendular, de una teoría que se ocupaba básicamente de la *supervivencia* de la novedad, se pasó a una teoría que trataba exclusivamente del *origen* de la novedad. Lo siguiente es historia y no vamos a desarrollarla aquí. En los años 30 se produjo la síntesis entre selecciónismo darwiniano y mutacionismo genético, dando lugar al paradigma neodarwinista en el que se ha movido la teoría evolutiva durante la mayor parte del siglo XX. Una de las consecuencias de todo esto fue el descrédito en el que cayó la Ley Biogenética y el divorcio entre evolución y desarrollo embrionario. Ni los biólogos evolutivos precisaban del desarrollo, ni los embriólogos se sentían interesados por la evolución o por los genes.

No faltaron valientes heterodoxos que intentaron ir contracorriente. Garstang llegó a dar la vuelta al argumento de Haeckel, afirmando, en 1922 «La ontogenia no recapitula la filogenia; la crea». Dos décadas después, dos extraordinarios biólogos criticaron directamente la ortodoxia neodarwinista. El alemán Richard Goldschmidt no creía que la acumulación de pequeñas mutaciones pudiera generar la ingente diversidad de los seres vivos. El motor de la evolución serían «cambios heredables en el desarrollo», explicables por «macromutaciones», reordenaciones cromosómicas o mutaciones en genes clave para la regulación del desarrollo. Este último concepto fue desarrollado por Conrad H. Waddington. Según él, el desarrollo podría representarse por un «paisaje epigenético», un paisaje formado por valles y crestas por el que desciende una bolita. El desarrollo quedaría canalizado por el fondo de los valles. Se podrían tolerar las pequeñas variaciones de la trayectoria (la bolita es reconducida al fondo), pero si dichas variaciones alcanzan un cierto umbral o se producen justo en la divisoria entre dos valles, el resultado final puede ser muy diferente al esperado.

Fueron propuestas audaces e inteligentes, pero formuladas en un mal momento. El problema era la ignorancia reinante sobre el control genético del desarrollo. Por eso, fue a partir de los 80 cuando el progresivo conocimiento de dicho control vendría a aproximar de nuevo evolución y desarrollo, llevando al nacimiento de la **Evo-Devo**. Los descubrimientos y las propuestas teóricas se sucedieron rápidamente. Stephen Jay Gould y Niles Eldredge habían propuesto a principios de los 70 su modelo de los equilibrios interrumpidos. Según ellos, el registro fósil en general mostraba linajes muy poco variables a lo largo del tiempo, con episodios bruscos de aparición de nuevos linajes. Esto encajaba mal con la idea neodarwinista de la acumulación progresiva de pequeñas variaciones. Sin embargo, se ajustaba perfectamente a la idea de «canalización del desarrollo» de Waddington. Por otro lado, las sorpresas fueron continuas cuando comenzaron a desvelarse los genes implicados en las primeras fases del desarrollo. El número de dichos genes era increíblemente reducido y las homologías entre genes de diferentes organismos eran muy frecuentes. Los genes del complejo *Hox*, por

ejemplo, se encargan de organizar el eje anteroposterior de todos los animales bilaterales. *Pax-6* dirige la formación de ojos en mamíferos, insectos y cefalópodos, aunque los ojos resultantes sean completamente diferentes. Los genes que determinan el eje dorsoventral de vertebrados y *Drosophila* son los mismos, aunque estén invertidos (nuestro vientre corresponde al dorso de *Drosophila* y viceversa!). La organización del ala de *Drosophila* cuenta con los mismos genes que organizan el miembro par de tetrápodos. Además de esto, quedó cada vez más de manifiesto el fenómeno de co-opción o reclutamiento genético, es decir, determinados sistemas de señalización celular aparecen una y otra vez organizando procesos de desarrollo muy diferentes entre sí. Los ejemplos son muy numerosos: las BMP (*bone morphogenetic proteins*) son factores de crecimiento de la super familia TGF $\beta$  y participan en la morfogénesis del hueso, como su nombre indica, pero también en la determinación del área ventral de vertebrados, la del área dorsal del tubo nervioso o en el origen de la cresta neural. Los genes *Hox* organizan el patrón anteroposterior, como ya hemos dicho, pero también el eje proximodistal del miembro de vertebrados. Las señales de las familias *Notch*, *Hedgehog*, *Wnt* y *TGF $\beta$*  se utilizan una y otra vez durante el desarrollo en procesos muy variados.

La ingente diversidad morfológica de los animales está generada por un número muy reducido de sistemas de genes. Esto lleva al concepto de «caja de herramientas genética», el recurso reiterado a dichos sistemas genéticos para la construcción del cuerpo del animal. Pero esto implica que pequeñas variaciones en estos sistemas pueden ser origen de importantes novedades morfológicas.

Y de hecho lo son. Hoy día conocemos muchos ejemplos de asociación entre diversidad morfológica y variaciones en genes del desarrollo. Por ejemplo, el hecho de que los dípteros tengan dos alas en lugar de las cuatro habituales en insectos se debe a la actividad de un solo gen, *Ultrabithorax*, que reprime genes responsables de la morfogénesis del segundo par de alas. La ausencia de patas anteriores en serpientes se debe a que el área de expresión de los genes *HoxC6* y *HoxC8* se ha extendido hacia delante. Por otro lado, la formación de los dedos en tetrápodos se asocia a la aparición de un nuevo dominio distal de expresión de *HoxD11* y *HoxD13*, responsables de la formación de ejes de condrificación en la aleta de los peces.

Con todos estos antecedentes, Evo-Devo se ha ido consolidando en la última década, con la aparición (o cambio de título) de revistas científicas (*Development, Genes and Evolution*, *Evolution and Development*), sociedades científicas, congresos, etc. Su objetivo fundamental es el de establecer las bases genéticas de las grandes innovaciones evolutivas o, dicho de otra forma, relacionar los cambios que se localizan en el origen de los grandes grupos con cambios en patrones espaciales o temporales de expresión de los genes relevantes para el desarrollo. Es importante señalar que la Evo-Devo

no refuta en modo alguno el neodarwinismo, sino que lo completa en el marco de una teoría evolutiva mucho más comprensiva. Para entender esto es útil distinguir entre microevolución y macroevolución. El primer proceso, basado en mecanismos neodarwinistas de mutación y selección, sería gradual y estaría implicado en el ajuste fino de los organismos a su medio ambiente. La macroevolución, en cambio, consistiría sobre todo en innovaciones evolutivas generadas a partir de cambios en los genes reguladores del desarrollo.

En el futuro asistiremos, sin duda, al establecimiento de correlaciones sorprendentes entre novedades evolutivas y actividad de genes responsables del desarrollo. Y de forma más apasionante aún, tal vez podamos hablar de Evo-Devo

experimental. La imaginación aquí no conoce límites. Por ejemplo, los factores dpp/BMP se expresan radialmente en la larva de cnidarios pero definen el eje dorsoventral en animales bilaterales. ¿Qué pasaría si fuéramos capaces de forzar una expresión polarizada, no radial, en la larva de un cnidario? ¿Y si además activamos genes que inducen mesodermo? ¿Obtendríamos un organismo bilateral en el laboratorio? Es sólo un experimento mental, sin garantías de que podamos desvelar lo que realmente ocurrió en el origen de los animales bilaterales, pero ilustra bien no sólo las posibilidades de una Evo-Devo experimental sino también lo que nos puede deparar el futuro de la Biología Evolutiva y del Desarrollo.

## LAS CÉLULAS MADRE, UNA TECNOLOGÍA Y UNA REALIDAD CIENTÍFICA SINGULAR

José Becerra Ratia

*Catedrático de dpto. de Biología Celular, Genética y Fisiología, Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga.*

El sueño del hombre, en lo que a la biología regenerativa se refiere, ha sido regenerar tejidos nuevos a partir de los viejos, es decir imitar lo que algunos animales consiguen de forma natural: la regeneración de forma y función de tejidos y órganos lesionados. Mientras tanto la biónica con el desarrollo de toda clase de artíluguos diseñados para recuperar funciones perdidas (prótesis de todo tipo, mecanismos electrónicos, etc.) y los transplantes de órganos y tejidos a partir de donantes vivos o muertos, cubren el hueco sin dejar de lado el sueño hasta ahora imposible. Pero, como dijo Victor Hugo «no hay nada tan poderoso como una idea cuyo momento ha llegado». La moderna biología, los avances de la biología del desarrollo y, sobre todo, lo que se intuye detrás de la tecnología que gira entorno a las células madre (CM) y la bioingeniería tisular, han abierto un camino de esperanza cuyo final sólo se atisba. La vieja idea de conseguir la regeneración de tejidos y órganos por si mismos se está haciendo realidad, su momento ha llegado.

Los experimentos realizados en la Universidad de Wisconsin (Thomson et al. *Science* 282:1145-1147. 1998) por los que las células de la masa interna del blastocisto temprano humano (5-7 días) pueden cultivarse, expandirse y dirigir su diferenciación hacia diferentes tipos celulares procedentes de las tres hojas blastodérmicas (pluripotencia), abrieron un camino y revalorizaron un concepto, el de célula madre o troncal (*stem cell*): célula capaz de autoperpetuación y diferenciación hacia linajes diversos.

Tras estos hechos surge la polémica sobre el uso de embriones humanos en investigación y, tras la polémica, ráfagas de luz que alumbran un camino apasionante. Junto al hecho indudable de la pluripotencialidad de las células madre embrionarias (CME) emergen las células madre del adulto o somáticas (CMA) cuya pluripotencialidad

se discute pero cuya multipotencialidad ya las coloca en posición ventajosa, sobre todo por la ausencia de problemas éticos y morales y por las ventajas que supone la posibilidad de terapias antológicas, siempre deseables.

Las CMA se consideran células con cualidades de embrionaria que quedan como pobladoras de los tejidos adultos, en los que realizan recambios naturales que aseguran la correcta biología de órganos y tejidos durante toda la vida del individuo. A los ejemplos tan conocidos como la regeneración cotidiana de la piel o la continua reposición de células sanguíneas, a partir de CM de los estratos basales del epitelio cutáneo o de la médula ósea, respectivamente, hay que unir ahora otras posibles reparaciones del tejido nervioso o miocárdico a partir de CM residentes en ambos tejidos. La presencia de CM en estos tejidos, y en muchos otros, está siendo comprobada día a día y la participación de las mismas en procesos regenerativos locales queda fuera de toda duda.

A la multipotencialidad de las CMA, ya de por sí un hecho relevante y lleno de posibilidades, según la cual, estas células son capaces de diferenciarse hacia diferentes linajes, pero siempre dentro de la hoja embrionaria de la que procede el tejido en el que se encuentran, hay que unir ciertas «transgresiones» a la norma. Es decir, cada día son más los datos que indican, por ejemplo, que a partir de CM hematopoyéticas (mesodérmicas) pueden obtenerse neuronas (ectodérmicas) o células hepáticas (endodérmicas); y al contrario, a partir de CM del sistema nervioso central o del hígado pueden obtenerse células diferenciadas capaces de repoblar otros tejidos correspondientes a hojas blastodérmicas diferentes. Esto es, la «gran ventaja» de las CME puede ser conquistada también por las CMA.

Pero ¿cómo puede entenderse, científicamente, esta pluripotencialidad de las CMA? ¿Cómo una célula que durante el desarrollo ha quedado formando parte de un tejido puede dar lugar a otras de hojas blastodérmicas diferentes?

Para poder explicar estos datos experimentales, hasta el momento se barajan cuatro hipótesis. La primera es la que supone que cuando, por ejemplo, se obtienen células capaces de repoblar el hígado a partir de CM hematopoyéticas de la médula ósea, lo que ocurre es que la población medular no es homogénea, y pueden haber otros tipos celulares que fuesen los responsables de esa «transición» médula-hígado. Esta explicación se está discutiendo continuamente puesto que cada vez son más las pruebas de que, aún partiendo de poblaciones «no contaminadas», se obtienen tales transiciones.

La segunda hipótesis es que las CM hematopoyéticas instaladas, por ejemplo, en el miocardio, lo que hacen es fusionarse con miocardiocitos locales, siendo ésta la razón de la adquisición de fenotipo miocárdico por las células medulares implantadas en el corazón. La existencia de fusiones celulares entre células implantadas y del huésped es un hecho científicamente demostrado pero que, sin embargo, no se cree que suponga un porcentaje tan elevado como para explicar los resultados que se obtienen. Por lo tanto, esta es una hipótesis parcialmente desechada por una cuestión estadística.

La tercera explicación estaría basada en auténticas transdiferenciaciones. Es decir, las CM implantadas en el miocardio o en el hígado sufrirían fenómenos de transdiferenciación hacia células del tejido hospedador, como consecuencia de influjos inductivos locales. Esta hipótesis no está descartada, aunque se desconoce la naturaleza y los mecanismos de tales procesos de reprogramación, pero que pueden no ser diferentes a los que actúan en la reprogramación nuclear que ocurre tras la transferencia nuclear a ovocitos enucleados (clonación), o los que ocurren en los fenómenos de des-diferenciación o re-diferenciación que presiden la regeneración espontánea de miembros de anfibios y peces. Se han indicado en estos fenómenos en las señalizaciones vía receptores del ácido retinoico y *Sonic Hedgehog*, así como genes específicos homeobox.

Por último, la cuarta hipótesis sería la que trata de explicar los hechos por elevación; es decir, en realidad lo que ocurre es que las CMA son realmente pluripotenciales, tanto como las embrionarias. Esta hipótesis parece verosímil, al menos bajo dos puntos de vista. El primero tiene que ver con el concepto de nicho, como lugar donde se dan unas determinadas condiciones microambientales que orientan la diferenciación hacia un determinado destino, en función de interacciones específicas. El concepto de *stem cell niche* se esgrime tanto para explicar la orientación de la biología de las CM residentes habituales de un tejido, como para predecir dicha orientación de cualquier célula madre que sea introducida en ese ambiente, aunque proceda de otra localización (Fuchs et al., *Cell* 116(6): 769-78), 2004).

El segundo punto de vista tiene que ver con una corriente de opinión con grandes apoyos experimentales, que daría la vuelta a todo el conocimiento actual en favor de una explicación más lineal: probablemente existe un solo tipo de CMA capaz de circular por vía sanguínea y de realizar hospedajes, transitorios o permanentes, en los diferentes tejidos y órganos donde se diferenciaría, haciendo posible la reparación de cualquier tejido sometido a una agresión. La mayor parte de los resultados y argumentaciones a favor de esta corriente están basados en estudios realizados con médula ósea y sangre periférica, desde los estudios de Huss et al. (*Stem Cell*, 18:252-60, 2000) que descubre la posibilidad de cultivar tipos celulares con fenotipo mesenquimático a partir de sangre periférica, hasta los que descubren la existencia de hasta tres tipos de CM en la médula ósea, además de las consabidas hematopoyéticas (Verfaillie, *Trans in Cell Biology* 12 (11):502-508, 2002): CM mesenquimáticas (MSC), que en la médula parecen formar el estroma, pero que en diversas circunstancias y condiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, son capaces de dar lugar a osteoblastos, condroblastos, adipocitos, mioblastos, etc, y hasta derivados neuroectodérmicos; células *side population* (SP), separadas por técnicas citofotométricas, capaces de dar diferentes tipos celulares, no todos mesodérmicos; y, por último, las células progenitoras multipotenciales adultas (MAPC) que a pesar de su nombre, parecen tan pluripotenciales como las propias embrionarias.

Se abre paso, por tanto, la idea de que en la sangre circulante encontramos, además de las CM hematopoyéticas, otras CM que pueden participar en la homeostasis, reparación y reposición de tejidos de órganos sólidos. Las pruebas sugieren que un daño ocurrido en un tejido provoca la liberación de «agentes reclutadores» de CM, primero a partir del pool de CM intrínsecas al propio tejido y si no fuese suficiente, de poblaciones extrínsecas, vía torrente circulatorio. Necesitamos saber mucho más sobre este posible mecanismo y muy especialmente, cómo modular las señales moleculares capaces de dirigir las CM de la sangre periférica a los órganos específicos para participar en la función de dichos órganos a través de su diferenciación hacia linajes específicos, dándonos la posibilidad de mejorar y restaurar una función perdida en particular.

¿Significa todo esto que en el control de las CMA está el futuro de la medicina regenerativa y no en las CME? En parte sí, pero no lo sabemos, y por ello debemos seguir investigando en ambos frentes. Objetivamente, la CMA son menos proliferantes que las CME y esto parece ser una cualidad imprescindible para conseguir terapias reparativas. La actividad telomerasa que alarga los telómeros de los cromosomas, cualidad esta consustancial con cualquier célula que prolifera, es mucho menor en las adultas que en las embrionarias. Esto deberá poder dominarse si queremos usar las adultas en terapia celular. Aunque, permítaseme un par de opiniones personales sobre este asunto.

Las CMA son poco proliferantes porque su misión es

mantenerse en los tejidos del adulto sin proliferar hasta que son «llamadas» para hacerlo. Entonces es cuando algunas de sus hijas, las que ya no van a ser madres en sentido estricto, y que proceden de una división asimétrica de aquellas, inician procesos «febriles» de proliferación para ayudar a reparar el daño ocurrido. El ejemplo más claro de esto lo encontramos en el mundo vegetal. En el centro de la población meristemática de la raíz, donde la proliferación es la cualidad de todas las células, encontramos un grupo de ellas con una bajísima tasa de división, las que forman el llamado centro quiescente. Durante años, desde que fuera descubierto en los '50 del siglo pasado, del centro quiescente se ha dicho de todo y en realidad, hoy se sabe que lo forman las auténticas CM de la raíz, son las iniciales de toda la población meristemática. Su baja tasa proliferativa asegura su permanencia como reserva continua de células iniciales. Son, sin embargo, sus hijas las que se dividen a toda velocidad cuando salen de la «zona de influencia» de este auténtico *stem cell niche*. Parece, por tanto, que sería más positivo el control de la división asimétrica de la CM, como señal reguladora de la formación de una célula progenitora, que nunca más volverá a ser madre, pero que su destino es proliferar para formar un «blastema reparador» destinado a la diferenciación hacia un linaje especializado, que será el que repare el daño producido.

Podría pensarse, así mismo, que tampoco fuesen necesarias muchas CM para una determinada reparación, ni que tampoco fuese preciso inocularlas en un estadio final de diferenciación. Quizás es más lógico pensar que lo que se necesita es un número no elevado de progenitores (posteriores a la división asimétrica de la CM) que pudieran actuar de molde o cebo para que, en

el ambiente tisular adecuado, se terminara el trabajo de forma espontánea.

Las CME, por el contrario, sólo saben dividirse, puede decirse que su especialidad es la proliferación y, además, «no están acostumbradas» a responder a estímulos diferenciadores; ellas nunca han estado en un «ambiente diferenciado» y, por lo tanto, éste puede ser su gran problema a la hora de usarlas en medicina regenerativa. Tenemos que aprender a dominar su división asimétrica que será la que dé paso a un proceso diferenciador. En la medida en que esto no sea posible, o sea deficiente, la posibilidad de que estas células implantadas en un huésped provoquen un proceso neoplásico, será una dificultad que frenará su uso en terapia regenerativa. Pero a pesar de todo, necesitamos el conocimiento que se genere en los estudios con CME. Aunque no llegáramos nunca a usarlas en la clínica humana, el potencial científico que encierran justifica su investigación. De su estudio se van a derivar grandes avances básicos sobre diferenciación celular que, entre otras cosas, podrán ser muy importantes para la compresión de la prevención y tratamiento de enfermedades genéticas. Los estudios con este tipo de células, con esta tecnología, van a suponer un empuje importante en el campo tan deprimido, y por otra parte tan esperanzador, de la terapia génica. Y por si esto fuera poco, que no lo es, las células madre proporcionan excelentes sistemas experimentales para el ensayo de nuevas drogas o tests de toxicidad de éstas en células humanas, con todo el potencial terapéutico que esto supone.

En cualquier caso, su estudio habrá merecido la pena.

## TENDENCIAS EN BIOLOGÍA VEGETAL: REFLEXIONES DE UN FISIÓLOGO VEGETAL.

Miguel Ángel Quesada

Profesor Titular, Departamento de Biología Vegetal, Universidad de Málaga

Lo que sigue es una visión personal, desde mi perspectiva profesional, de una temática compleja que es posible enfocar desde distintas posiciones. Como opinión que es, supone una visión parcial y de contenidos seleccionados.

*Fisiología vegetal y Biología vegetal, pugna o metamorfosis:*

Las preguntas que clásicamente intenta responder la Fisiología Vegetal son: ¿cómo funcionan los vegetales? y ¿cómo adquieren los vegetales las formas que soportan esas funciones? Es decir, se ocupa de comprender los mecanismos de funcionamiento y los procesos de crecimiento y desarrollo, intentando hacerlo en última instancia al nivel de integración que conocemos como organismo.

Desde el punto de vista metodológico, la

aproximación experimental predomina fuertemente, con una aplicación clásica del método científico mediante elaboración de hipótesis, experimentación, aceptación o no de hipótesis, e inicio de un nuevo ciclo.

Escribir sobre **tendencias** sería recapitular el grado de respuestas que se ha conseguido, ver lo que queda pendiente y analizar las aproximaciones experimentales que están propiciando más y mejores respuestas.

Aparentemente, el título más sencillo para este artículo sería «Tendencias en Fisiología Vegetal» y pasar directamente al análisis. Sin embargo, sustraería de esta reflexión el debate existente en torno a la propia naturaleza de la disciplina que dice mucho acerca de dónde viene y a dónde va.

La **Fisiología Vegetal** está sometida a tensión y, según se publicó el año 1996 en la prestigiosa revista americana

«Plant Physiology», esta disciplina ha dejado de existir. El título que M. J. Chrispeels escogió para su artículo fue: «**Plant Physiology** has become **Plant Biology**, a cross-disciplinary science». Esta transformación, como la de los personajes de los video-juegos japoneses, ha dado lugar a una disciplina «más poderosa» que es la **Biología Vegetal**, con gran preponderancia metodológica de la biología molecular y celular.

No se puede considerar que el artículo fuera sólo una opinión y, para demostrarlo, basta seguir las tendencias en los nombres de distintas series de publicaciones, tanto de revisión como de investigación. Entre las más prestigiosas colecciones de revisión están los «Annual Reviews», la serie dedicada a esta disciplina se titulaba «Annual Review of Plant Physiology», en el año 1988 se añadió al título una larga cola «...and Plant Molecular Biology» y hace dos años, bajo la premisa editorial de que lo más sencillo es lo mejor, ha pasado a llamarse «Annual Review of Plant Biology». La revista Australiana «Australian Journal of Plant Physiology» ahora se llama «Functional Plant Biology». Las antiguas sociedades de Fisiología Vegetal también actualizan sus nombres en la misma dirección.

En principio, lo que se entiende por Biología Vegetal, traducción de «Plant Biology», es confuso. Etimológicamente, hablar de Biología Vegetal sería muy parecido a hablar de Botánica, que es la ciencia de las plantas, y donde la Fisiología Vegetal estaría incluida, junto con la Morfología, la Taxonomía, la Ecología o la Evolución de los vegetales. Sin embargo, no es así, más bien sería la **Biología Funcional Vegetal**, lo que refleja muy bien el nuevo título de la revista australiana. La Fisiología Vegetal estaría incluida en esta Biología Funcional Vegetal, pero el nivel de mayor interés no sería de forma preferente el de organismo, sino también el molecular, el celular, el tisular o el de órgano.

Como la Fisiología Vegetal solía bajay subir por todos estos niveles, con distintas metodologías, para buscar comprender los mecanismos a nivel de organismo, en ese ir y venir ha quedado en entredicho su identidad para algunos. A mí no me lo parece porque lo que considero patrimonio de la Fisiología Vegetal son las preguntas a las que intenta dar respuesta, así como darle importancia preponderante al nivel de organización de organismo. Las preguntas mencionadas siguen vigentes y los organismos vegetales también..

*Tendencias en la Biología Funcional Vegetal (Plant Biology/Biología Vegetal)*

Cuando uno consulta los índices de revistas como «**Trends in Plant Sciences**» y «**Current Opinion in Plant Biology**», una alternativa o complemento muy recomendable para sacar conclusiones propias, se observa como los editoriales y los títulos de artículos ponen de manifiesto en parte lo comentado, **preguntas clásicas replanteadas con nuevas aproximaciones experimentales**, de alguna manera lo nuevo y lo viejo de la mano.

Es evidente también que, si asumimos como

representativos los métodos que se mencionan en esos trabajos, lo molecular y los aspectos funcionales a nivel celular predominan. Desde mi punto de vista, no se trata sólo de técnicas nuevas, también implican aplicaciones del método científico distintas, donde el experimento diseñado para falsar una hipótesis no es el único motor de la generación de conocimiento. Un ejemplo sería la comparación completa de conjuntos de expresión de mRNA o de proteínas en situaciones ambientales o de desarrollo distintas. El manejo de microchips y la gestión de la información con equipamiento informático muy potente permite abordar con éxito estas aproximaciones complejas, aunque quizás se pierda por el camino parte del arte de formular preguntas falsables al sistema experimental.

Esto, sin duda, supone un **cambio de tendencia**, antes podías empezar con un problema y acabar estudiando un gen después de todo un proceso hipotético-deductivo, en cambio, ahora el estudio de la expresión de todo un conjunto de genes te puede llevar a identificar cuáles son los problemas que debes abordar a nivel fisiológico. Esto implica mayor necesidad de colaboración entre grupos de disciplinas distintas en torno a objetivos realmente compartidos y bastante flexibilidad a la hora de ver qué dirección debe tomar una investigación.

Es difícil seguir escribiendo sin meterse en temáticas abordadas en otros artículos. Anadié escapar el tremendo protagonismo e impulso que ha supuesto el trabajar con *Arabidopsis thaliana* como modelo, la secuenciación de todo su genoma, junto con el de otras especies de interés agronómico, o la aplicación de las tecnologías de transformación genética de plantas. Esto último, no sólo desde el punto de vista biotecnológico, sino como herramienta para crear sistemas experimentales a la carta con una potencialidad enorme, como los utilizados para estudiar el señalamiento por calcio. También viene a mi mente, la relación que ha tenido la transformación con la investigación de la temática del silenciamiento génico.

Pero si debo mencionar o seleccionar una **temática fundamental** por su interés intrínseco y por ser diana del esfuerzo de múltiples grupos de investigación elijo la **red de traducción de señales**. Hay algo evidente que, sin embargo, muchas veces pasa desapercibido: el esporófito de las plantas vasculares, que es el estadio del ciclo vital en el que más frecuentemente centramos nuestros atención, está anclado a un lugar. No puede escapar ante señales ambientales adversas. Tiene que resolver, sin moverse, limitaciones nutritivas, exceso de radiación, aporte hídrico inadecuado, tampoco puede huir ante la presencia de depredadores y patógenos, etc. Conocemos muchas señales ambientales y no pocas respuestas pero sabemos poco de lo que **conecta las señales con las respuestas, la red**, y enfatizo la palabra red, traducción de señales.

Hay distintas piezas en este rompecabezas: receptores, canales, mensajeros secundarios, quinasas, fosfatasas, proteínas G y 14:3:3, factores de transcripción, que son en muchos casos paradójicamente comunes

para distintas **vías de traducción**. El reto es pasar del análisis de las partes al cómo emerge una respuesta celular que luego, integrada en niveles de organización superiores, dará lugar a un **fenotipo** y no a otro. Todo ello en sintonía con la multiplicidad de señales ambientales y endógenas, **coincidentes y variables**, en las que ese individuo en particular se desarrolla.

Entender el **origen del fenotipo** y los mecanismos que propician su elevada plasticidad en vegetales supondrá comprender parte del éxito que estos organismos tienen en los distintos ecosistemas terrestres y acuáticos. También servirá para identificar limitaciones a la hora de diseñar plantas a la carta para su liberación al medio ambiente. Por otro lado, la controvertida aplicación del **concepto de inteligencia en las plantas** se desarrolla también en el contexto de la red de traducción de señales y ha sido planteada en los años 2002 y 2003 por A. Trewavas en las revistas *Nature* (415:841) y, en extenso, *Annals of Botany* (92:1-20), respectivamente.

En el desarrollo y las tendencias de investigación en Biología Vegetal tiene mucha importancia la aplicación práctica y, por ello, señalo una **temática aplicada**. El

objetivo de alimentar una población que superará en un plazo corto los 10 000 millones de personas está recogido en el informe FAO «Agricultura mundial, hacia los años 2015-2030». Hay que hacerlo con los condicionantes añadidos de no incrementar el uso de suelo, agua y con insumos limitados de fertilizantes inorgánicos, plaguicidas y herbicidas. Entre las líneas de actuación analizadas en el informe destaco la necesidad de hacer una agricultura más sostenible, el posible papel a jugar por la investigación y la biotecnología vegetal, así la mención a la actitud de los investigadores. Este es un reto donde el conocimiento básico y aplicado de las plantas resulta imprescindible.

Quedan fuera de esta reflexión, cuáles son las tendencias en áreas de la fisiología de las plantas en las que la aproximación biofísica juega un papel más importante que lo molecular y/o metabólico. Toda la temática del transporte a larga a distancia ha sido recientemente discutida de nuevo, por ejemplo. Tampoco he mencionado aspectos ambientales que merecerían estar, pero las lógicas limitaciones de espacio no lo permiten.

## PLANTAS TRANSGÉNICAS Y SERVICIO A LA HUMANIDAD

Fernando Gallardo Alba

Profesor Titular del departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.

Un organismo transgénico es aquél que ha recibido uno o más genes de forma artificial. En el caso de las plantas, la incorporación del gen (transgén) al genoma ocurre de forma independiente a la polinización y, en la mayoría de los casos, su adquisición se realiza mediante un protocolo que implica el empleo de diferentes especies de *Agrobacterium*, bacteria que produce el desarrollo de tumores en plantas gracias a la transferencia de varios genes a su genoma. Desde que en los primeros años de los 80 se describió la transformación de tabaco, el listado de las especies que pueden ser modificadas gracias a la transferencia por *Agrobacterium* se ha incrementado notablemente. En algunos casos, la evolución de este listado ha dependido de la capacidad de los investigadores para cultivar *in vitro* diferentes especies, y para establecer protocolos adecuados para la regeneración de plántulas a partir de callos, gracias a la totipotencialidad de las células vegetales. Aunque la modificación genética es de gran importancia en estudios de investigación del papel biológico de un gen o de una proteína, las aplicaciones potenciales de los organismos modificados genéticamente van habitualmente más allá de lo que puede inicialmente pensarse. Hoy existen plantas modificadas que expresan o reprimen genes en la mayoría de los procesos de interés para los investigadores y las industrias, y cualquier base de datos bibliográfica está repleta de artículos en los que se describe la producción de plantas transgénicas. Los intereses de los investigadores se mezclan con los de empresas y grandes multinacionales, haciendo difícil

identificar cómo las plantas transgénicas pueden ayudar a solventar un problema básico de la humanidad, como es la escasez de alimentos en países en vía de desarrollo, mediante el aumento de la producción vegetal. En realidad, la introducción de variedades con mayor valor nutricional, la creación de vacunas comestibles, la producción de pasta de celulosa y madera, la generación de plantas resistentes a estreses bióticos y abióticos o la producción de plásticos y otros productos, podrían considerarse de interés nacional para muchos países y organizaciones gubernamentales. Sin embargo, el empleo de nuevas variedades transgénicas es todavía difícilmente una auténtica ayuda para la humanidad. Por un lado, las nuevas variedades deben pasar estrictos controles de seguridad, especialmente para evitar una posible fuga del transgén —o transgenes— a las poblaciones naturales —introgresión—; y por otro lado, las multinacionales podrían interesarse más en una explotación comercial de las nuevas variedades que en paliar problemas del tercer mundo. El problema de la introgresión puede salvarse gracias al empleo de variedades estériles, incapaces de ser polinizadas o de producir polen, o bien incapaces de producir semillas viables, lo que reduce en gran medida la capacidad de posible transferencia vertical de genes. La posible transferencia horizontal de los transgenes o de los marcadores a otras especies, incluidas la nuestra, durante su consumo es un aspecto de especial sensibilidad para los consumidores finales (y ecologistas). En muchos casos el transgén se transfiere a la planta junto con un gen

marcador que confiere resistencia a un antibiótico. Este segundo transgén es de gran utilidad dado que permite la selección de las células que han integrado los nuevos genes —células recombinantes o transgénicas—, pero también plantea la posible transferencia de la resistencia a poblaciones bacterianas durante el transcurso de la digestión del nuevo alimento transgénico. En realidad, esta transferencia horizontal es igual de probable que cuando se consumen alimentos no modificados, es decir, es prácticamente nula. Por tanto, las principales limitaciones del uso de plantas transgénicas para paliar problemas de nuestro planeta se deben al empleo de variedades de interés para los investigadores, que se manipulan fácilmente en el laboratorio, pero que presentan menor valor comercial en comparación con variedades ya empleadas en agricultura, o bien porque se desconoce el comportamiento de las nuevas variedades transgénicas en las condiciones propias de las explotaciones agrícolas. A éstos problemas tendríamos que añadir que la apuesta por los transgénicos para paliar los problemas de la humanidad es difícil y choca con varios factores relevantes para su éxito como la falta de información en muchos sectores de la sociedad, las prioridades de los gobiernos de los países desarrollados, y la necesidad de la realización de largos estudios que permitan anticipar el éxito del empleo de las nuevas variedades modificadas, lo que conlleva al encarecimiento final del nuevo producto. En varios casos, la introducción en el mercado de alimentos transgénicos se ha interrumpido tras el análisis de los productos y de su evolución en el mercado, dado el rechazo general de la sociedad a su consumo (en países desarrollados), o la pérdida parcial de las nuevas características que habían llevado a su comercialización inicial. Por tanto, la apuesta por los transgénicos para el consumo humano es en realidad una apuesta arriesgada. A los factores anteriores hay que añadir el hecho de que la introducción de transgénicos puede modificar las prácticas agrícolas habituales en los países en desarrollo, lo que también es necesario evaluar antes de poder establecer el impacto de las nuevas variedades sobre los problemas presentes en éstos países (<http://www.colostate.edu/programs/lifesciences/TransgenicCrops/index.html>)

Entre las principales aplicaciones para los países

en desarrollo destaca el proyecto Golden Rice que intenta dar solución al problema de la deficiencia de vitamina A en la dieta de ciudadanos de 118 países, especialmente en el sureste asiático y en África, que se debe a una alimentación basada en el arroz, y al empleo de variedades de arroz que poseen un contenido muy bajo de carotenoides. La deficiencia en vitamina A es en la actualidad la primera causa de ceguera en niños y aumenta considerablemente el riesgo de muerte por enfermedades e infecciones. Se ha determinado que entre 100 y 140 millones de niños presentan deficiencias de vitamina A, de ellos, entre 250 000 y 500 000 quedan invidentes cada año, falleciendo la mitad de ellos antes de su primer año de vida. También cerca de 600 000 mujeres mueren cada año tras dar luz debido a la carencia de esta vitamina (<http://www.who.int/nut/vad.htm>). El trabajo de dos investigadores europeos, I. Potrykus (Federal Institute of Technology, Zurich) y P. Beyer (Universidad de Freiburg, Alemania) ha conducido a la sobreproducción de enzimas implicadas en la síntesis isoprenoide y al aumento en la síntesis de beta-carotenos en el endospermo de arroz (Potrykus, I., 2001, *Golden rice and beyond. Plant Physiology* 125:1157-1161). El resultado fue la generación de variedades que producían granos de arroz dorados por los altos contenidos en caroteno. Aunque los resultados son de gran interés, la utilización real de las nuevas variedades se ha encontrado con un gran número de obstáculos desde su anuncio en 2000. Al margen de la baja aceptación por sectores más conservadores, uno de los principales obstáculos es lograr una distribución gratuita de las nuevas variedades y, especialmente, lograr un consumo más variado de otros alimentos vegetales en los países de destino con el objeto de mejorar la absorción de carotenos. Estos problemas indican que es primordial la contribución conjunta de investigadores, empresas (multacionales) y gobiernos a largo plazo para aprovechar adecuadamente los progresos de la investigación en plantas en problemas básicos para la humanidad. Aunque 2004 se ha denominado el «Año Internacional del Arroz», todavía no se ha comprendido que para más de la mitad de la población de nuestro planeta el arroz es sinónimo de vida (<http://www.asiarice.org>).

## PATENTES: CONCEPTOS E IMPORTANCIA

Adolfo Linares Rueda y Francisco Jiménez Montes  
Técnicos de la O.T.R.I. de la Universidad de Málaga

Las patentes de invención, o simplemente patentes, son títulos que confieren al propietario el derecho de explotar una creación en exclusiva a la vez que le protegen frente a terceros que traten de explotar la misma sin su consentimiento. Para ser patentable, una creación debe cumplir tres requisitos: novedad, inventiva y aplicabilidad industrial. La novedad implica que no existiera previamente. La inventiva implica que además de nueva

no puede ser obvia, sino que requiere de un esfuerzo intelectual y técnico. Por último, la creación referida debe ser práctica y explotable. Las patentes, aunque generalmente desconocidas o ignoradas en sí mismas por la mayoría de los miembros de la sociedad, están presentes en todos los aspectos de la vida cotidiana.

### ¿Por qué patentar?

Es primordial que los investigadores tengan presente

la importancia que puede tener para la institución y para ellos mismos, la adecuada protección de los resultados conforme estos se vayan obteniendo antes de proceder a hacerlos públicos, ya sea mediante un artículo científico o una comunicación en un congreso. Por un lado, la protección de los resultados facilita su transferencia al sector empresarial. Como consecuencia de dicha transferencia, la institución y los investigadores implicados podrán percibir una ganancia económica en función de su explotación comercial (en el caso de la Universidad de Málaga los profesores pueden disponer del 50% de los ingresos que se produzcan por ventas o licencias de explotación de patentes de la Universidad en las que aparezcan como inventores). Por otra parte, los investigadores pueden, por un pequeño esfuerzo adicional, añadir a la publicación de un artículo una patente de la misma materia, **siempre y cuando la solicitud de la patente sea previa a la publicación del artículo**, a añadir a su currículum. Conviene resaltar que el valor de las patentes y de los artículos científicos es muy similar en los baremos de contratación laboral de personal docente e investigador (0,5 - 3 frente a 0,5 - 4 puntos, respectivamente).

En relación a la necesidad de patentar toda creación o invención que sea susceptible de ser protegida de tal modo [Pascual Segura, *El Periódico de Catalunya*, 2/11/03], una patente confiere unos derechos a costa de satisfacer unas determinadas tasas. Sin embargo, dicha patente puede no ser necesaria, lo que en primera instancia supone un ahorro económico. El principal beneficio que proporciona la patente a su propietario es impedir que otros la exploten o se sirvan de ella —sin su consentimiento o sin el pertinente abono de *royalties*— y no el derecho a explotar su propia invención. De hecho, en caso de que fuera posible ejercer dicha explotación de forma secreta y confidencial, con garantías de no ser copiado, es recomendable no patentar, puesto que la patente, además de una inversión económica, implica hacer pública la invención. Sin embargo, dicha publicación constituye en sí misma uno de los valores de las patentes.

#### ¿De qué me vale una patente?

Además del posible beneficio económico que se pueda obtener de la explotación de las patentes, de la protección de los datos, de la publicidad adicional y del aumento del currículum, las patentes son fuente de información. A la mayoría de los investigadores les resulta inimaginable pensar que las patentes puedan aportar alguna información útil. Sin embargo, las patentes constituyen una importante fuente de información científica y técnica **equiparable a las publicaciones científicas**. Más aún, los documentos de las patentes son **notablemente más detallados** que los correspondientes a los artículos científicos, no sólo en lo que respecta a la propia descripción de la invención sino también en lo referente a los antecedentes de la misma —apartado equivalente a la «introducción»—. Además, las patentes dan una idea de cuáles son las líneas o tendencias de investigación más actuales o en expansión. La atención a esta fuente de información permite a los

investigadores orientar sus propias investigaciones, usando esta información como conocimiento básico: por un lado, cuidándose de no infringir patentes ya concedidas; por otro, usando las mismas como fuente directa de inspiración e incluso de modelo a imitar con ligeras modificaciones, para lo que es conveniente poseer ciertos conocimientos legales, e incluso judiciales, sobre patentes o contar con el asesoramiento de profesionales como son los agentes de la propiedad industrial [Pascual Segura, *Boletín SEBBM* nº 122, p. 3, 1998].

Lanzarse a patentar causa en los potenciales solicitantes de patentes cierta sensación de confusión y complejidad, llevándoles a cuestionarse si deben invertir tiempo y dinero en ello, sin saber que las Universidades están exentas de las tasas en el caso de patentes nacionales. A través de la Oficina Americana de Patentes y Marcas, USPTO, en el año 2003 la Universidad de California realizó más de 400 patentes e IBM realizó más de 3400 patentes. Por tanto, para las universidades y grandes empresas del sector farmacéutico o del sector de las tecnologías de la información y de las comunicaciones (ie. TICs) no cabe ninguna duda al respecto: los *royalties* y su derecho exclusivo de explotación compensan enormes inversiones de tiempo y dinero.

#### ¿Qué patentar?

Es importante saber qué creaciones son patentables o, lo que es más sencillo, cuáles no lo son. De este modo, y simplificando, **no se pueden proteger** mediante patente los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos, los métodos económico-comerciales, los programas de ordenador, las formas de presentar la información, las variedades vegetales y las razas animales, las invenciones contrarias al orden público o a las buenas costumbres, los procedimientos esencialmente biológicos de obtención de vegetales o de animales, así como el cuerpo humano ya sea en parte (secuencia parcial de un gen) o en su totalidad (incluyendo embriones), y distintos métodos o procedimientos relacionados (tratamiento quirúrgico o terapéutico, clonación, modificación genética). La importancia actual de los desarrollos informáticos y de las invenciones biotecnológicas en relación tanto a la obtención de plantas transgénicas como a la protección legal de genes humanos ha obligado a la elaboración de nuevas directivas que regulen estos aspectos, a pesar de lo cual persiste cierta controversia, sobre todo en lo referente al material genético humano.

Existen **distintos niveles de protección** de las patentes [Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM), <http://www.oepm.es>] dependiendo de que se tramiten por vía nacional, vía europea o vía PCT (*Patent Cooperation Treaty*). En el primer caso, las patentes sólo quedan protegidas a nivel nacional (aunque, como ya se comentó, deben suponer novedad a nivel mundial). En el segundo caso, se trata de un procedimiento que permite extender el ámbito de protección a países firmantes del Convenio Europeo de Patentes (28 países a 1 de julio de 2004). Por último, la vía PCT, o mal llamada «internacional», permite solicitar protección en todos los países firmantes

de dicho tratado internacional (118 países a 6 de marzo de 2003). Una patente cualquiera se puede proteger en España por cualquiera de estas tres vías.

#### ¿Y la situación real?

A escala europea, España ocupa un lugar muy discreto en lo referente al número de solicitudes de patentes europeas, aunque exhibe un crecimiento positivo (puestos 11.<sup>º</sup> y 4.<sup>º</sup>, respectivamente, en «la Europa de los 15», datos de 2001, Informe COTEC 2003). A escala nacional, los datos publicados por la OEPM referidos al año 2003 indican una tendencia ascendente, tanto en el número de patentes solicitadas como concedidas, así como en el porcentaje de solicitudes finalmente concedidas [OEPM, Avance Estadísticas de Propiedad Industrial, 2003]. Asimismo, los datos recogidos en la Memoria del III Plan Andaluz de Investigación [III PAI, 2002] indican tendencias positivas en el número de solicitudes de patentes. En este contexto, Andalucía se sitúa en cuarta posición en el número total de solicitudes de patentes, aunque desciende hasta el puesto doce cuando ese número es referido al número de habitantes. Estos datos son más o menos coincidentes con los publicados en el Índice EOI 2004.

Sin embargo, el número de solicitudes de patentes gestionadas por las Oficinas de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI) agrupadas en la Red OTRI de Universidades refleja que la contribución de las universidades en este sentido es, aunque positiva,

ciertamente baja [Red OTRI de Universidades, Informe de Actividades 2003]. Así, las Universidades españolas, a través de sus OTRI, han gestionado aproximadamente el 10 % de las solicitudes tramitadas en España por vía nacional en los últimos años, cuando son responsables de más del 30 % de la investigación que se realiza en el país [Fundación CYD, Informe sobre la Contribución de las Universidades Españolas al Desarrollo, 2004]. En el contexto de la Red OTRI de Universidades, el número de solicitudes tramitadas por las OTRI andaluzas corresponde a aproximadamente un 16 % del total en el período 1999 – 2003, ocupando la Universidad de Málaga el segundo puesto a nivel andaluz en dicho período.

Las patentes constituyen, pues, un indicador de la cantidad y de la calidad de los resultados de investigación, así como del volumen de transferencia de los mismos a las empresas. Tanto en el III PAI (2000 – 2003) como en los últimos Planes Nacionales de I + D + I (2000 – 2003 y 2004 – 2007) se contemplan acciones para impulsar y fortalecer la generación de patentes y su transferencia o aplicación. Es, por tanto, de gran importancia diseñar y aplicar estrategias que posibiliten un mayor desarrollo en este ámbito. En este sentido, la Universidad de Málaga ha presentado recientemente el premio de patentes «Inventum», cuya finalidad es promover la generación de patentes por parte de los investigadores y apoyar económicamente la extensión internacional de las mismas.

## LA EVOLUCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS PATÓGENOS. «¿APRENDIENDO A SER MALOS?»

Antonio de Vicente

Profesor Titular del Departamento de Microbiología. Universidad de Málaga

Cómo surge un microorganismo patógeno, cómo se hace patógeno o de dónde viene, son cuestiones a discutir aquí, porque parece lógico asumir que el hábitat fue antes que el microorganismo adaptado a él; así que si antes fue el huésped que el patógeno, ¿cómo se da el paso hacia hacerse patógeno? ¿Era patógeno de otro huésped y se adapta a un nuevo huésped?, o ¿era comensal sobre ese huésped y se hace patógeno?, hay múltiples ejemplos de ambas opciones, de virus que superan una determinada barrera específica de huésped, así como de cepas patógenas de especies habitualmente comensales, como las cepas patógenas de *Escherichia coli*. ¿Dónde estaba *E. coli* o su antecesor, antes de que existiera su hábitat natural, el tubo digestivo humano? ¿Cómo algunas cepas de *E. coli* se han hecho enteroinvasoras o uropatógenas? Intentaremos dar algo de luz a estas preguntas y, sobre todo, dejar abiertas a la reflexión y al conocimiento de nuevos datos otras. Una matización inicial: las enfermedades infecciosas, resultado

de la interacción de un microorganismo patógeno con el organismo huésped, evolucionan como resultado de varios elementos, la evolución del huésped y la del patógeno, la interacción entre ambos y una serie de factores que inciden y modulan dicha interacción; aunque en estas líneas trataremos de centrarnos en la evolución de un solo elemento, el microorganismo patógeno. Ya Darwin se interesó en la transmisión de las enfermedades infecciosas, como la escarlatina, pero enfocó esta cuestión desde el punto de vista de que las enfermedades infecciosas funcionan como un agente selectivo en la evolución del huésped, y no desde la evolución del propio microparásito. Como ilustraba Haldane «es más fácil para un ratón tener un conjunto de genes para resistir a *Salmonella typhimurium*, que para resistir a los gatos», aunque yo a veces no veo esto tan claro.

Un aspecto crucial en este tema es lo que llamamos «coevolución» huésped-parásito, es decir, la evolución

de ambos elementos de la interacción apoyada en los mecanismos derivados de la influencia mutua entre ambos. Relacionado con este aspecto, quizás habría que fijarse en ejemplos muy conocidos de simbiosis microbio-huésped, donde ambos elementos se han adaptado a la vida común y «ya no pueden vivir el uno sin el otro» tras un prolongado proceso de coevolución que ha llevado a que incluso comparten mecanismos bioquímicos y moléculas. Son casos espectaculares la microbiota del rumen o del tubo gastrointestinal de las termitas, o los nódulos fijadores de nitrógeno de *Rhizobium*-leguminosas que, no olvidemos, comienzan a formarse tras un proceso de infección, aunque ésta no desencadena un proceso de enfermedad en el huésped, sino todo lo contrario, formas de vida imposibles sin estas simbiosis. Pero estos temas de «buenos» necesitarían tratarlos aparte, y hoy vamos a hablar de «malos». Desde el punto de vista de la evolución del huésped y del patógeno en base a la interacción entre ambos, resultan muy elegantes y atractivos los trabajos del Prof. Ebert y cols. (Capaul y Ebert, 2003, *Evolution*, 57, 249-260; Decaestecker y cols., 2003, *Evolution*, 57, 784-792), que aportan luz a estos procesos de coevolución, en los que el parásito evoluciona en respuesta al huésped y el huésped en respuesta al patógeno, en un modelo que puede ser observado en directo, ya que realizan una serie de llamativos experimentos empleando diferentes clones de *Daphnia magna* (huésped) y de algunos protozoos y bacterias parásitos de la pulga de agua, que han puesto de manifiesto concluyentemente, entre otras cuestiones, que la interacción con los parásitos es una clara fuente de selección en las poblaciones del huésped, basándose en factores como la susceptibilidad del huésped o la infectividad y virulencia del parásito.

Bien, centrémonos ahora en la evolución de la virulencia del microorganismo patógeno y recordemos que, en términos microbiológicos, la patogenicidad es la capacidad que tiene un microorganismo para producir una enfermedad, mientras que el término virulencia se suele usar para hacer referencia al grado de daño/mortalidad provocado por el patógeno. La virulencia evoluciona en base a los mecanismos de variación genética y selección natural, pero se aceptaba de forma general que esta evolución del microorganismo patógeno viene dirigida fundamentalmente por la interacción con el huésped y la producción de enfermedad (Read, 1994, *Trends in Microbiology*, 2, 73-76). Clásicamente, se viene considerando que la transmisión del patógeno y su virulencia están asociados y esto, en cierto sentido, supone un lastre para la evolución del patógeno, pues inducir la muerte del huésped es costoso para el patógeno; así una baja tasa de reproducción del patógeno afectará poco a la longevidad del huésped (su hábitat), pero implica que se transmitirá poco, mientras que una alta tasa de reproducción (aumento de virulencia) incrementa su transmisión, pero sólo durante el tiempo que el huésped permanece vivo. Sin embargo, este modelo de evolución de la virulencia basado directamente en la interacción

con el huésped se considera cada vez menos general y como un mecanismo muy débil para la rápida selección de cambios significativos en la virulencia. Recientemente, se han propuesto otros modelos de selección de la virulencia en base a cambios del huésped o a la asociación de la virulencia con otras características de la bacteria (Levin y Bull, 1994, *Trends in Microbiology*, 2, 76-81; Ebert y Bull, 2003, *Trends in Microbiology*, 11, 15-20). Así, la selección directa de la virulencia constituye una alternativa que cada vez acumula más pruebas, en base a que la virulencia no suele ser una función única del patógeno, sino que implica muchas propiedades (diferentes factores de virulencia, especificidad por tejidos o genotipos del huésped, etc). Además, tenemos que considerar que la evolución de los patógenos no está, en la mayoría de los casos, basada en la inducción de daño o mortalidad en el huésped (virulencia), sino basada en la selección de otras propiedades más relacionadas con el *fitness* (expectativas de supervivencia) del patógeno, que a veces están directamente relacionadas con la virulencia, pero que en muchos casos esta relación es indirecta, a través de otras propiedades de la bacteria, como la resistencia a los antibióticos, la infectividad, la capacidad de evadir el sistema inmune, la capacidad de supervivencia fuera del huésped, etc.

Otra consideración importante es que la filogenia, en el caso de las bacterias, ya no es un árbol, el árbol universal de la vida está seriamente cuestionado, y es que este modelo filogenético de árbol resulta demasiado simple para entender el devenir evolutivo de los procariotas. Hay toda una extensa trama de conexiones transversales entre las múltiples «ramas» de bacterias y arqueas, generada sobre todo por la transferencia horizontal de genes, lo que produce un árbol «enmarañado». Es más, en este contexto de «árbol reformado», se cuestiona incluso la existencia de una sola raíz o ancestro común universal (Doolittle, 2000, *Investigación y Ciencia*, Abril, 26-32; Bapteste y cols., 2004, *Trends in Microbiology*, 12, 406-411). La teoría general de la evolución adaptativa en bacterias es cuantitativa y cualitativamente distinta a la de eucariotas con reproducción sexual. Así, en la variación genética en bacterias, las tasas de recombinación genética homóloga en el proceso reproductivo son muy bajas, mientras que juega un papel fundamental la transmisión horizontal de genes y elementos genéticos accesorios (plásmidos, transposones, profagos, etc), que permite a las bacterias adquirir y expresar genes de un amplio rango de especies diferentes (Levin y Bergstrom, 2000, *PNAS*, 97, 6981-6985). En lo que respecta a las bacterias patógenas hay múltiples datos que apoyan la idea de que el hacerse patógeno, es sólo cuestión de recibir un determinado elemento genético por transferencia horizontal. Por ejemplo el hecho de que bacterias patógenas de muy distintos tejidos y huéspedes, incluso de animales y de plantas, comparten genes y mecanismos de implicados en la patogenicidad, a pesar de la diversidad taxonómica en algunos casos (Encuentros en la Biología nº13, 1994),

o la existencia de cepas patógenas y no patógenas muy relacionadas, incluso de la misma especie y que se diferencian sólo en la presencia/ausencia de algunos genes directamente relacionados con la patogenicidad.

Un punto de vista fundamental en este tema es el que aporta el descubrimiento de las denominadas islas genómicas (GI), y, en el caso de que porten genes implicados en la virulencia, islas de patogenicidad (PAI). Las GI son elementos genéticos móviles, relativamente grandes ( $> 10$  kb) que se integran en el cromosoma o en plásmidos asociados a secuencias de tRNA. Se identifican, además, por presentar secuencias repetitivas flanqueantes, diferente contenido en G + C y de uso de codones; codifican diferentes funciones, como la resistencia a antibióticos, funciones relacionadas con *fitness*, o factores de virulencia, y entonces se denominan PAI, por asociarse con microorganismos patógenos y contribuir a introducir cambios rápidos en el potencial de virulencia. La asociación de genes relacionados con la patogenicidad a elementos móviles del genoma como plásmidos o PAI, hace que el papel de la transmisión horizontal —intercepas o interespecífica— de genes de virulencia sea un hecho bastante frecuente en la naturaleza, con el potencial evolutivo añadido que esto implica respecto a que la transmisión fuera exclusivamente vertical. Los avances genómicos están poniendo de manifiesto cómo ciertas incorporaciones de fragmentos relativamente pequeños al genoma implican cambios importantes en las formas de vida bacteriana y en las interacciones bacteria-huésped (símbiosis, comensalismo, patogenicidad), y son muchos los datos que apoyan la importancia de la transmisión horizontal en la evolución de los microorganismos patógenos.

A modo de ejemplo, la información obtenida desde la secuenciación del genoma de distintas cepas de *E. coli* y otras enterobacterias con diferentes hábitat y tipos de interacción bacteria-huésped, ha permitido obtener mucha información sobre ¿en qué se diferencian? y ¿qué tienen en común? Así, las enterobacterias comparten una buena parte de su genoma, pero su adaptación-relación con muy diferentes ambientes y huéspedes es muy diversa: comensales en intestinales tubo digestivo de humanos y otros mamíferos (*E. coli*, *Enterobacter cloacae*), simbiontes con poiquilotermos e invertebrados (*Buchnera*, *Blochmania*, *Photorhabdus*), microbiota de la rizosfera (*Klebsiella pneumoniae*), patógenos de humanos y mamíferos mediante infecciones intestinales (*Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica*) o extraintestinales (*Yersinia pestis*, *E. coli* uropatogénicos) o patógenos de plantas (*Erwinia carotovora*). El análisis del genoma de la cepa 536 de *E. coli*, uropatogénica, pone de manifiesto la presencia de varias PAI, entre ellas la PAI IV, que incluye una serie de factores de virulencia, como sideróforos, hemolisina, fimbrias y resistencia al suero. Mientras que en el genoma de la cepa K-12 de *E. coli*, comensal en el intestino y habitual en el laboratorio, no se ha detectado ninguna PAI

(Dobrindt y cols., 2002, *J. Bacteriology*, 70, 6365-6372). Pues bien, en la cepa Nissle 1917 de *E. coli*, comensal y no patógena, pero buena colonizadora y empleada como probiótico en medicina, se han descrito cuatro GI, que contienen muchas propiedades relacionadas con el *fitness* y una de ellas, la GI IV, es prácticamente idéntica a la PAI de *E. coli* 536 y, por tanto, contiene genes relacionados con la virulencia y colonización (sideróforos, fimbrias, etc) (Grozdanov y cols., 2004, *J. Bacteriology*, 186, 5432-5441). Asimismo, empleando un *Patho-Array* basado en 456 ORF, de distintas PAI, se ha localizado la presencia de la PAI IV en diferentes cepas patógenas de *E. coli*, *Yersinia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, y... «no patógenas comensales» de *E. coli*, *Klebsiella*, *Photorabdus* (Dobrindt y cols., 2003, *J. Bacteriology*, 185, 1831-1840), ¿por qué éstas no se comportan como patógenas? Posiblemente les faltan algunos elementos más —¿otras PAI?— pero, de cualquier forma, al menos están contribuyendo al mantenimiento en las poblaciones bacterianas de estas PAI y a su difusión a las cepas de otros hábitats y huéspedes (Dobrindt y cols., 2004, *Nature Rev. Microbiology*, 2, 414-424). Estos datos nos deben llevar a ser muy cautos, por ejemplo, con el empleo de microorganismos probióticos, en general comensales no patógenos y buenos colonizadores, pero que pueden recibir o transferir elementos genéticos indispensables para la patogenicidad y «hacerse patógenos» o «hacer a otros». Cuidado, que por lo que parece «hacerse malo» no es tan difícil, «si ya tienen la pistola, sólo tienen que recibir las balas», o viceversa. A veces, podría pensarse que sería más seguro usar, por ejemplo como probiótico, un OMG cuyo genoma y sus potencialidades se conocen íntegramente, a un aislado natural del que sabemos poco o nada ¿o no?

Por si fuera poco, la «promiscuidad genética» bacteriana aumenta el potencial evolutivo de los microorganismos patógenos mediante la transferencia horizontal de genes. Este potencial evolutivo se está viendo favorecido y acelerado fuertemente en los últimos años por la actividad humana, ilustraremos este aspecto con las cuestiones de gran importancia para la evolución de los microorganismos patógenos y, por ende, de las enfermedades infecciosas.

El uso indiscriminado y excesivo de los antibióticos en la clínica humana y veterinaria, y en otras actividades como la agricultura o la ganadería, es un factor selectivo muy potente, no sólo para seleccionar bacterias resistentes a los antibióticos, sino también en la selección de elementos genéticos que además contienen genes relacionados con la virulencia (Encuentros en la Biología, nº 87, 2003). No olvidemos que, con frecuencia, los genes de resistencia a antibióticos están asociados a plásmidos, GI y otros elementos genéticos móviles, transferibles horizontalmente, y a cuya selección contribuyen. Y que, asimismo, a estos elementos se asocian también factores de virulencia, por lo que también pueden contribuir indirectamente a la selección de la virulencia.

El mal uso de los antibióticos, una vez más, demuestra la gran ignorancia de la humanidad en relación con lo que nos enseña la historia natural.

Un segundo aspecto favorecedor del intercambio genético entre microorganismos asociado a la actividad humana, sería el trasiego de «microbios sin fronteras»; los movimientos poblacionales y las actividades comerciales y turísticas, favorecen en la actualidad un continuo trasiego de personas y mercancías, que facilita la diseminación de microorganismos, incluidos los patógenos y sus vectores, por todo el planeta.

A modo de resumen, hacer referencia a un sugerente artículo del Dr. Baquero (Baquero, 2004, *Nature Rev. Microbiology*, 2, 510-518), donde propone que, para entender la evolución de las bacterias patógenas en cuanto a la adquisición de genes de virulencia o de resistencia, debemos considerar este proceso como el resultado de la incorporación de nuevas «piezas» mediante procesos de «ingeniería evolutiva», es decir, mediante la generación de elementos genéticos nuevos, que se someten a los procesos adaptativos al instante. Estos elementos son el resultado de la combinación de tres tipos de piezas: operativas (genes resistencia o virulencia), translocativas

(secuencias inserción, recombinasas, etc) y dispersivas (plásmidos, GI, etc). Esta ganancia de piezas adicionales y los procesos selectivos aumentan las posibles interacciones futuras y, por tanto, llevan hacia un cada vez mayor rango de posibilidades adaptativas de los nuevos patrones generados, en lo que se ha denominado «capitalismo genético». Terminaré con dos frases para la reflexión de la conferencia de clausura del Prof. J. Davies en un simposio: «Los microbios siempre tienen la última palabra» (L. Pasteur), y «No siempre son las especies más fuertes, ni las más inteligentes, las que sobreviven, sino aquellas que mejor responden a los cambios» (C. Darwin). Por tanto, en la lucha contra las enfermedades infecciosas, como en otras tantas cosas, aprendamos de la historia natural, seamos menos pretenciosos y tratemos de adaptarnos mejor a los cambios, en lugar de creernos los matones del barrio y que acabaremos con los microorganismos patógenos porque somos fuertes y listos, e intentemos buscar un equilibrio para seguir aquí: las bacterias ya llevan aquí demasiado tiempo como para que unos listillos recién llegados las eliminen. Sí, la viruela humana se ha erradicado, pero, ¿y los brotes que se están dando de la viruela del mono en humanos ...?

## BIOLOGÍA SINTÉTICA: UN NUEVO DESAFÍO

Enrique Viguera Mínguez

Profesor Titular de Genética. Área de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga.

Gran parte de los avances científicos van siempre ligados al desarrollo de una nueva técnica o metodología. Así, la técnica de terminación prematura de la síntesis enzimática del DNA mediante el uso de análogos de nucleótidos —método de Sanger— posibilitó la secuenciación del DNA y, consecuentemente, la lectura del mensaje genético. La purificación de DNA-polimerasas de organismos termófilos y su utilización en la amplificación de ácidos nucleicos (PCR) ha supuesto, además de una de las patentes más lucrativas de la historia de la Biotecnología, una técnica imprescindible en toda investigación biomédica. Por otro lado, el descubrimiento de los sistemas de restricción-modificación del DNA en las bacterias y posteriormente la purificación de las enzimas de restricción bacterianas, junto con otra serie de herramientas moleculares, permitieron editar dicho mensaje, es decir, introducir nuevas palabras, corregir las ya existentes o cambiar el sentido de la frase: había nacido la Ingeniería Genética. Cabe destacar entre sus primeros logros la producción de la insulina o la hormona de crecimiento humanas a partir de cepas de la bacteria *Escherichia coli* recombinante, sistemas que sustituirían a las fuentes alternativas que suponían su extracción a partir de cadáveres o la utilización de proteínas homólogas de otras especies animales.

Las contribuciones de la Ingeniería Genética han

sido enormes: en el campo de la Biología Molecular ha permitido profundizar en los mecanismos moleculares de diferentes procesos biológicos, posibilitando la identificación y caracterización de genes. En el campo de la Biología Celular, el desarrollo de la Ingeniería Genética, junto con procesos de transferencia de DNA, permitió la asignación de función de genes individuales y su localización celular. De esta forma se identificaron, por ejemplo, los primeros oncogenes tras la transferencia de genotecas (colecciones de genes) humanas a células de ratón en cultivo. Podemos concluir que el fruto alcanzado por la genómica hoy día se debe en gran parte al desarrollo de una nueva estrategia de secuenciación consistente en la fragmentación al azar de una genoteca, técnica conocida como shotgun que, junto con el empleo de fluorocromos —nucleótidos marcados con una molécula fluorescente—, ha permitido afrontar la secuenciación de genomas complejos, como el humano. Los retos que se plantean actualmente en este terreno incluyen el análisis de la información genética de organismos a partir de una muestra ambiental —metagenómica— con el objetivo de encontrar genes desconocidos o descubrir nuevas funciones enzimáticas.

El continuo avance de la Ingeniería Genética ha supuesto la emergencia de un nuevo campo: el de la Biología Sintética. En el I Congreso Internacional que sobre

esta disciplina organizaba el Instituto de Tecnología de Massachusetts, en Junio del pasado año, se presentaban los trabajos relacionados de la última década así como las perspectivas futuras de la Biología Sintética: el diseño y fabricación de componentes y sistemas biológicos que no existen hoy día en la naturaleza, así como el rediseño de los sistemas biológicos ya existentes.

Los beneficios de la Biología Sintética para la humanidad son enormes, pero también los riesgos: en 2002, tras tres años de intenso trabajo, el grupo de E. Wimmer en Nueva York publicaba la síntesis artificial del virus de la polio basándose en datos públicos presentes en las bases de datos [Cello J. et al., *Science* 297: 1016-1018 (2002)]. A finales de 2003, el ex-director de Celera, Craig Venter, sintetizaba un virus bacteriófago a partir de oligonucleótidos sintéticos en tan sólo dos semanas [Smith H. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 15440-15445 (2003)]. De forma similar, se ha conseguido recrear artificialmente el virus de la mal llamada gripe española de 1918 a partir de sus componentes básicos [(Kosaba D. et al., *Nature*. 431: 703-707 (2004)]. Si bien dichos experimentos fueron desarrollados bajo la supervisión de comités de Bioética y bajo las mayores medidas de seguridad, la polémica está servida.

Quizá uno de los campos más beneficiados del desarrollo de estas técnicas sea el de la Biomedicina. Así, de forma similar a la desarrollada para la síntesis de la insulina, se podrían obtener microorganismos capaces de fabricar complejos fármacos cuya fabricación actual se basa en fuentes naturales muy limitadas o costosos procesos de síntesis química. Un primer ejemplo lo encontramos en el trabajo que desarrolla el equipo de J. Keasling en California que trata de reconstituir, en la bacteria *Escherichia coli*, el circuito genético encargado de la síntesis del precursor de la artemisina, un fármaco contra la malaria [Martin V. et al., *Nature Biotechnol.* 21: 796-802 (2003)]. Esto implica la importación de 10 genes de otros organismos, entre ellos la levadura de panadería, y la modulación de sus niveles de expresión en *E. coli* de tal forma que se pueda producir dicho fármaco eficientemente y a un coste asequible para los países del tercer mundo.

Las aplicaciones medioambientales también salen beneficiadas de estos estudios. En el campo de la bioremediación se está trabajando en el uso de *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* para la degradación de los derivados del petróleo, así como para la precipitación de metales pesados y compuestos radiactivos en sus paredes celulares.

En este sentido cabe destacar el nuevo reto del controvertido Craig Venter, que dirige junto con el premio Nobel Hamilton Smith en el Instituto para Alternativas de Energía Biológica, varios proyectos que pretenden construir un microorganismo artificial con nuevas capacidades que permitan, por ejemplo, la degradación de emisiones de gases contaminantes y reducir la concentración de dióxido de carbono de la atmósfera —reduciendo así el efecto invernadero— o que las bacterias generen hidrógeno en cantidades suficientes como para suponer una fuente de energía alternativa.

Para lograr este objetivo es necesario un requisito previo: identificar la configuración mínima de genes necesarios para sustentar la vida que permitiera a dicha célula artificial replicarse de manera autónoma. Son varias las aproximaciones experimentales seguidas para obtener este «genoma mínimo» teórico. Por un lado, la identificación de genes esenciales por mutagénesis con transposones, por otro lado el análisis bioinformático de genes compartidos entre taxones diferentes. Una tercera alternativa consiste en el estudio de sistemas biológicos que, de forma natural, han experimentado una reducción de su material genético. Esta es la aproximación realizada por varios grupos de investigación españoles (Centro de Astrobiología, Centro Nacional de Biotecnología, Universidad Complutense y Universidad de Valencia) y que consistió en la secuenciación del genoma de la bacteria endosimbionte *Buchnera aphidicola* [Van Ham et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 100: 581-6. (2003)]. Directamente emparentada con *E. coli*, *Buchnera* ha sufrido una evolución por reducción de su material genético hasta llegar a un número, pudiera ser el mínimo, casi ocho veces inferior al de *E. coli*. La secuenciación completa de *Buchnera*, aparte de suponer un reto tecnológico importante dado que se trata de organismo no cultivable en medios de cultivo convencionales, nos ha permitido identificar sus genes y obtener resultados interesantes para la identificación del tipo de genes que deben utilizarse para construir una célula en laboratorio con genoma mínimo.

El tiempo nos dirá si Craig Venter tendrá éxito en su ambiciosa idea de crear un microorganismo sintético de una complejidad comparable a *Buchnera*, pero lo cierto es que sus proyectos de secuenciación del genoma humano o la síntesis de un virus en un tiempo récord habían sido duramente criticados como inviables por la comunidad científica. Estaremos pendientes de los retos que nos deparará la Biología Sintética en los próximos años.

## LA DEBILIDAD DE UN CONCEPTO: LA COMPLEJIDAD DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS.

F Xavier Niell Castanera

Catedrático del Departamento de Ecología y Geología. Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga

*La ciencia debe buscar explicaciones más simples de los fenómenos más complejos. (J. Witthead)*

### Lo confuso de un término

Complejidad es un término que puede significar muchas cosas; esto se dice ya en libros no tan recientes (R. Lewin: «Complejidad», Metatemas 41. Tusquets, 1992). Por este motivo, dice D. McShea (*Biology and Philosophy* 6:303-324, 1991) que complejidad es un término «escurridizo». Entre los biólogos, la complejidad de los sistemas que estudiamos y su continuo incremento es un sentimiento compartido; pero, ¿sabemos de qué hablamos?

### Sobre lo que se sabe y lo que queda por saber

La ruptura del conocimiento científico se realizó cuando hubo una teoría de referencia: el mecanicismo newtoniano, tan bien defendido por el caballero Pierre Simón de Laplace frente a sus colegas descartianos, daba la sensación de que ya nunca había que conocer nada más porque todo estaba estudiado: «(A) una inteligencia que conociera todas las fuerzas de la naturaleza así como la situación respectiva de los seres que la componen (...) nada le resultaría incierto y tanto el futuro como el pasado estarían en sus ojos» (citado en Fernández-Rañada: «Orden y Caos»; Libros de Investigación y Ciencia, 1990). Esta opinión la expresó en un libro sobre mecanicismo radical titulado curiosamente «Ensayo filosófico sobre las probabilidades». El mecanicismo mantuvo parte de su vigencia pero la conciencia sobre la existencia de las probabilidades llevó a contemplar y describir de distinta manera el mundo material. Tanto es así que desde principios del siglo pasado, la cita de Maxwell «la lógica del mundo está en el cálculo de probabilidades» tiene absoluta vigencia.

El sistema de pensamiento exclusivamente mecanicista hizo agua al menos por tres partes: i) en los sistemas que se rigen por leyes no newtonianas, de cuyo conocimiento surgió la mecánica cuántica; ii) en los sistemas complejos con muchas variables elementales, cuyo comportamiento global no se puede describir por el comportamiento de sus partes; y iii) en los sistemas deterministas pero con comportamiento impredecible (sistemas caóticos), aunque tengan pocas variables elementales y pocos grados de libertad.

### Los elementos de la complejidad

A mi juicio, el concepto de complejidad se invoca con cierta inconsciencia. De inmediato, la complejidad se suele asociar siempre con el número de elementos que componen los sistemas y se puede caer en la tentación de suponer que, con esta interpretación, el concepto ya tiene todo su contenido. Sin embargo, esta percepción

es claramente insuficiente para definir lo complejo que es un sistema. Un elemento de la complejidad que hay que tener en cuenta es la *compactación*. Así, hay sistemas con muy pocos elementos, como los lenguajes binarios o la ordenación de las bases nitrogenadas en los ácidos nucleicos, que son capaces de expresarse en una gama amplia de soluciones. Otros sistemas constan de más elementos; por ejemplo, las proteínas se sintetizan como combinación de unos veinte aminoácidos. Como curiosidad, ese sistema tiene aproximadamente los mismos elementos que los alfabetos a los que estamos acostumbrados, sistemas que se resuelven en muchas palabras, que constituyen a su vez los idiomas, sistemas potencialmente muy ricos en elementos que ni mucho menos se usan en el lenguaje cotidiano. Por último, están los sistemas constituidos por un elevado número de componentes, como es el caso de los sistemas naturales, en los que pueden participar muchas especies. Dichas especies constituyen eso que ahora se llama *biodiversidad* y, por muchas vueltas que se le dé al término, es lo mismo que la «riqueza faunística o florística» o, en su caso, la «riqueza génica» de los premodernos. Los sistemas que he mencionado lo han sido en orden decreciente de *compactación*: los sistemas binarios con dos signos solamente expresan mucho, las secuencias nucleotídicas y aminoacídicas son sistemas de compactación intermedia, y los ecosistemas con muchos elementos expresan poco.

Un segundo elemento de la complejidad es la *conexión* («conectancia») entre los constituyentes elementales: pocas veces se piensa que la riqueza en elementos de un sistema no se manifiesta en todas las combinaciones posibles y que las que se dan tienen distinta probabilidad de ocurrir. Hay combinaciones de bases que en los ácidos nucleicos son más frecuentes que otras, del mismo modo que hay letras que se combinan más con otras letras y existen combinaciones que en determinadas lenguas son muy improbables porque no tienen significado; así, las combinaciones «sh» o el comienzo de palabras en «s» líquida son muy frecuentes en inglés pero desconocidas en castellano. En definitiva, entre los elementos hay un efecto de conexión que contribuye a un incremento de información del sistema, pero hay combinaciones cuyas consecuencias no existen o se abortan y no «codifican».

Hemos considerado hasta el momento dos componentes de la complejidad. Queda un tercero: descartadas las conexiones inútiles o imposibles y considerando las que prosperan, ¿cuál es su *intensidad* y como influye ésta en la complejidad? Aunque la intensidad

de las conexiones es un aspecto que influye más en la *persistencia* del sistema que en su complejidad, la importancia que tiene es que el incremento de complejidad sólo se logra si los elementos del sistema persisten durante el tiempo suficiente, sea éste poco o mucho.

### Complejidad y estabilidad

En los años 60 del pasado siglo los biólogos (y los ecólogos en especial) nos sentíamos fascinados por la información contenida en los sistemas naturales. Los términos del título de esta contribución se consideraban como vagamente sinónimos y se hablaba de «grados de madurez de los ecosistemas». Con el tiempo, algunos mitos «elamistas» de tipo emergentista se han falsado. No tienen carácter universal y, por suerte, han ido desapareciendo o han perdido fuerza como paradigmas. La falsación más clara de las propiedades expresadas por la *diversidad* (utilizado el término en sentido estricto y no como sinónimo de biodiversidad), para desengaño de muchos neomecanicistas, es que en los ecosistemas que eran estables —que persistían— no podía haber demasiados componentes; si los había, éstos no podían interconectarse todos; y si había muchos componentes que estaban interconectados, las conexiones no tenían que ser demasiado fuertes para que el sistema persistiera: los sistemas con conexiones fuertes entraban en comportamientos caóticos y normalmente terminaban por desaparecer. En la década de los 70, hubo un cierto hartazgo de holismo y el concepto de complejidad sufrió algunos varapalos geniales; particularmente, Caswell (*Ecol Monog* 46: 327-54, 1976) demostró que la diversidad de las comunidades biológicas se mantenía *a pesar de*, más que a causa de, las interacciones entre especies.

### Los límites de la complejidad: un ejemplo

Aludiré a las enormes posibilidades que en términos de complejidad ofrecen a priori las comunidades naturales y lo poco diversas y complejas que resultan ser después de la presión de selección.

Por recordar mis primeros pinitos en el tema, voy a poner un ejemplo que me sirvió para polemizar en algún momento: en la flora de la Ría de Vigo, o en cualquier flora de las costas atlánticas de Europa, el número de especies de algas (la riqueza de elementos) ronda la cifra de 600; por lo tanto, el sistema de la vegetación litoral se construye a partir de un sistema muy poco compacto. En un ambiente determinado sin grandes fluctuaciones, durante un año sólo se recolectan unos 80 taxones, de los cuales, en una recolección realizada por un buen taxónomo con frecuencia mensual, se recogen entre 15 y 25, y sólo están presentes durante todo el año media docena: la selección regula la expresión de la complejidad.

Los sistemas naturales están constituidos por tríos, cuartetos o quintetos de especies que se agrupan y mantienen una relación algo intensa, y no por grupos más numerosos. Estos conjuntos podrían ser considerados a priori «simples» y las relaciones entre ellos son débiles. De esta aposición de simplicidades, surge una aparente complejidad superficial como dicen Langton y Gell-Mann

(Lewin, 1992, op.cit.). Póngase atención en el término «*aposición*», que se introduce adrede y que no quiere significar, en modo alguno, ni adición ni interacción.

### Índices de diversidad y complejidad

El entusiasmo que levantaron los índices de diversidad como medida de las propiedades emergentes después de contribuciones tan decisivas como las de Shannon y Weaver (*The Mathematical Theory of Communication*, U.Illinois Press, 1949) o la de Margalef (*Publ. Ins. Biol. Apl.* 9: 5-27, 1951) no estaba justificado. La razón es simple: se basan en el modelo bolzmaniano que relaciona la entropía con la cantidad de «complexiones» (microestados) de un sistema. El modelo bolzmaniano se construye con bolas sin valor específico; da igual una bola que otra cualquiera y eso hace que todas las combinaciones sean posibles. Se trata de un sistema termodinámicamente adecuado, pero el modelo no optimiza lo que ocurre en los sistemas biológicos, donde no da igual la posición de los elementos —por ejemplo, de las bases en los ácidos nucleicos o de los aminoácidos en las proteínas—, donde existen combinaciones sin sentido —sin expresión—, combinaciones diferentes que desarrollan el mismo cometido o función, sin olvidar que existen combinaciones de elementos idénticas que desempeñan funciones distintas. Esta suerte de limitaciones tan «lingüísticas» son un elemento más de complejidad.

### ¿Qué esperamos ahora?

Curiosamente hay una serie de temas que han irrumpido en Biología y que se han ido frenando como si nadaran en un medio viscoso: antes, la teoría de las catástrofes y la termodinámica fuera del equilibrio, y ahora le está tocando el turno a la comprensión de la estructura, función y comportamiento de los sistemas complejos. En realidad, los modelos que se estudian son las pequeñas estructuras simples que componen parte de los prolíficos sistemas naturales. Se encuentra que la simulación del comportamiento de estos sistemas da resultados parecidos al que tienen los sistemas caóticos en general, quizás porque los algoritmos más usados son ecuaciones diferenciales en que las variables están en los dos miembros de las igualdades, como en los algoritmos que modelizan sistemas caóticos. Pero... ¿son en realidad sistemas caóticos? Hay una famosa figura en los textos de ecología que reproduce el comportamiento de diversas poblaciones en 24 sistemas naturales y cuatro mesocosmos de laboratorio (Hassell et al. *J Anim. Ecol.* 45: 135-164, 1976); en ella, se relacionan parámetros demográficos que permiten concluir que las oscilaciones se amortiguan rápidamente y el sistema se equilibra de modo monotónico en 23 de estos sistemas, oscila amortiguadamente antes de llegar al equilibrio en tres y se cumplen ciclos oscilatorios alrededor de un atractor simple en uno de ellos. Sólo en un caso, sólo en uno, el sistema funciona con un comportamiento caótico. La conclusión es que parece poco probable que los sistemas caóticos sean frecuentes y, sobre todo, persistentes en la naturaleza.

## TENDENCIAS DE LOS ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

M. Gonzalo Claros

*Editor jefe de «Encuentros en la Biología» y Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga*

Algunos pensarán que este número especial de Encuentros en la Biología está motivado simplemente porque hemos cumplido 100 números y, de alguna manera, habría que celebrarlo. Esto es parcialmente cierto, ya que los que procuramos que «esta nuestra» revista salga puntualmente cada mes durante el curso académico queríamos que sirviera para algo más. Poreso, nos pareció oportuno que un número 100, que además coincide prácticamente con el cambio del milenio y con el cambio de siglo, en consonancia con lo que hacen otras prestigiosas revistas, debía servir para ofrecer un panorama sobre las **tendencias de la Biología** en nuestros días. Tengamos bien presente que a lo largo del siglo XX hemos sido protagonistas en primera persona de los avances de la Biología, tanto en conocimientos fundamentales como aplicados, hemos asistido a los debates éticos sobre la investigación con las células madre o la comercialización de los transgénicos, así como las consecuencias económicas y medioambientales que conllevan, y también hemos comprobado cómo el interés político por la investigación ha cambiado—prefiero no decir ni a mejor ni a peor y que cada uno saque su propia opinión—. Debemos ser conscientes de que los científicos, poco a poco, estamos más presentes en la sociedad —aunque menos de lo que sería necesario y mucho menos de la que nos gustaría—. Queda claro que se trata de un buen momento para recoger, en la medida de nuestras posibilidades, tanto los obstáculos que la Biología todavía no ha salvado (la falta de comunicación con la sociedad, un sistema educativo inadecuado a las nuevas tecnologías, la mala imagen de los organismos modificados genéticamente, los problemas con las células madre, la capacidad de los patógenos para sortear los tratamientos, el aparente menosprecio por las patentes, la complejidad de la complejidad, etcétera), así como las nuevas perspectivas que se van abriendo a medida que la Biología avanza (las nuevas «-ómicas», las patentes como fuente de información y explotación, la aparición de nuevas disciplinas como la Biología Sintética y Biología Vegetal, los cambios en los estudios medioambientales, la evolución de la evolución, etcétera). Esperamos haberlo conseguido.

Pero esto no es todo. La llegada del número 100 también ha coincidido prácticamente con un cambio en la dirección de la revista. Este cambio no ha llegado solo, sino que ha venido de la mano de una actualización

de la versión digital de la revista, ya que contamos con un nuevo portal (<http://www.encuentros.uma.es>) donde aquellos que no puedan acceder a la versión impresa, o a los que les guste más navegar por la red y leer nuestra revista por internet, puedan consultar la revista libremente. Este otro cúmulo de cambios nos ha hecho pensar que este número 100 especial también debe hacerse eco de todos estos cambios y servir de catalizador para una nueva etapa de Encuentros en la Biología. Si se entendiese que la **tendencia de Encuentros en la Biología** es que todo el que lea la revista comprenda que no es un foro cerrado sino que es una publicación abierta a cualquier tipo de colaboración sobre algún tema relacionado con la Biología escrito en español, con vocación de divulgación y en un lenguaje comprensible incluso por los estudiantes de Biología, habremos cumplido nuestro objetivo. En los últimos números hemos visto cómo empiezan a ser frecuentes las colaboraciones de autores de fuera de la Universidad de Málaga e incluso de fuera de España. Queremos que esta línea se mantenga y, para ello, os invitamos a todos a enviar vuestros trabajos; ese es el motivo por el que, desde hace poco, se incluyen las «Instrucciones para los autores» en la segunda página de la revista. Por otro lado, nos gustaría que la revista, puesto que es gratuita, llegue lo más lejos posible; el portal de Encuentros en la Biología siempre estará abierto, pero además hemos solicitado que la revista se incluya en el buscador Google Scholar (<http://scholar.google.com>) y esperemos que no sea el único sitio donde podamos entrar.

Finalmente, sólo me queda agradecer a todos los que han hecho posible la aparición de 100 números de Encuentros en la Biología porque me han dejado una tarea difícil de mejorar (¿Próximo aniversario los 200 números? ¿Los 25 años?), y también agradecer de antemano a todos los que contribuyan a que Encuentros en la Biología siga publicándose y distribuyéndose de aquí en adelante. Espero que hayáis disfrutado con la lectura de este número especial que, como ha calificado Salvador Guirado en el artículo de presentación, es **extraordinario**. Y es extraordinario en el sentido de la 4.<sup>a</sup> definición del Diccionario de la Real Academia de la Lengua (*Número de un periódico que se publica por algún motivo extraordinario*) y, sobre todo, de la 1.<sup>a</sup> (*Fuera del orden o regla natural o común*). Ojalá podamos decir que, a partir del número 101, todos son «extraordinarios».

EL INGENIOSO  
HIDALGO DON QUI-  
XOTE DE LA MANCHA,  
*Compuesto por Miguel de Cervantes  
Saavedra.*

DIRIGIDO AL DVQVE DE BEIAR,  
Marques de Gibraleon, Conde de Benalcazar, y Baña-  
res, Vizconde de la Puebla de Alcozer, Señor de  
las villas de Capilla, Curiel, y  
Burguillos.

Año, 1605.



CON PRIVILEGIO,  
EN MADRID, Por Juan de la Cuesta.

Vendese en casa de Francisco de Robles, librero del Rey año sedor,