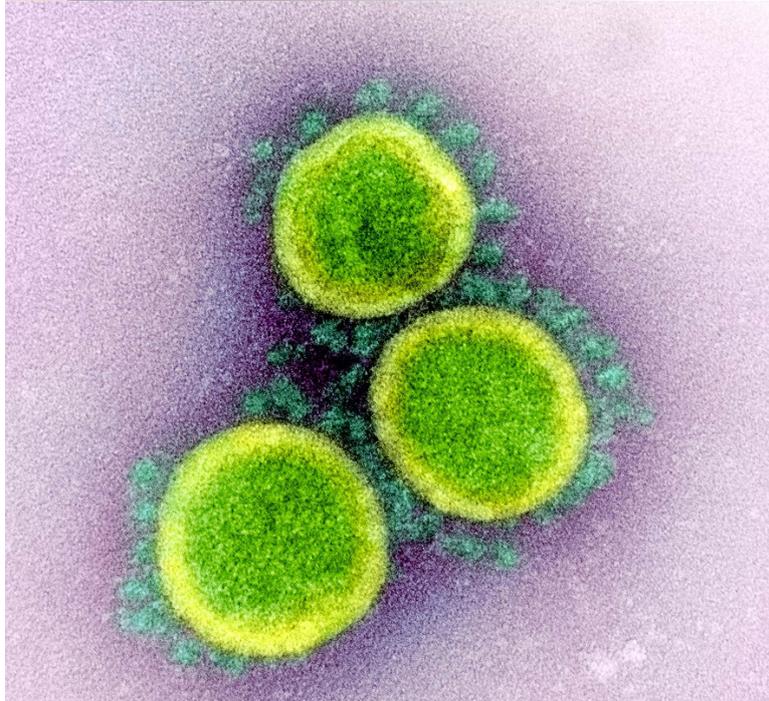


Encuentros en la **b**iología



Orígenes y evolución de la
vida

Microbiota intestinal y
sistema nervioso

El origen de los virus

Vol XIII | No 173
PRIMAVERA | 2020

ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

Revista de divulgación científica

Indexada en *Dialnet*

Entidad editora:

Universidad de Málaga. EDITADA CON LA COLABORACIÓN DE LA UNIDAD DE IGUALDAD DE GÉNERO DE LA UMA, DEL INSTITUTO DE HORTOFRUTICULTURA SUBTROPICAL Y MEDITERRÁNEA "LA MAYORA" (IHSM-UMA-CSIC) Y EL DECANATO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

Depósito legal: MA-1.133/94

ISSN (versión electrónica): 2254-0296

ISSN (versión impresa): 1134-8496

Periodicidad:

4 NÚMEROS ORDINARIOS (TRIMESTRALES) Y AL MENOS
1 NÚMERO EXTRAORDINARIO MONOGRÁFICO AL AÑO

Correspondencia a:

JUAN ANTONIO PÉREZ CLAROS
DEPARTAMENTO DE ECOLOGÍA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
29071 - MÁLAGA
JOHNNY@UMA.ES

EQUIPO EDITORIAL

COMITÉ EDITORIAL EJECUTIVO

- Juan A. Pérez Claros
johnny@uma.es
Paleontología
Director.
- Ramón Muñoz-Chápuli
chapuli@uma.es
Biología del desarrollo y
cardiovascular
*Director adjunto:
Coordinación de la
edición electrónica, foros
de la ciencia*
- Elena Rojano Rivera
elenarojano@uma.es
Bioinformática y
biología de sistemas.
*Directora adjunta:
Maquetación*

COMITÉ EDITORIAL ASOCIADO

- Ana Grande Pérez
agrande@uma.es
Genética-virología,
Patogénesis virales.
Jóvenes científicos
- Antonio Diéguez
dieguez@uma.es

Filosofía de la ciencia

A debate, reseñaciones

- Beatriz Martínez Poveda
bmpoveda@uma.es
Biología molecular del
cáncer y enfermedades
cardiovasculares
- Enrique Viguera
eviguera@uma.es
Genética y genómica
Eventos especiales
- Francisco José Villena
francis.villena@icloud.com
Jóvenes científicos
- José M^a Pérez Pomares
jmperezp@uma.es
Biología del desarrollo y
cardiovascular
Entrevistas
- M. Gonzalo Claros
claros@uma.es
Bioquímica, biología
molecular y
bioinformática.
*Escribir bien no cuesta
trabajo*
- Miguel Á. Medina
Torres
medina@uma.es

Biología molecular y de
sistemas, biofísica y
bioquímica
Monitor

- Belén Delgado Martín
belendm@uma.es
Bioquímica y Biología
Molecular. *Maquetación*
- Jesús Olivero
jesusolivero@uma.es
Zoogeografía y
biodiversidad animal
- Juan Antonio Guadix
Domínguez
jaguadix@uma.es
Desarrollo embrionario,
diferenciación celular y
biología de células
madre
- Juan Carlos Codina
jccodina@uma.es
Microbiología,
educación secundaria
- Luis Rodríguez Caso
caso@eelm.csic.es
Técnicas de laboratorio
- María Rosa López
Ramírez
mrlopez@uma.es
Química física,

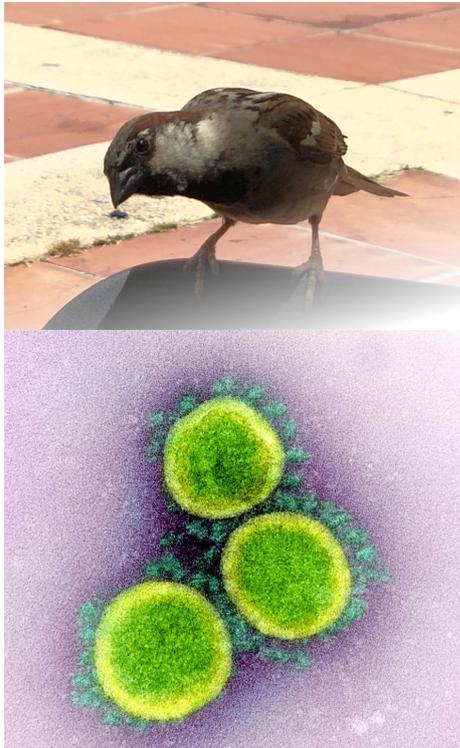
astronomía

- Rafael Antonio Cañas
Pendón
rcanas@uma.es
Biología Molecular de
plantas
- A. Victoria de Andrés
Fernández
deandres@uma.es
Biología animal aplicada
*Directora de Ciencia
Sin Límites*
- Héctor Valverde Pareja
hvalverde@uma.es
Biología evolutiva
molecular
Maquetación y difusión

COMITÉ EDITORIAL DE HONOR

- Salvador Guirado
Hidalgo
guirado@uma.es
Biología Celular
- Esteban Domingo
edomingo@cbm.uam.es
Evolución de virus
- Gonzalo Álvarez Jurado
g.alvarez@usc.es
Genética

La portada



La portada elegida es un collage donde sobre un grupo de SARS-CoV 2 (imagen proveniente del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) se apoya un pajarillo, en concreto un gorrión común (*Passer domesticus*), cuya fotografía y procesado han sido realizados por Gonzalo Claros, editor de *Encuentros en la Biología*. Con esta composición, queremos simbolizar el triunfo de la esperanza sobre la enfermedad y como la vida, que es el objeto central de nuestra revista, se ha coronado siempre sobre el aniquilamiento y la ruina.

Índice

Editorial	3
La imagen comentada	5
Orígenes y evolución de la vida	6
Origen, evolución, historia y biología de la lamprea marina	12
Microbiota intestinal y sistema nervioso	15
Métodos de secuenciación: Primera generación	19
El origen de los virus	26
Mujeres STEM@UMA	31
Escribir bien no cuesta trabajo: Vírico, ribosómico, lisosómico y otros adjetivos que acaban en -al en inglés, pero no en español	35

Editorial

Este número de *Encuentros* sale justo en los últimos coletazos del confinamiento al que hemos sido sometidos durante meses debido a la pandemia de la Covid-19. Después de este periodo de oscuridad e incertidumbre, parece que empieza a vislumbrarse una mañana algo más clara. Por primera vez en la historia, no sólo hemos sido testigos, sino también protagonis-

tas, de vivir a tiempo real un fenómeno global de estas características. Lo que hemos perdido (y también lo que hemos ganado) cada uno de nosotros en este largo periodo es algo que quedará en nuestro interior. Pero a nivel colectivo, lo ocurrido no sólo ha sido una crisis sanitaria, sino que también ha tenido y tendrá repercusiones sociales y económicas. Sí, ya adivino, querido

lector, que piensas que si bien es cierto que la crisis sanitaria puede ser objeto de nuestra revista, la social y económica se escapa de nuestro alcance... y con toda la razón. Pero, ¿cómo abstraernos de ellas? La ingenuidad tan genialmente destapada por Yuval Noah Harari en su libro: «Sapiens. De animales a dioses» de la relación entre ciencia, política y economía no admite discusión. La verdad es que no sabemos cuáles serán las consecuencias que todo esto tendrá en nuestras vidas y particularmente en nuestras carreras investigadoras y docentes. Pero, aún con incertidumbre y preocupación, siempre hay motivos para la esperanza. Esta es una reflexión que espero sea una semilla que germine en tu mente si la intranquilidad o la preocupación se apoderan

de tus pensamientos. Así es como la vida siempre ha salido adelante. Podemos afirmar, sin lugar a equívocos, que la vida es el fenómeno natural por encima del nivel macromolecular más longevo y continuo del planeta. Desde su aparición al menos hace 4.000 millones de años, la vida se ha enfrentado a todos los retos y superado todos los cambios que le han sucedido. Como nos enseñó el genial Charles Darwin, los seres vivos siempre se han adaptado. Espero que este hecho te inspire, a modo de metáfora biológica, y reoriente tus reflexiones para alejarlas de sombríos pensamientos y ayudarte a superar todo aquello negativo que nos pueda venir tras la pandemia.

eb

La imagen comentada



Crédito de la imagen: María del Mar Roca Alonso

El 1 de marzo de 2020 observamos un treparriscos en el Parque Natural Desfiladero de los Gaitanes.

Es un ave que vive en zonas montañosas, con poblaciones estables en las cordilleras del norte de España (Pirineos y Cordillera Cantábrica) y poblaciones invernantes en Sierra Nevada y Sierra Morena, pero ciertamente constituye una rareza en la provincia de Málaga^[1].

El treparriscos pertenece al orden Passeriforme, es de pequeño tamaño (aproximadamente 16 cm), única en su género y familia (Tichodromidae), y estrechamente emparentada con los trepadores (familia Sittidae). Se caracteriza por tener un plumaje de tonos grisáceos, excepto las alas con unas llamativas tonalidades rojas y negras con motas blancas que despliega con vuelo amariposado. Es una especie rupícola que se desplaza por paredes prácticamente verticales, especialmente calizas donde se alimenta de pequeños invertebrados. Mi primera observación de la especie, vivida como un gran

descubrimiento y en un entorno idílico como es el monumento natural Desfiladero de los Gaitanes conocido como el Caminito del Rey, fue en compañía de Isabel Gómez y Juan Ignacio Álvarez.

Mi agradecimiento al grupo de Aves de Málaga y en especial a Pedro Cantalejo por la información que me ha aportado.

María del Mar Roca Alonso, Licenciada en Biología. Técnico de Formación Ocupacional para el Empleo Técnico de FPO. kukaroca@gmail.com

Referencias

- [1] Löhr, H. y Wilson, M. (2020). Wallcreeper (*Tichodroma muraria*). In: del Hoyo, J., Elliott, A., Sargatal, J., Christie, D.A. & de Juana, E. (eds). *Handbook of the Birds of the World Alive*. Lynx Edicions, Barcelona. (retrieved from <https://www.hbw.com/node/59941> on 22 April 2020).



ORÍGENES. NOTAS ACERCA DEL ORIGEN Y LA EVOLUCIÓN DE LA VIDA

por IRENE RAMOS CÁRDENAS

ALUMNA DE BACHILLERATO DEL IES UNIVERSIDAD LABORAL, MÁLAGA

IRENE.RAMOS.CARDENAS@GMAIL.COM

El *arjé*, en filosofía, principio de todo, ha sido una cuestión a la que el ser humano siempre ha buscado una respuesta. La vida es un fenómeno tan complejo que la probabilidad de que se produjese por azar es ínfima; sin embargo, su emergencia es casi inevitable. Por otro lado, la evolución que se produjo desde la primera célula, LUCA, hasta la gran biodiversidad de seres vivos que habitan actualmente nuestro planeta, o que lo han habitado en algún momento, se debe a las alteraciones del material genético de las células de los individuos, ya sean unicelulares, multicelulares o pluricelulares. En este trabajo se exponen las ideas actuales predominantes sobre el conjunto de procesos que condujeron a la aparición de la vida.

The beginning of everything has always been a question which human has tried to find out an answer. Life is such a complex phenomenon that the probability of it happening by chance is extremely small; however, its emergence is almost inevitable. On the other hand, the evolution from the first cell, LUCA, to the great biodiversity of living beings that currently inhabit our planet, or that have ever inhabited it, is due to the alterations of the genetic material of the cells of individuals, whether unicellular or multicellular. In this work, the prevailing current ideas about the process that led to the appearance of life are exposed.

Enviado: 03/09/2019

Aceptado: 01/06/2020

El origen de la vida

Se considera ser vivo, desde el punto de vista químico, a un sistema colectivamente autocatalítico, es decir, a un conjunto de componentes químicos capaces de catalizar su propia reproducción.

La vida surge como una propiedad emergente, ya que los seres vivos están compuestos por elementos no vivos y puede parecer que ocurrió como una adecuada combinación de sucesos aleatorios, pero cada uno de ellos es muy poco probable y pasa a ser más complejo al intervenir la selección natural como motor del cambio. De este modo, si la vida hubiera surgido como resultado del azar, el tiempo necesario para que surgiera hubiera sido mayor que el de la edad del Universo y, como la vida de hecho ha surgido en nuestro universo, se concluye que no ocurrió como producto del puro azar.

El saltacionismo propone que la vida existe entre unos límites determinados de complejidad y que el fenómeno vital no puede darse por debajo de una complejidad mínima. El modelo de Kauffman expone que la vida no surgió simple y de forma gradual, sino compleja y completa, a partir de un proceso natural de cambio en sistemas químicos complejos. Toda vida se encuentra en plenitud e incluso la más simple muestra una gran complejidad. De este modo, la aparición de la vida es mucho más probable de lo que puede parecer, porque los conjuntos de procesos autocatalíticos ocurren inevitablemente.

El origen de la célula

Se cree firmemente que fue un fenómeno físico-químico el que propició la aparición de la primera

célula en la Tierra, hace entre 3.800 y 3.500 millones de años, según los indicios fósiles.

Es aceptado que la formación de las primeras células en la Tierra sucedió a partir de moléculas orgánicas sencillas, precursoras de las complejas que hoy las constituyen y que se encontraban en el agua. Sin embargo, no se descarta que parte de las moléculas orgánicas que se necesitaron se sintetizaran en otros lugares del Universo y que sus componentes fue-

ran transportados hasta la Tierra en la lluvia inicial de meteoritos que ocurrió en sus orígenes.

No se tiene certeza del orden ni del modo en el que ocurrieron los hechos, pero la formación de moléculas orgánicas, la formación de polímeros, la formación de la membrana celular, la autorreplicación, las interacciones moleculares, el ADN y el código genético debieron de producirse previamente para que tuviera lugar la aparición de las primeras células.

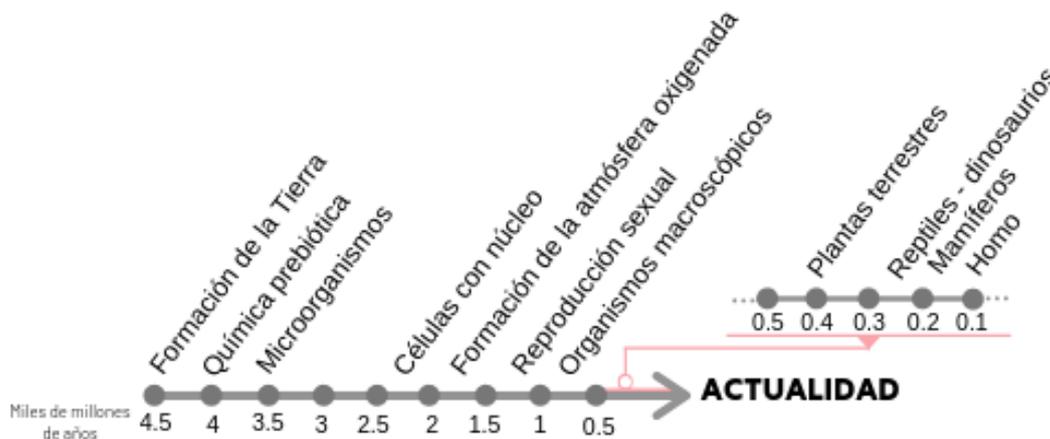


Figura 1. Secuencia temporal aproximada de la aparición de la vida en la Tierra y algunos de los organismos que emergieron después.

Las células están formadas por agua, iones y moléculas orgánicas. Éstas últimas, posiblemente, se formaron en condiciones físicas extremas (por ejemplo, en las profundidades del mar, alrededor de las fumarolas, etc.) o, incluso, podrían ser de origen extraterrestre.

La formación de polímeros fue muy significativa, pues las moléculas orgánicas más importantes para la célula suelen aparecer como polímeros complejos. El hecho de que no se haya encontrado un sistema de polimerización prebiótico que satisfaga las teorías del origen de la vida supone un inconveniente para afirmarlas, aunque hay varias posibilidades que ayudan a ello: el calor sobre compuestos secos, la catálisis por superficies minerales, las condiciones extremas de las fumarolas, las fuentes hidrotermales de agua dulce o las membranas lipídicas. La aparición de la membrana celular supuso muchas ventajas, pues permitió ganar independencia y efectividad metabólica y favoreció una replicación más eficiente. Los lípidos pudieron ser, probablemente, las primeras moléculas en sintetizarse porque son más estables y fáciles de sintetizar que otras moléculas. Como las membranas son mucho más estables en agua dulce, se puede pensar que es en este medio donde aparecieron las primeras células. Con la autorreplicación, los polímeros adquirieron la capacidad de aumentar su número y conseguir copias de sí mismos, así como la trans-

misión de la información en forma de secuencia de monómeros u organización espacial del polímero. El material y la energía necesarios para autorreplicarse estarían libres en el medio y podrían atravesar las membranas. De este modo, se crearían réplicas moleculares similares al original. Las más eficientes tendrían mayor capacidad de autorreplicación, y, por tanto, y tal y como refleja la evolución darwiniana, su proporción con respecto a las réplicas menos eficientes sería mayor. La teoría predominante sobre el origen de la vida considera que las primeras formas de protovida estuvieron formadas por ARN autorreplicante. Hay secuencias de ARN que catalizan reacciones enzimáticas necesarias para su replicación, ya que se requiere la existencia de una actividad ARN polimerasa. Además, dado un aporte de nucleótidos libres, una ribozima capaz de funcionar como polimerasa constituye per se un gen replicante desnudo. Sin embargo, tal molécula no podría ni mantenerse frente a la degradación mutacional ni evolucionar. Para la formación de complejos y reacciones heterogéneas tuvo que darse la interacción entre moléculas diferentes, como las asociaciones de moléculas de ARN que en unión de polipéptidos facilitaron la replicación, o las rutas metabólicas que interaccionaron con el ARN y el ADN. Estas interacciones permitirían la coevolución de grupos heterogéneos de moléculas. El código genético es prácticamente universal y arbitra-

rio para todos los seres vivos, lo que implica que tuvo que haber una única organización de moléculas de ARN y péptidos que permitió la aparición de todos los organismos. A la protocélula de la que partieron todas las demás células se le denomina LUCA (de sus siglas en inglés: *last universal common ancestor*).

La información genética transmitida por los organismos a su descendencia está codificada en forma de ADN, pues gracias a su estructura de doble hélice es más estable, es más fácil de replicar y permite reparaciones más eficientes que el ARN. Durante la evolución, antes de LUCA, debió de darse el paso de la información contenida en el ARN al ADN gracias a las retrotranscriptasas, quedando así el ADN como base para la conservación, lectura y transmisión de la información de las protocélulas.

El origen de la célula eucariota

El origen de la célula eucariota debió de tener lugar unos 1.500 millones de años después del de las primeras células procariotas, hace entre 2.000 y 1.500 millones de años. Este hecho supuso un gran desarrollo evolutivo, pues se alcanzó una nueva complejidad morfológica y estructural al incorporar genomas completos, al reproducirse sexualmente y al constituirse en organismos multicelulares y pluricelulares.

Las células eucariotas son monofiléticas, ya que todas descienden de un único ancestro denominado LECA (de sus siglas en inglés: *last eukaryotic common ancestor*), que era genómica, morfológica y estructuralmente parecido a las actuales células eucariotas. Aunque no se sabe con seguridad cómo surgieron estas células, se propone que entre los dos tipos celulares procariotas que existían, arqueas y bacterias, se produjo una colaboración que dio lugar a las células eucariotas.

Las células eucariotas poseen genes informativos y genes operacionales, que han sido heredados de las células procariotas. Los genes informativos trabajan en la traducción, transcripción y replicación de los genes, y son semejantes a los de las arqueas. Los genes operacionales están implicados en el metabolismo energético y colaboran en la síntesis de componentes celulares como aminoácidos, lípidos y nucleótidos, y son semejantes a los genes bacterianos.

Hay investigadores que creen que la asociación de la bacteria que resultaría ser antecesora de las mitocondrias propició la evolución hasta LECA (modelo simbiote o 2D). Otros sugieren que la célula en la que se incorporó era ya muy compleja genómica y estructuralmente, y la endosimbiosis supuso un pequeño avance en el desarrollo hasta LECA (modelo autógeno o 3D).

El modelo simbiote o 2D establece que la fusión simbiótica entre una arquea y una bacteria, provocaría la formación de una célula eucariota como una tercera rama en la que se aumentaría la complejidad celular. En este proceso simbiótico la bacteria devendría en una mitocondria y las dos células se distribuirían las funciones celulares: las relacionadas con el ADN serían llevadas a cabo por las arqueas y las relacionadas con el metabolismo, por las bacterias.

Una variante de este modelo defiende que la incorporación se produjo a lo largo de mucho tiempo, tras una transferencia lateral de genes de la bacteria a la arquea provocada por las condiciones ambientales que propiciaron su proximidad física. Según la teoría del hidrógeno, la bacteria produciría este gas que favorecería al metabolismo de la arquea y ésta produciría sustancias carbonadas para la bacteria. Finalmente, la arquea (ya con muchos genes bacterianos) fagocitaría a la bacteria, aunque no la digeriría.

El modelo autógeno o 3D propone la existencia de una célula protoeucariota con un antepasado común a las arqueas, que evolucionó hasta conseguir muchas de las características propias de las células eucariotas actuales (endomembranas, citoesqueleto, etc.) a excepción de las mitocondrias. Además, fagocitó una alfa protobacteria que pasó a vivir en el interior de la protoeucariota al no ser digerida. Posteriormente, los genes de la bacteria endosimbiote comenzaron a controlar el metabolismo general, aunque no el ADN. No obstante, no se han hallado formas intermedias entre eucariotas y procariotas, ni células eucariotas sin mitocondrias, aunque sí con otros orgánulos derivados de éstas. Tampoco parece que esta célula pudiera ser capaz de generar la energía que requieren tantas proteínas para formar tal sistema funcional de membranas.

El sistema de endomembranas diferencia a las células eucariotas de las procariotas y se cree que surgió de la invaginación de la membrana plasmática de la arquea. Sin embargo, las procariotas no son capaces de hacer endocitosis y, aunque no generan vesículas internas, sí invaginan su membrana para crear cisternas membranosas internas no independientes a la membrana plasmática.

Por otro lado, tanto arqueas como bacterias, al igual que las mitocondrias, pueden generar vesículas externas, que en el caso de las procariotas son extracelulares y en el de las mitocondrias permanecen en el citosol. Gould et al. (2016) exponen que el sistema de endomembranas en las células eucariotas sería la consecuencia de la fusión de vesículas liberadas por la bacteria endosimbiote. Así se desarrollarían los orgánulos membranosos y se produciría el cambio de

composición de la membrana arqueana por fusión con las vesículas. De esta forma, el interior de estos orgánulos sería homólogo a la región intermembranosa de la mitocondria.

El origen de la multicelularidad

Los seres vivos unicelulares previos a la aparición de la multicelularidad estaban ya genéticamente

preparados porque disponían de parte de los genes relacionados con ella, que fueron empleados para las nuevas funciones multicelulares.

La multicelularidad clonal, por la cual se generan la mayoría de organismos multicelulares, se produce cuando las células hijas no se separan, dando lugar a una división celular incompleta, y la multicelularidad agregativa ocurre por la unión de diferentes células distintas genéticamente.

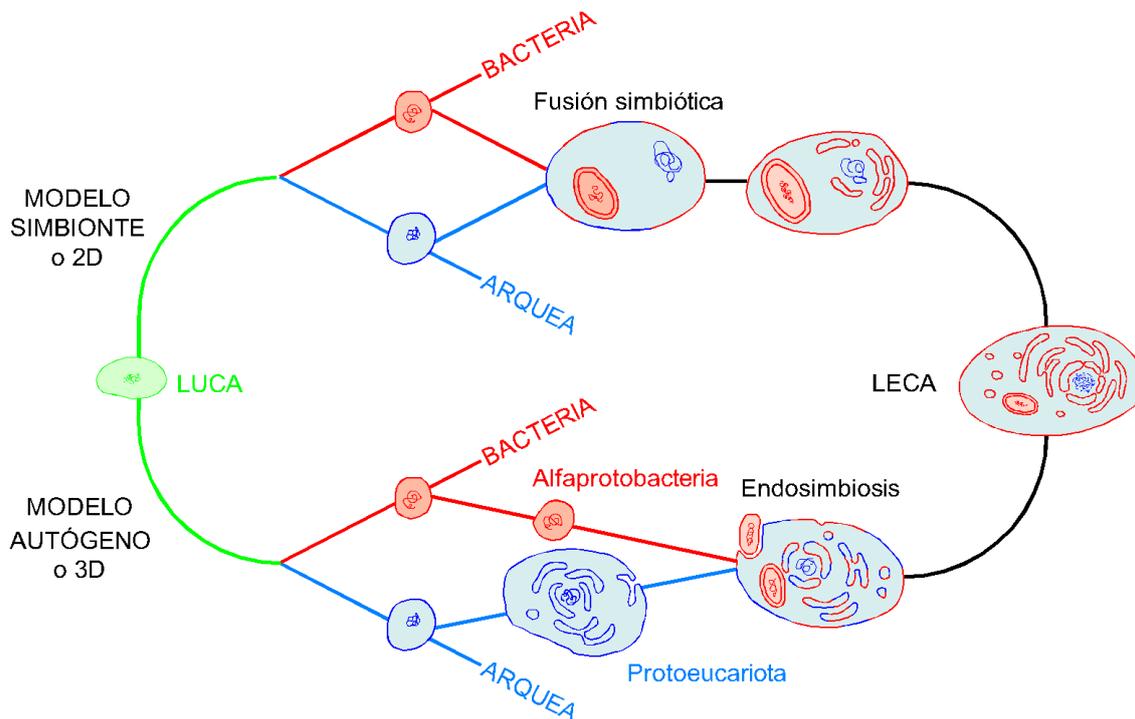


Figura 2. Modelos que explican la eucariogénesis a partir de LUCA, estando representadas las membranas controladas por bacterias en rojo y las controladas por arqueas, en azul.

Las ventajas adaptativas que produjo la multicelularidad fueron el aumento del tamaño corporal y la capacidad de dispersión, que evitaban la depredación por organismos unicelulares y facilitaban la colonización de espacios hasta entonces no explotados y el desarrollo de nuevos nichos ecológicos. Además, la división del trabajo permitió desarrollar de forma simultánea varios procesos celulares.

Por otro lado, la multicelularidad requería desarrollar mecanismos de control de la estabilidad e integridad del grupo: genes que intervinieran en la adhesión, comunicación y diferenciación celular, para controlar la proliferación celular y reconocer la identidad de las células vecinas.

El origen de la multicelularidad se ha producido varias veces de manera independiente desde la

aparición de los primeros seres vivos. En las células procariotas ha ocurrido en cianobacterias, mixobacterias y actinomicetos. Sin embargo, la transición a la multicelularidad en los eucariotas se ha dado un mayor número de veces y con mayor complejidad, especialmente en plantas y animales.

Acerca de la evolución biológica

La evolución biológica es el cambio en las características de las poblaciones de organismos a lo largo del tiempo y de las generaciones, mediante su diversificación y modificación. Esto es debido a la actuación de la selección natural, que favorece a los individuos con características heredables que mejoran su éxito

reproductor.

Los cambios heredables en el desarrollo pueden ser macromutaciones y micromutaciones. Las macromutaciones son innovaciones evolutivas generadas por modificaciones en los genes reguladores del desarrollo y las micromutaciones están implicadas en el ajuste fino de los organismos a su ecosistema.

Un número muy reducido de sistemas de genes son

capaces de generar la inmensa diversidad morfológica de los animales, es decir, que pequeñas variaciones en estos sistemas son las que originan tales novedades morfológicas. Este fenómeno se denomina reclutamiento genético, por el cual determinados sistemas de señalización celular organizan diferentes procesos de desarrollo, como ocurre en el caso de los órganos homólogos.

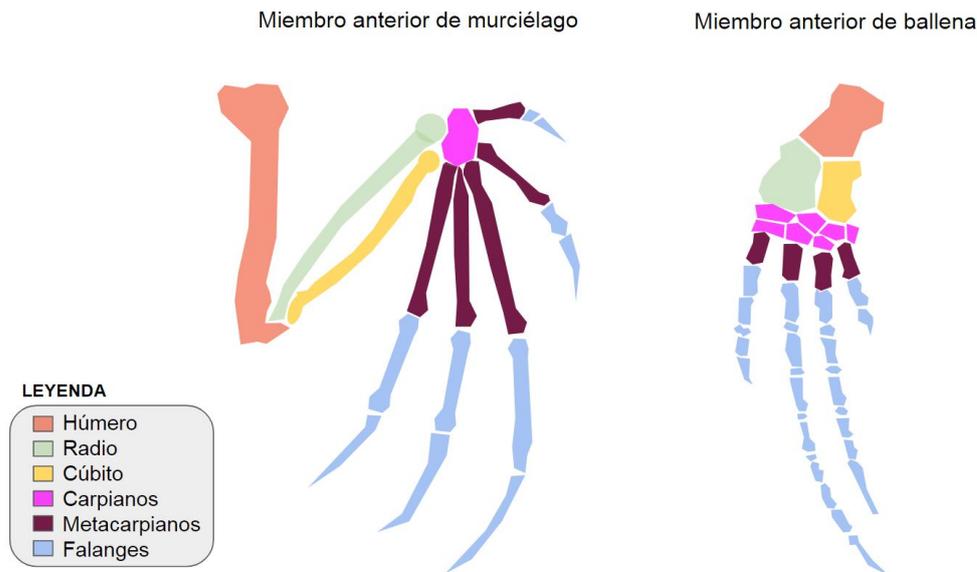


Figura 3. Las alas de los murciélagos y las aletas de las ballenas son órganos homólogos. El potenciador del crecimiento de algunos huesos como los metacarpianos es de mayor nivel en los murciélagos.

El embriólogo Løvtrup expone en su obra «Darwinism: Refutation of a myth» (1987) que la teoría evolutiva lleva implícitas las siguientes subteorías:

- La teoría sobre la realidad de la evolución, que defiende que la evolución es un fenómeno real.
- La teoría sobre la historia de la evolución, el conjunto de hipótesis y deducciones acerca de la relación filogénica de los seres vivos.
- La teoría sobre el mecanismo de la evolución, formada por la teoría sobre el origen de la novedad y la teoría sobre la supervivencia de la novedad.

El mecanismo evolutivo se basa en la correlación entre la variabilidad heredable de características y la variabilidad de éxito reproductor entre individuos de una misma población. Si la correlación es nula o muy baja, los cambios que se producirán de una generación a otra oscilarán por azar y se daría una «evolución neutral», sin embargo, si la correlación es elevada, el cambio evolutivo irá a favor del incremento del éxito reproductor, y, por tanto, de la eficacia de la adaptación y se daría una «evolución adaptativa».

El darwinismo hace énfasis en la supervivencia de la novedad, pero no concreta su origen. Con la selección natural y la supervivencia del más apto, se seleccionan las variedades más ventajosas, y esto generalmente implica un cambio morfológico a lo largo de las generaciones. Con esta hipótesis, Darwin habla de las dos clases de evolución: la macroevolución, que está relacionada con modelos observados en la comparación de taxones y que contribuyen a la explicación de los procesos evolutivos; y la microevolución, que se encarga de estudiar en detalle los procesos que ocurren en una determinada especie o población actual.

La conexión entre microevolución y macroevolución no está clara. Aunque Darwin defendía que los procesos de selección natural estudiados en poblaciones actuales explican los patrones observados en la diversificación de taxones a lo largo de la historia de la vida en la Tierra, la mayor parte de los biólogos macroevolutivos defienden que los patrones evolutivos a gran escala, detectados a través del registro fósil, no pueden ser explicados solo por los procesos microevolutivos. Por ejemplo, se ha comprobado que se produjo una rápida divergencia evolutiva al principio del origen de los taxones y después hubo largos

periodos durante los que el desarrollo anatómico y el tipo de vida fueron constantes. Además, no se han hallado las numerosas formas intermedias de seres vivos que deberían haber existido según predice la teoría de la selección natural.

Conclusión

El origen de la vida en la Tierra todavía es una cuestión sin una respuesta absoluta. Mediante el desarrollo de explicaciones mecanicistas para los procesos biológicos se ha ido cambiando profundamente la visión del mundo en el que vivimos y parece ser que el fenómeno de la vida, tan complejo como es, surgió como una propiedad emergente y evolucionó gracias a las mutaciones genéticas hasta llegar a la inmensa biodiversidad actual.

Para saber más:

AGUILERA, J. A., El origen de la vida. La apa-

riación de los primeros microorganismos. *RBA*. 2019.

DE MENDOZA, A., SEBÉ, A., RUIZ, I., El origen de la multicelularidad. *Investigación y ciencia*, nº 437. 2013.

FREEMAN, W.H. and Company, Biochemistry. Chapter 1: Biochemistry: an evolving science. 2012.

MEDINA, M. A., Un punto de vista alternativo sobre el origen de la vida y la evolución. *Encuentros en la Biología*, nº 33. 1996.

MUÑOZ-CHÁPULI, R., Evo-Devo: hacia un nuevo paradigma en Biología Evolutiva. *Encuentros en la Biología*, nº 100. 2005.

MUÑOZ-CHÁPULI, R., Evo-Devo: el origen de la novedad en evolución. 2015. SOLER, M., *Evolución: la base de la biología*. Páginas 21-44. 2002.

LA LAMPREA MARINA (*PETROMYZON MARINUS*): ORIGEN, EVOLUCIÓN, HISTORIA Y BIOLOGÍA

por ANDRÉ BÁRANY RUIZ*, JUAN FUENTES⁺ Y JUAN MIGUEL MANCERA*

*DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA, FACULTAD DE CIENCIAS DEL MAR Y AMBIENTALES, CAMPUS DE EXCELENCIA (CEI-MAR), UNIVERSIDAD DE CÁDIZ, 11519 PUERTO REAL, CÁDIZ, ESPAÑA.

⁺CENTRE OF MARINE SCIENCES (CCMAR), UNIVERSIDADE DO ALGARVE, CAMPUS DE GAMBELAS, 8005-139 FARO, PORTUGAL

Las lampreas, *Petromyzontiformes*: origen y evolución

De todos los vertebrados existentes (más de 60.000 especies), prácticamente la mitad (~ 32.000) son peces. Dentro de este grupo, más de 15.000 son estrictamente dulceacuícolas mientras que solo ~ 225 son diádromas^[1]. La diadromía es una característica típica de especies que realizan migraciones desde los mares hasta los ríos, o viceversa asociadas a la freza.

Las lampreas modernas (*Petromyzontiformes*) son uno de los dos linajes supervivientes de peces no mandibulados (*Agnathans*), además de los myxines (*Myxini*). Ambos linajes han sobrevivido al menos a cuatro de las cinco extinciones masivas que se han producido la historia de la Tierra^[2]. Estos linajes divergieron de un ancestro común hace unos 450 Ma^[3], sin embargo sigue sin ser claro si estos dos linajes (clásicamente denominados ciclóstomos) forman: i) un grupo monofilético (*i.e.*, condición por la cual un grupo contiene el ancestro común de todos sus miembros y descendientes de este mismo); o ii) un grupo parafilético (*i.e.*, condición por la cual un grupo contiene el ancestro común de todos sus miembros, pero no todos los descendientes de éste). Esta última condición presentaría a su vez a las lampreas como un grupo monofilético con los peces mandibulados (*Gnathostomes*)^[4].

Basados en el registro fósil, las lampreas han conservado su morfología habitando estuarios marinos desde al menos el Devónico tardío (~ 360 Ma)^[7]. Las lampreas modernas son ion- y osmo- reguladores, a diferencia de los myxines los cuales son ion- y osmo-conformadores. Esta regulación les permite mantener una osmolalidad de sus fluidos corporales aproximadamente de 1/3 del agua de mar. Esta característica es compartida con los más recientemente divergidos teleósteos, durante el Pérmico temprano (~ 360 Ma).

Este patrón fisiológico compartido, a pesar de la escala temporal, plantea más cuestiones si cabe

teniendo en cuenta que al menos dos episodios de duplicación genómica parecieron potenciar la adquisición de caracteres y el incremento en la complejidad fenotípica ocurrida en teleósteos^[8]. Adicionales eventos de duplicación genómica han sido demostrados en los ancestros de los salmones y carpa entre otros, además de otras sucesivas replicaciones parciales.

En la actualidad el orden de los *Petromyzontiformes* comprende 40 especies, agrupadas en 3 familias: i) *Petromyzontidae*: Hemisferio norte; ii) *Geotriidae*: Hemisferio sur; y iii) *Mordaciidae*: Hemisferio sur. Este orden comprende una gran variabilidad, desde especies estrictamente dulceacuícolas que no se alimentan en el estadio juvenil, hasta las especies parásitas anádromas que realizan migraciones estacionales.

Historia del hombre y la lamprea

La etimología del género de esta especie, *Petromyzon* proviene del griego *petros-myzein*, equivalente a piedra-chupar. Curiosamente su nombre vulgar actual, lamprea, proviene del latín tardío medieval *lampreda* y muy similar a la analogía actual lamer-piedra. Esta semejanza en cuanto a sus nomenclaturas a lo largo de los siglos es debido a que a ojos del ser humano la forma más fácil de observar a estos animales es remontando los ríos y especialmente cuando se encuentran adheridas a las rocas, esperando al mejor momento para superar fuertes corrientes sin que suponga un gasto energético extra al animal.

La lamprea ha sido uno de los sustentos y caprichos de nuestras sociedades, pasadas y recientes. Ya en la literatura del antiguo imperio romano, Plinio nos legó referencias en su obra *Historia Natural* «de cómo fue Cayo Hirio, quien prestó de su piscina lampreas para las cenas triunfales del César, que no quiso vender ni cambiar por ninguna otra mercancía» (capítulo LV). Otras anécdotas literarias reseñables sería como se transportaban lampreas desde Galicia

junto al vino Amandi hacia Roma. También existen referencias de documentos de propiedad (s. IX d.C) de las *pesqueiras* en Galicia; actividad económica de la pesca de lamprea en el río Miño las cuales siguen vigentes. Es también en la Edad Media cuando la lamprea adquiere nuevamente un gran protagonismo, debido a su consumo en la cuaresma católica, pues el consumo de carne no estaba permitido.

Estas especies también se aprovechan en los ríos Volga (Rusia, en Europa oriental) y Kura (Azerbaiyán, Asia occidental) donde se pescaba para consumo humano y también era usado como sustituto para velas (mediante una desecación previa). También existen referencias que muestran como diferentes tribus indígenas americanas asentadas en torno a las costas atlánticas y pacíficas incluían este alimento en sus tradiciones. Además los descendientes de colonos europeos en 1900 también se sumaron al aprovechamiento de la lamprea; la forma adulta como sustituto de aceite de mamíferos marinos para alumbrado, y sus larvas como cebo de pesca deportiva.

Actualmente este legado tradicional en nuestro entorno ha quedado reflejado en la alta apreciación gastronómica de este pez en países como Portugal, España y Francia, donde el ejemplar adulto de temporada ronda los 50 €/unidad.

Biología y etología de la lamprea marina (*Petromyzon marinus*)

La lamprea marina es un pez diádromo anádromo (*Petromyzon marinus* L.) que se distribuye por todo el Atlántico Norte, y desova en las cuencas fluviales tanto del continente europeo como norteamericano. Esta especie remonta los ríos donde nacieron (a veces cientos de kilómetros) para desovar a la siguiente generación y morir. Las larvas (también denominadas «ammocoetes») de la lamprea marina pasan entre 4 y 10 años enterradas en el sustrato de los ríos antes de comenzar la metamorfosis y migrar finalmente al mar como juveniles. La metamorfosis en esta especie dura entre 4 y 6 meses (desde junio hasta diciembre aproximadamente). Esta metamorfosis implica un cambio radical en cuanto a morfología y hábitos de vida, pasando de ser larvas filtradoras/sedimentívoras dulceacuícolas a formas parasíticas de natación libre marinas. Durante la metamorfosis y probablemente hasta finalizar la posterior migración hasta el mar, las lampreas no se alimentan. Experiencias en condiciones de cautividad mostraron como estos animales son capaces de vivir sin alimentarse hasta 10 meses sin comprometer significativamente su supervivencia a 15° C.

Una vez alcanzan el mar, estos juveniles se alimentan de peces, incluidos tiburones como el peregrino (*Cetorhinus maximus*) y mamíferos marinos mediante la adhesión gracias a su disco oral, el cual actúa como ventosa. Una vez adheridos los «dientes» de queratina que poseen junto a la «lengua-pistón» les sirven para raspar las superficies de sus presas y así alimentarse de sangre, tejidos y otros fluidos corporales. Una vez alcanzan el mar los juveniles tienen una longitud aproximada de entre 15 y 20 cm, con un peso de 4 gr., después de 2-3 años en el mar y cuando se disponen a remontar los ríos para la freza, los ejemplares adultos alcanzan hasta más de 1 metro de longitud y hasta 2,5 kg. Hay estudios que sugieren que las lampreas adultas encuentran las zonas de desove debido a las feromonas emitidas por las larvas en las cuencas fluviales, cuya percepción por parte de estos adultos les indicaría zonas óptimas para el desove. Estas señales químicas se supone que vienen derivadas de las sales biliares. Respecto a esto la lamprea marina presenta una condición innata de atresia biliar (perdida de vesícula biliar) en juveniles, justo después de completarse la metamorfosis, es a partir de este punto donde la síntesis de *novo* de sales biliares es producida en el intestino. Esta condición no tiene precedentes en vertebrados, ya que lo que para el resto de especies esta condición se presenta como una patología (atresia biliar), las lampreas lo presentan como una adaptación evolutiva^[9].

Otra curiosidad objeto de estudio es el mimetismo endocrinológico que esta especie basal presenta. Este mecanismo consiste de unas glándulas bucales secretoras, cuya actividad es asociada a la alimentación. En la lamprea marina se han caracterizado dos tipos de hormonas angiotensina II en sus glándulas bucales. Una de ellas es única en lamprea (LpAng II) mientras que la otra se encuentra en el resto de teleósteos (Ang II). Curiosamente cuando las lampreas se alimentan, los niveles de Ang II incrementan en sus glándulas bucales y plasma. Por el contrario, en lampreas no alimentadas no se detectan niveles de Ang II, pero sí de LpAng II. Esta última se cree tiene un verdadero rol en las funciones fisiológicas de la lamprea (*e.g.*, osmorregulación), a diferencia de Ang II que parece tener un rol específico asociado a la alimentación parasitaria^[10]. A su vez esta sustancia y probablemente otras no caracterizadas aún, y a semejanza de en sanguijuelas, podrían tener efecto antiinflamatorio a la vez que modulan el rechazo inmune del hospedador.

Algunas observaciones de lampreas adheridas a especies también anádromas como el salmón atlántico o el *shad* americano, sugieren que no necesariamente se adhieren a otros organismos con el propósito de alimentarse, sino de desplazarse a costa de un ahorro

energético. De la misma forma también usan su disco oral para adherirse y mantener la posición cuando remontan ríos, de esta forma puede sentir los momentos de debilidad en la corriente y mantenerse a la espera de remontar zonas de especial dificultad contracorriente. Otra característica remarcable de esta especie es su fama de «ingenieros de ecosistemas». Ya que ambos progenitores excavan los nidos en forma de «cráteres» en los suelos de grava donde desovan y fecundaran los huevos, para posteriormente los adultos morir.

Referencias

- [1] Nelson JS, Grande TC, Wilson MVH. Fishes of the world, 5th edn. *Wiley, New York*. 2016.
 - [2] MacLeod N. The great extinctions: What causes them and how they shape life. *Firefly Books, New York*. 2015.
 - [3] Kuraku S, Kuratani S. Time scale for cyclostome evolution inferred with a phylogenetic diagnosis of hagfish and lamprey cDNA sequences. *Zoological Science* 23:1053–1064. H. 2006.
 - [4] Evans TM, Janvier P and Docker MF. The evolution of lamprey (*Petromyzontida*) life history and the origin of metamorphosis. *Reviews in Fish Biology and Fisheries* 28 (4):825-838.
 - [5] Gess RW, Coates MI, Rubidge BS. A lamprey from the Devonian period of South Africa. *Nature* 443(7114): 981-984. 2006.
 - [6] Donoghue PCJ, Purnell MA. Genome duplication, extinction and vertebrate evolution. *Trends in Ecology and Evolution* 20 (6):312-319. 2005.
 - [7] Yeh CY, Chung-Davidson YW, Wang H, Li K, Li W. Intestinal synthesis and secretion of bile salts as an adaption to developmental biliary atresia in the sea lamprey. *PNAS* 109 (28):11419-11424. 2012.
 - [8] Wong MKS, Sower SA, Takei Y. The presence of teleost-type angiotensin components in lamprey buccal gland suggest a role in endocrine mimicry. *Biochimie* 94: 637-648. 2012.
-
-

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: EL PAPEL EMERGENTE DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

por BEATRIZ MARTÍNEZ POVEDA

PROFESORA TITULAR EN EL DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

BMPOVEDA@UMA.ES

La microbiota intestinal juega un papel muy importante en muchas funciones fisiológicas de nuestro organismo. Su modificación (disbiosis) se ha asociado a diversos estados patológicos y cada vez hay más investigaciones que plantean su implicación en enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central. La relación de la microbiota con el cerebro se enmarca dentro del eje intestino-cerebro, estableciéndose por tanto una vía de comunicación que puede desembocar en una alteración en las funciones del sistema nervioso central o en su desarrollo. En este artículo se exponen algunos mecanismos por los cuales la microbiota puede estar implicada en alteraciones del normal funcionamiento del sistema nervioso central y se presentan datos recientes acerca de su posible papel en el desarrollo de los síntomas del trastorno del espectro autista.

Gut microbiota plays a very important role in many physiological functions of the host organism. Its modification (dysbiosis) has been associated with several pathologies and there is increasing research that raises its involvement in central nervous system-related diseases. The interplay between the microbiota and the brain is framed within the gut-brain axis, thus establishing a communication pathway that can lead to the alteration of the normal functions of the central nervous system, or during its development. This article presents some mechanisms by which the microbiota may be involved in alterations in the normal function of the central nervous system and presents recent data about its possible role in the development of symptoms of autism spectrum disorder.

Enviado: 26/04/2020

Aceptado: 11/06/2020

Hubo un tiempo en que los microorganismos que colonizan nuestro intestino se consideraban meros comensales que, si bien no causaban daños en el hospedador, tampoco suponían un beneficio para éste. Pero esa visión dista mucho del concepto actual de microbiota intestinal, que en pocos años ha pasado a tener un papel predominante en la búsqueda de factores que influyen nuestro estado de salud, estando implicada en diversos aspectos de nuestra fisiología. Si hacemos una búsqueda en bases de datos científicas acerca de *microbiota y salud* quedaremos abrumados por la cantidad de información al respecto, tanta que nos puede parecer que la microbiota *está de moda*, y que se propone como la pieza fundamental en numerosas patologías con alta prevalencia en la sociedad, entre ellas las relacionadas con el sistema nervioso central. Pero realmente, ¿qué fundamenta este afán investigador en relación a la microbiota? Nuestra actual visión de la microbiota incluye su papel dentro de lo que se denomina el *eje intestino-cerebro*, una ruta de comunicación bidireccional que se establece entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Tradicionalmente dentro de este eje se incluía la inervación del intestino por el nervio vago y el eje hipotálamo-pituitaria-glándula adrenal (HPA) pero en los últimos años los microorganismos de nuestro

intestino han pasado a ser parte fundamental de este eje, de tal forma que en algunos textos se alude incluso al *eje microbiota-intestino-cerebro*.

Pero, ¿cómo se establece la comunicación efectiva entre la microbiota intestinal y nuestro cerebro? Y otra cuestión importante, ¿puede estar la microbiota implicada en trastornos del sistema nervioso central? Intentaré responder a estas dos preguntas en el artículo. Los diversos mecanismos mediante los cuales se da la comunicación entre los microorganismos que colonizan nuestro intestino y el cerebro se han ido conociendo en los últimos 15 años, y son en general bastante complejos. Entre estos, se sabe que la microbiota intestinal condiciona la respuesta a estrés mediada por el eje HPA, probablemente modificando la expresión de determinados genes en la amígdala, el hipocampo y el cortex prefrontal, habiéndose determinado que animales con ausencia de microbiota (GF, *germ-free*) presentan una mayor liberación de ACTH (hormona adrenocorticotropa) y de corticosterona en situaciones de estrés que aquellos con microbiota intacta. Además, el nervio vago que inerva al intestino parece responder a señales derivadas de la microbiota (neurotransmisores y ácidos grasos de cadena corta, SCFA). Precisamente la producción directa de diversos neurometabolitos por algunos microorganismos

que componen la microbiota (GABA, noradrenalina, serotonina, dopamina, acetilcolina) es una de las posibles vías postuladas de comunicación con nuestro organismo.

Por otro lado, la microbiota genera SCFA (ácido acético, ácido N-butírico, ácido propiónico) al metabolizar componentes de los alimentos presentes en el intestino durante la digestión, los cuales llevan a cabo funciones locales en el epitelio intestinal (principalmente como combustible energético en el enterocito o activando la liberación de señales hormonales). Pero no solo el intestino es diana de los SCFA, sino que los receptores y transportadores de estos metabolitos están ampliamente distribuidos por numerosos órganos y tejidos del organismo, lo cual sugiere que su acción a nivel sistémico ha de jugar un papel importante para muchos y diversos procesos fisiológicos. Precisamente el butirato se está estudiando como modulador en trastornos de depresión y autismo, y en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, con resultados muy interesantes que apuntan a una mejora de sus síntomas.

Otro de los mecanismos por los cuales la microbiota influye en nuestro organismo tiene que ver con la modulación de la función inmunitaria. Así, se conoce que ésta es esencial para el correcto desarrollo del sistema inmune, pero además, la microbiota juega un papel determinante en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal, previniendo de un exceso de permeabilidad en el mismo y, por tanto de la respuesta inflamatoria sistémica generada por el paso de bacterias o lipopolisacáridos través del intestino. Esto es particularmente interesante, ya que hay estudios que asocian algunos trastornos del sistema nervioso central, como la depresión, el trastorno bipolar o la esquizofrenia, con una elevación de marcadores proinflamatorios (citoquinas por ejemplo), sugiriendo una posible vía a través de la cual la microbiota podría influenciar estos y otros desórdenes psiquiátricos. Existen además evidencias que apuntan a la modulación de diversas vías inflamatorias por los microorganismos que componen la microbiota, como la vía del inflammasoma, del interferón de tipo I y de NF κ B, en el epitelio intestinal, en células del sistema inmune y en células del sistema nervioso central.

Es interesante también que diversas líneas de investigación apuntan a la existencia de otras vías de comunicación. Así, se ha descrito que los microorganismos de nuestro intestino pueden tener un papel modulando la disfunción serotoninérgica, por su participación en el metabolismo de la serotonina (neurotransmisor profundamente ligado a la patología de la depresión) y el triptófano (precursor de la serotonina). También se ha sugerido la interacción de la microbio-

ta en la regulación del sistema endocannabinoide, y por tanto su implicación en los efectos mediados por la activación de los receptores de cannabinoides en el sistema nervioso central y en diferentes tejidos del organismo.

La existencia de estas vías de comunicación de la microbiota con el cerebro nos sugiere irremediablemente una pregunta, como planteaba al principio del artículo: ¿puede estar la microbiota implicada en trastornos neuropsiquiátricos, neurodegenerativos o del desarrollo del sistema nervioso central? Pues muchos indicios apuntan a que así podría ser. De hecho, los datos científicos avalan que en trastornos de depresión, ansiedad, esquizofrenia, en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el trastorno del espectro autista y en desórdenes por déficit de atención/hiperactividad, la microbiota podría ser una pieza clave en el desarrollo de los síntomas. Este hecho puede resultar curioso, ya que tradicionalmente el origen de las enfermedades neurológicas se ha buscado en el sistema nervioso central, pero realmente en la actualidad se investiga también la influencia que pueden tener sobre éstas factores que provienen de la periferia del cerebro, incluyendo el intestino. Así, se han reportado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal asociadas a estas enfermedades, o una relación entre la presencia de determinadas especies de microorganismos en la microbiota y la gravedad o la aparición de los síntomas de las mismas. Los modelos animales de ratón arrojan mucha luz en este sentido, aunque actualmente las evidencias en humanos son todavía limitadas.

Me resulta especialmente interesante la relación que pudiese existir entre la microbiota intestinal y el trastorno del espectro autista (TEA). Recientemente he leído algunas noticias en prensa acerca precisamente de la posibilidad de “curar” el TEA mediante el uso de probióticos, y éste ha sido el principal motivo de escribir este artículo. ¿Qué se sabe realmente de esto desde el punto de vista de la evidencia científica? El término *trastorno del espectro autista* hace alusión a un trastorno del desarrollo neural que presenta un grupo de manifestaciones clínicas muy variadas incluyendo dificultades para la comunicación e interacción social, comportamientos repetitivos y estereotipados, dificultades para adaptarse a los cambios en el entorno, alteraciones en el procesamiento de estímulos sensoriales, entre otras muchas. En resumen, en personas con TEA se ve afectado su comportamiento, la interacción con otras personas, la comunicación y el aprendizaje. A pesar de que no existen datos exactos acerca de la prevalencia del TEA en la población española, las cifras apuntan a un aumento considerable

de casos de niños diagnosticados con este trastorno en los últimos años (no sólo en España sino a nivel mundial), probablemente debido a la mejora en los sistemas de detección a nivel pediátrico y de atención temprana, estimándose en cifras de 1 caso cada 150 niños (siendo más habitual en niños que en niñas). Las causas del TEA no están aún esclarecidas: se conoce que existen alteraciones genéticas asociadas a este trastorno, existiendo por tanto personas genéticamente predispuestas a padecerlo, pero también se apunta a factores del ambiente que podrían desencadenar el desarrollo del TEA o contribuir a algunas de sus manifestaciones. Y aquí es donde aparece la posibilidad de que la microbiota pueda jugar un papel en este trastorno. En primer lugar, se ha detectado que en un gran número de casos de niños con TEA aparecen problemas relacionados con el tracto gastrointestinal, habiéndose incluso correlacionado estos síntomas gastrointestinales con la severidad de los síntomas del TEA. Por otro lado, diversos estudios muestran que existen cambios en la composición de la microbiota en niños con TEA con respecto a niños que no lo padecen, aunque no se ha podido determinar una composición específica asociada al trastorno, dado que los estudios apuntan a cambios muy diversos en cuanto a presencia de especies concretas o ratios entre distintos *phyla*. Realmente estas dos observaciones apoyan los resultados obtenidos en el año 2000 en un reducido estudio clínico que determinó que la administración del antibiótico de amplio espectro vancomicina en niños con TEA producía una disminución de los síntomas asociados al trastorno, desapareciendo esta mejoría cuando se dejaba de administrar el antibiótico.

En base a estos datos, en los últimos años se han llevado a cabo algunos estudios clínicos para validar la utilidad del uso de probióticos en niños con TEA, utilizando diversas especies de microorganismos. Los resultados obtenidos en estos estudios apuntan a ciertas mejorías en algunos de los síntomas (gastrointestinales y en cuanto al comportamiento), aunque realmente existen limitaciones metodológicas en todos ellos (en cuanto al correcto uso de controles, las herramientas de valoración de los síntomas...) que hacen que no tengan toda la fuerza requerida para que el uso de probióticos se considere hoy día una herramienta terapéutica eficaz para el TEA. Otra de las aproximaciones que se han utilizado es el trasplante de la microbiota fecal, un procedimiento mediante el cual se introduce la microbiota presente en las heces de donantes sanos en el intestino de pacientes. De esta forma no se limita el estudio a ciertas especies de microorganismos, sino que se amplía a todas las especies que componen una microbiota sana. En un

interesante estudio realizado en 2017 se determinó que el trasplante de la microbiota fecal sana en niños con TEA mejoraba los síntomas gastrointestinales en un 80% de los casos, y también 17 síntomas conductuales asociados al TEA. Estos estudios dejan la puerta abierta al diseño de intervenciones terapéuticas que en el futuro puedan ser aplicadas para el tratamiento de niños con TEA.

De forma complementaria, la revista *Cell* ha publicado recientemente un trabajo en el cual se realizaron trasplantes de microbiota fecal procedente de niños con TEA a ratones libres de microbiota, observándose que la descendencia de estos animales trasplantados presentaba síntomas conductuales característicos del TEA, como las conductas repetitivas y la dificultad de socialización. Curiosamente, en este estudio no se encontró una situación de inflamación crónica asociada al intestino, quedando descartada la implicación de citoquinas en la aparición de los síntomas en los animales. Los datos obtenidos sugieren sin embargo que ciertos defectos en la utilización metabólica de aminoácidos por parte de los microorganismos que componen la microbiota podrían ser el mecanismo clave por el cual ésta modularía la conducta en los ratones, dado que muchos metabolitos derivados de los aminoácidos son neuroactivos y su déficit o aumento podría afectar al desarrollo del sistema nervioso central. Aunque los autores del trabajo subrayan el peso que la genética tiene para el desarrollo del TEA, a la luz de sus resultados proponen que la microbiota de los individuos que lo padecen contribuye al fenotipo final, siendo además ésta un factor heredable (no olvidemos que al nacer poseemos la microbiota procedente de nuestra madre) que puede modificarse sin embargo con la dieta, las situaciones de estrés, el consumo de medicamentos o algunas enfermedades.

No hay duda que queda mucho camino por andar para llegar a entender la influencia de la microbiota en nuestra fisiología y su papel en el desarrollo de muchas patologías, pero resulta muy interesante el hecho de que se abran nuevas posibilidades terapéuticas en relación a todas estas enfermedades. Quizás en el futuro la modificación de la microbiota en niños con TEA o en personas con Parkinson (por citar dos ejemplos) pueda al menos suavizar los síntomas de estas enfermedades, suponiendo un tratamiento eficaz y normalizado para todos los afectados. Sinceramente espero que así sea.

Para saber más:

Butler, M.I., Cryan, J.F. and Dinan, T.G. Man and the microbiome: a new theory of everything? *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2019. 15:371-98

-
- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H.Y., Liu, Q. and Wang, R.-F. Impact of microbiota on central nervous system and neurological disease: the gut-brain-axis. *Journal of Neuroinflammation* 2019. 16:53
- Srikantha, P. and Mohajeri, M.H. The posible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. *International Journal of Molecular Sciences* 2019. 20:2115
- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G.B., Mencaroni, E. and Esposito, S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients* 2019. 11:521
- Sharon, G., Cruz, N.J., Kang, D.W., Gandal, M.J., Wang, B., Kim, Y.M., et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell* 2019. 177:1600-1618
-
-

MÉTODOS DE SECUENCIACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS: PRIMERA GENERACIÓN

por JOSÉ MIGUEL VALDERRAMA MARTÍN*, FRANCISCO ORTIGOSA* Y RAFAEL A. CAÑAS⁺

*ESTUDIANTE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR, 4^A PLANTA EDIFICIO I+D, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, 29071.

⁺PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA, 4^A PLANTA EDIFICIO I+D, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, 29071.

JMVALDERRAMA@UMA.ES, FORTIGOSA@UMA.ES, RCANAS@UMA.ES

La secuenciación de genomas, desde el descubrimiento del ADN como molécula portadora de la información genética heredable, ha ido ganando importancia debido a la gran cantidad de información que aporta y a la utilidad de esta en diferentes campos de la ciencia. Con este artículo se inicia una serie en la que se revisan los métodos de secuenciación de ácidos nucleicos. Los primeros métodos de secuenciación permitieron el avance fundamental de la Biología Molecular, abrieron las puertas para el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación e iniciaron el desarrollo de nuevas disciplinas científicas que hoy tienen gran repercusión como son la Genómica y la Transcriptómica.

Genome sequencing, since the discovery of DNA as a molecule that carries inheritable genetic information, has been gaining importance due to the large amount of information that provides and its usefulness in different fields of science. This article begins a series that reviews nucleic acid sequencing methods. The first sequencing methods allowed the fundamental advancement of Molecular Biology, opened the doors for the development of new sequencing technologies and started the development of new scientific disciplines that today have great repercussions such as Genomics and Transcriptomics.

Palabras clave: secuenciación, primera generación, Maxam y Gilbert, Sanger.

Enviado: 03/09/2019

Keywords: sequencing, first generation, Maxam and Gilbert, Sanger.

Aceptado: 27/04/2020

Uno de los grandes intereses de los científicos y científicas siempre ha sido entender dónde y cómo se codifica toda la información que determina el desarrollo de los seres vivos y muchas han sido las suposiciones acerca de esto desde edades tempranas de la Ciencia. Pero no fue hasta 1952 que los estudios realizados por Alfred Hershey y Martha Chase demostraron cuál era realmente la macromolécula sobre la que recaía el papel de transmitir la información genética en los organismos^[1]. La macromolécula en cuestión se trataba de los ácidos nucleicos (fundamentalmente el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN) en algunos tipos de virus), no las proteínas como habían propuesto otros investigadores. Desde entonces, innumerables han sido los estudios que se han centrado en esta macromolécula y que han llevado hasta la secuenciación de los genomas (conjunto de información genética contenido en un ser vivo, incluyendo los virus). Sólo un año después, en 1953, y siguiendo las reglas de Erwin Chargaff sobre las proporciones de las bases nitrogenadas en el ADN^[2,3], se propuso la estructura en doble hélice del ADN por parte de James Watson y Francis Crick^[4], usando los datos cristalográficos obtenidos por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins. Además, en 1958

Matthew Meselson y Franklin Stahl demuestran que la replicación del ADN es semiconservativa^[5], lo que pone de relieve la importancia de la estructura en doble hélice del ADN. Estos y otros antecedentes, tanto científicos como técnicos, establecieron una base firme que condujo al desarrollo de los primeros métodos de secuenciación de ácidos nucleicos. Estos aparecieron en los años 60 del siglo XX aunque eran muy limitados y fueron ampliamente superados por los diseñados al final de los años 70 del siglo XX. Estos últimos, han tenido mucho más recorrido y han sido empleados de forma rutinaria durante casi medio siglo.

De entre todos los que aparecieron fueron dos los de mayor éxito: el método de modificación y escisión química ideado por Allan Maxam y Walter Gilbert^[6] y el método de secuenciación por síntesis diseñado por Frederick Sanger^[7]. Debido al extraordinario desarrollo de las técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos, a estos métodos se los conoce actualmente como de primera generación. De entre ambos, ha sido el método de Sanger el que ha tenido una mayor aceptación y desarrollo, siendo el que ha permitido la fundación de la Genómica gracias a la primera secuenciación completa de un genoma de ADN, el

del bacteriófago ϕ X174 (5.386 pb)^[8] (curiosamente el primer genoma secuenciado fue el del bacteriófago MS2 que es un virus ARN y se realizó directamente sobre su molécula ARN con métodos puestos a punto previamente por Sanger en los años 60^[9,10]). Además, la automatización de esta técnica fue definitiva para la consecución del Proyecto Genoma Humano. Sin embargo, el desarrollo tecnológico y bioinformático ha propiciado el surgimiento y la expansión de las técnicas de secuenciación masiva de ácidos nucleicos conocidas como secuenciación de próxima generación (NGS en inglés), provocando que las técnicas de primera generación hayan dejado de ser usadas para la secuenciación de genomas completos. No obstante, actualmente la secuenciación de Sanger sigue siendo una técnica básica utilizada o requerida por todos los laboratorios donde se realiza clonación molecular.

Método de escisión química (Maxam y Gilbert)

El método de secuenciación químico diseñado por Allan Maxam y Walter Gilbert fue publicado en 1977^[6] y mejorado en 1980^[11]. Esta técnica se basa en la escisión específica de bases nitrogenadas en la cadena de ADN y la posterior ruptura de la cadena de ADN en el sitio de la escisión de la base nitrogenada debido a su mayor fragilidad (Figura 1). En la técnica original se realizan cuatro reacciones de escisión diferentes. En la primera reacción se metilan las purinas, es decir, guaninas (posición N7) y adeninas (posición N3), usando dimetilsulfato. Estas modificaciones hacen que el enlace glucosídico se pueda romper fácilmente mediante calor. Finalmente, la escisión de estas bases provoca que el enlace entre la desoxirribosa y el fosfato sea más inestable y se pueda romper en medio básico a 90° C. La siguiente reacción permite la escisión de la adenina preferentemente sobre la guanina. Puesto que su enlace glucosídico es más débil que el de la guanina cuando ambas están metiladas, se pueden usar ácidos diluidos para la escisión preferencial de la adenina. Para la ruptura de la cadena del ADN se usa el mismo procedimiento que el descrito anteriormente. En el caso de las bases pirimidínicas las reacciones químicas son mucho más complejas usándose reacciones secuenciales con hidracina y piperidina. Primero la hidracina elimina las citosinas y timinas llegando a abrir el anillo de la desoxirribosa. Posteriormente la piperidina realiza la ruptura de la cadena de ADN rompiendo el enlace con el fosfato. La última de las reacciones permite la escisión de la citosina y es la misma descrita para

ambas pirimidinas salvo que se añade 2 M de NaCl lo que inhibe la reacción de escisión de las timinas. En posteriores versiones del método se emplearon diferentes reacciones químicas. En la de 1980, cambió el método de modificación y escisión de ambas purinas, en este caso se escinden mediante el uso de un ácido. Además, se emplea la modificación por dimetilsulfato junto a piperidina para la escisión de las guaninas, y no preferentemente de las adeninas como se hacía en la versión original donde esta reacción en ocasiones podía originar ambigüedad en la interpretación.

Estas reacciones químicas no son totalmente eficaces por lo que se genera una serie de fragmentos de distinto tamaño por cada reacción de modificación de bases. Para la identificación de los fragmentos y la determinación de la secuencia de ADN se requiere el marcaje radioactivo con ³²P del extremo 5' del ADN a secuenciar mediante el uso de una quinasa. Los productos las reacciones de escisión son resueltos en un gel de poliacrilamida, el cual es revelado mediante una autorradiografía. Los productos de cada reacción específica de modificación se cargan en calles separadas del gel lo que permite identificar la secuencia del de la molécula de ADN en cuestión por los patrones de bandas que se obtienen en las diferentes calles determinando cada una de ellas el sitio de escisión para un nucleótido o dos en concreto (Figura 2).

El rango de separación (tamaño) de fragmentos de los geles de poliacrilamida determina el tamaño del producto de la secuenciación llegando a unas 250 bases^[11]. Una de las ventajas de este método reside en que no se necesita realizar la clonación o amplificación del fragmento a secuenciar como ocurre en el de Sanger. Esta fue una de las razones que hicieron que a pesar de publicarse dos años después que el método de Sanger en un principio su difusión fuese mucho mayor que este último. La clonación molecular no se encontraba muy extendida en aquellos momentos (la primera clonación del ADN copia completo de un gen en la Universidad de Málaga no fue hasta el año 1993^[12]), por ello era una gran ventaja usar un método que no necesitaba de ella, bastaba con la purificación del ADN y su fragmentación con enzimas de restricción. Sin embargo, este método requiere de ADN monocatenario, el uso de compuestos químicos peligrosos y una mayor manipulación que el método de Sanger. Finalmente, estos problemas junto con la diseminación de la clonación molecular por todo el mundo, la mejora de la síntesis de oligonucleótidos, y un mayor desarrollo instrumental y metodológico de la técnica de Sanger hicieron que su uso terminase abandonándose.

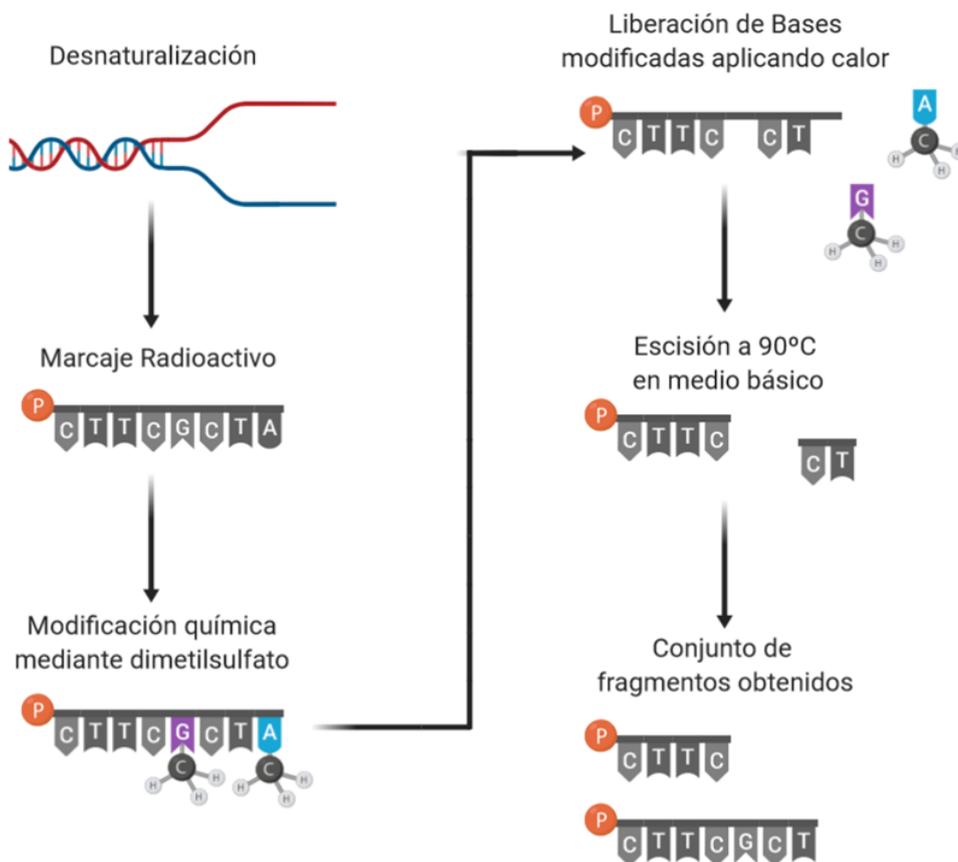


Figura 1. Representación esquemática de la modificación química y escisión de las purinas llevadas a cabo en el método de Maxam y Gilbert de 1977^[6]. Las reacciones químicas no son totalmente eficaces y se dan lugar diferentes productos tras las escisiones. Imagen diseñada en Biorender.

Método de terminación de la cadena (Sanger)

La primera versión del método de Sanger se publicó inicialmente en 1975⁷ y fue completado en 1977 con el uso de dideoxynucleótidos terminadores^[13]. Se trata de un método de secuenciación por síntesis, es decir, basado en la replicación de una molécula de ADN por la ADN polimerasa. A partir de un oligonucleótido cebador la ADN polimerasa origina un conjunto de oligonucleótidos de diferentes tamaños y complementarios a la hebra molde (Figura 3A). La actividad enzimática de todas las moléculas de la ADN polimerasa no es sincrónica por lo que se pueden generar productos (oligonucleótidos) de tamaños aleatorios. Además, en esta reacción uno de los cuatro desoxinucleótidos trifosfato (dNTP) se encuentra marcado radioactivamente (³²P). Posteriormente, tras purificar los productos de la primera reacción se debían realizar dos tipos de reacciones con la ADN polimerasa llamadas *minus* y *plus*, y basadas en el uso diferencial de los desoxinucleótidos y que por combinatoria dan lugar a ocho reacciones diferentes. En las reacciones *minus* se incorporan tres de los desoxinucleótidos (ej. dATP, dTTP y dGTP) pero no el cuarto (ej. dCTP) (Figura 3B). En las reacciones *plus*

sólo se incorpora un desoxinucleótido (ej. dCTP) así los productos de esta reacción deben tener terminar en el mismo nucleótido (en este caso C) y presentar un nucleótido más que el producto equivalente de la reacción *minus* (Figura 3C). Los productos de las reacciones marcados radioactivamente (³²P) posteriormente deben resolverse en un gel desnaturalizante de poliacrilamida y revelarse en una autorradiografía. El problema de esto es que requiere la realización 8 reacciones diferentes (4 reacciones *plus* por cada uno de los diferentes dNTPs y sus reacciones *minus* correspondientes) y los resultados eran difíciles de interpretar, además que la longitud de secuenciación no era muy grande debido al sistema empleado. En 1977 se resolvieron los principales problemas al usarse nucleótidos terminadores^[13]. La ADN polimerasa usa una hebra de ADN como molde y va incorporando nucleótidos complementarios hasta introducir un terminador de la secuenciación. Estos terminadores son dideoxynucleótidos trifosfato (ddNTPs) que carecen del grupo hidroxilo (-OH) en el carbono 3' de la ribosa, de manera que no se puede introducir el siguiente desoxinucleótido (dNTPs). De este modo, en reacciones independientes sobre el fragmento que queremos secuenciar, se añaden los cuatro dNTPs (ej. dATP, dCTP, dGTP y dTTP) así como una fracción

de un ddNTPs (ej. ddATP). Esto hace que en vez de ocho reacciones se realicen cuatro y que las reacciones puedan desarrollarse a partir de un único cebador que puede ser de secuencia conocida, por ello la longitud de secuenciación puede ser mayor limitándola únicamente el método de separación de los fragmentos de ADN obtenidos. Estadísticamente hablando, se deberían producir fragmentos de todos los tamaños posibles por la introducción de esos ddNTPs en dife-

rentes momentos. Gracias a esto, y a la separación del producto de cada reacción en una electroforesis en un gel desnaturante de poliacrilamida, se puede obtener la secuencia de ADN de ese fragmento concreto atendiendo a la posición y orden de cada una de las bandas respecto a las cuatro diferentes calles que corresponden al mismo número de reacciones de secuenciación por cada ddNTP (Figura 4A).

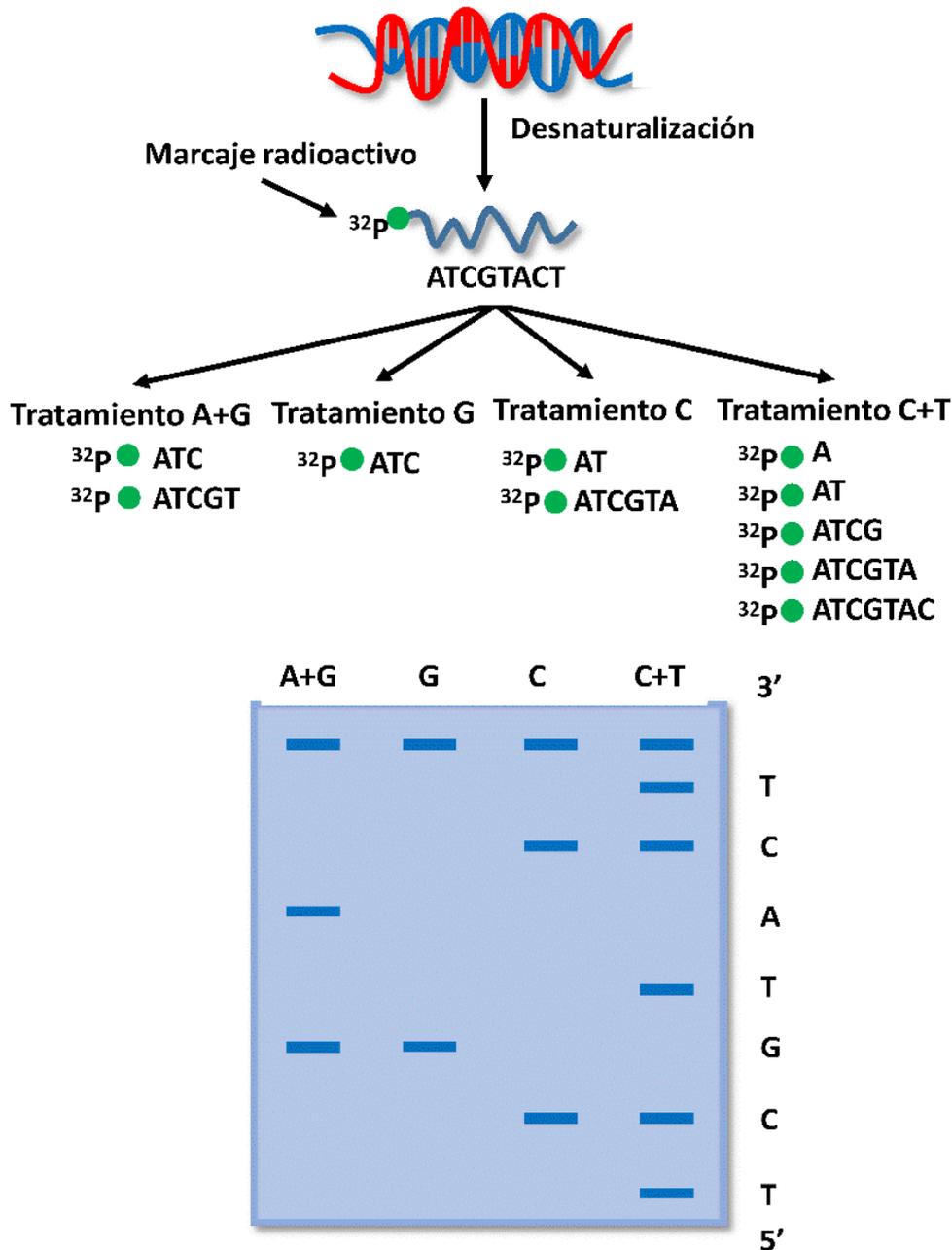


Figura 2. Ilustración esquemática del método de secuenciación por escisión química de Maxam y Gilbert en su versión de 1980^[11]. Las diferentes reacciones, llevadas a cabo de manera independiente, se separan en un gel de poliacrilamida y en función de las bandas se puede resolver la secuencia del fragmento analizado. El revelado de las bandas es posible gracias al marcaje con isotopos radioactivos.

En un principio los ddNTPs se encontraban marcados radioactivamente, con ^{32}P o ^{35}S en la posición α correspondiente a los grupos fosfato de uno de los cuatro desoxinucleótidos trifosfato. Sin embargo, esto

presenta dos importantes desventajas. Por un lado, la necesidad de realizar cuatro reacciones separadas, para cada nucleótido o combinación de nucleótidos, debido a que no se puede discernir entre las señales

radioactivas de las diferentes reacciones, y en segundo lugar el riesgo contra la salud del investigador o técnico que realizaba este proceso.

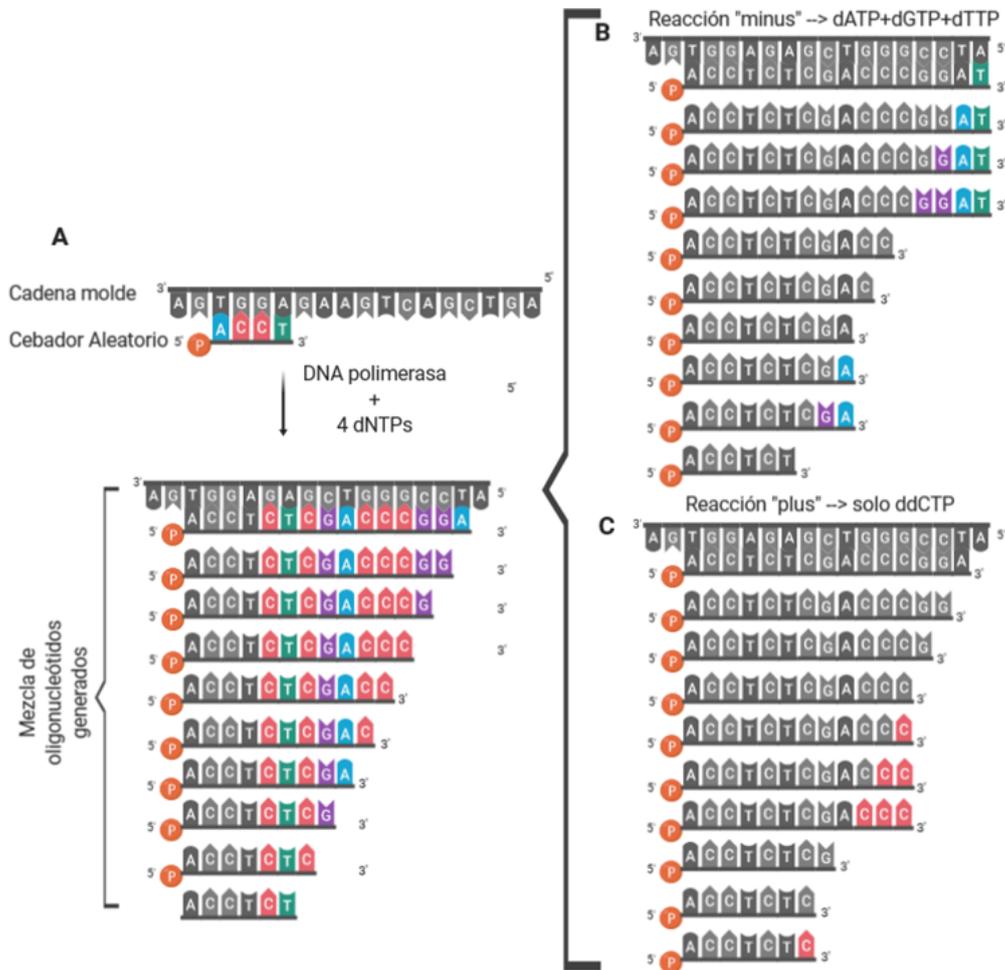


Figura 3. Representación esquemática de la primera versión del método de Sanger donde se realizaba una primera reacción con cebadores, ADN polimerasa y los 4 dNTPs para generar una mezcla de oligonucleótidos (A) que posteriormente sería usada en las reacciones *minus*, que empleaba todos los dNTPs menos uno de ellos (B), y una reacción *plus* donde se usaba el dNTP restante (C). La combinatoria da lugar a un total de 8 reacciones independientes que eran resueltas en un gel desnaturante de poliacrilamida para leer e interpretar los resultados.

Durante el proceso de secuenciación del genoma humano, estos inconvenientes fueron solventados mediante el uso de nucleótidos terminadores unidos a fluorocromos. Actualmente, se usan fluorocromos que al ser excitados a 488 nm de longitud de onda mediante un láser de Argon emiten luz a otra longitud de onda determinada. Para cada tipo de didesoxinucleótido se asocia un fluorocromo que emite luz a una longitud de onda diferente (por ejemplo, dicloro[R6G] para la adenina; dicloro[ROX] para la citosina; dicloro[R110] para la guanina; dicloro[TAMRA] para la timina)^[14]. Esto permite discernir entonces entre cada base nitrogenada dentro de una única reacción de secuenciación. Los fluorocromos son derivados de la rodamina, un compuesto orgánico heterocíclico y fluorescente. El problema que tienen estos fluorocromos es que a una misma longitud de onda de excitación (488 nm) presentan diferentes intensidades en sus respuestas de emisión. Por ello se han desarrollado

nuevos terminadores que contienen dos fluorocromos, como los *BigDye* (*Applied Biosystems*), para potenciar e igualar las señales de emisión mediante el establecimiento de un efecto de transferencia de energía entre fluorocromos («FRET», en inglés)^[14]. En los equipos actuales la detección se realiza de manera automática por parte de un fluorímetro situado en el extremo de una electroforesis capilar (Figura 4B).

En un principio tanto en el método de Maxam y Gilbert como en el de Sanger, las electroforesis se realizaban en geles desnaturantes de poliacrilamida debido a que presentaban resoluciones de hasta un nucleótido entre fragmentos de ADN, la necesaria para la secuenciación. Además, el tamaño de los geles solía ser lo mayor posible para aumentar el rango de separación de fragmentos y, por tanto, el resultado (Figura 4B). El problema de esto estribaba en su difícil manipulación unido a que las muestras cargadas en estos geles emitían radioactividad. Por ello, uno

de los principales avances en el método de Sanger fue la sustitución de estas electroforesis «convencionales» por el empleo de la electroforesis capilar. Esta implementación técnica ha permitido aumentar el tamaño de los fragmentos de secuenciación (en torno a 1.000 pb), el alto voltaje que permite aplicar ha aumentado la velocidad del proceso (anteriormente podía durar hasta ocho horas en comparación con los 15 minutos actuales), ha permitido disminuir la cantidad del material de partida hasta el nivel de nanogramos (ng, 10^{-9} g) y ha posibilitado la paralelización del proceso pudiendo realizarse hasta 384 muestras a la vez debido al pequeño diámetro de los capilares (50-100 mm)^[15]. El interior de estos capilares se encuentra silanizado por lo que su carga es negativa y no ejerce resistencia sobre el ADN cuya carga neta también es negativa. Además se encuentran rellenos de polímeros lineales que ejercen de fase estacionaria en la electroforesis.

Estos desarrollos técnicos hicieron que el método

de Sanger se hiciese con el monopolio de la secuenciación de ADN durante cerca de dos décadas que coinciden con los primeros avances importantes de la Genómica: secuenciación del primer procarionta (*Haemophilus influenzae*; 1,83 Mb)¹⁶, el primer genoma eucariota (*Saccharomyces cerevisiae*; 12,1 Mb)^[17], el primer genoma de una planta (*Arabidopsis thaliana*; 157 Mb)^[18] o el genoma humano (*Homo sapiens*; 3,2 Gb)^[19]. A pesar de los grandes avances en los métodos de secuenciación experimentados en los últimos quince años, que han cambiado los estudios genómicos, el método inventado por Sanger en 1977 sigue siendo el mejor para la secuenciación de un fragmento individual de ADN en el contexto de la manipulación de los ácidos nucleicos en el laboratorio. Sin estos pioneros de la Biología Molecular nada de lo hecho posteriormente existiría, la secuenciación de los ácidos nucleicos nos concedió la herramienta para leer los diferentes tomos del libro de la vida.

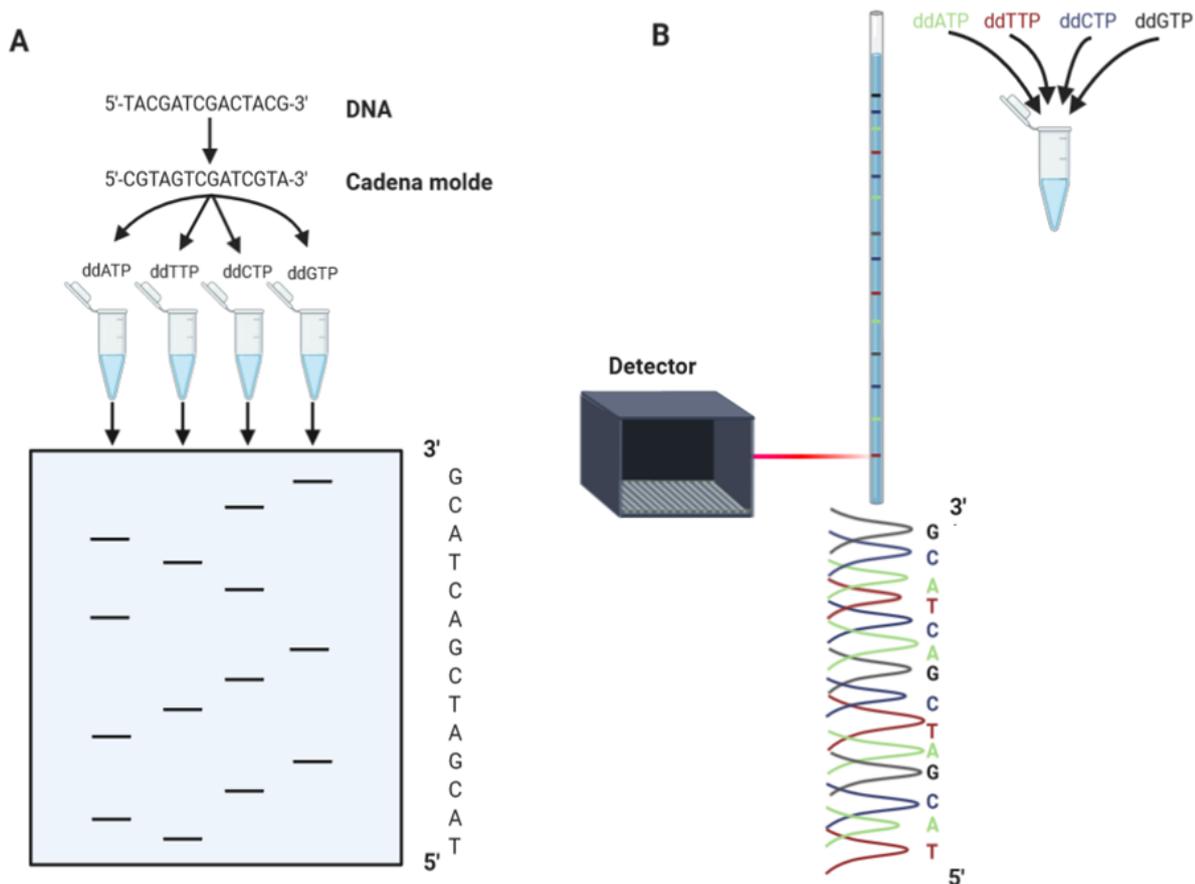


Figura 4. Secuenciación enzimática de Sanger. A) Las diferentes reacciones del método de Sanger se llevan a cabo por separado. Cada reacción cuenta con un didesoxinucleótido trifosfato marcado con un isótopo radiactivo que actúa como terminador de la reacción. Las reacciones son resueltas en un gel de poliacrilamida donde, gracias a una autorradiografía, se pueden observar los diferentes fragmentos de DNA y así descifrar la secuencia. B) Esquema del método de Sanger utilizado en la actualidad utilizando ddNTPs marcados con fluorocromos y el uso de la electroforesis capilar. Imagen diseñada en Biorender.

Referencias

- [1] Hershey A.D. y Chase M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J Gen Physiol* 36: 39-56, 1952.
- [2] Elson D. y Chargaff E. On the desoxyribonucleic acid content of sea urchin gametes. *Experientia*. 8: 143-145, 1952.
- [3] Chargaff E., Lipshitz R. y Green C. Composition of the desoxy-pentose nucleic acids of four genera of sea-urchin. *J Biol Chem* 195: 155-160, 1952.
- [4] Watson J.D. y Crick F.H. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737-738, 1953.
- [5] Meselson M. y Stahl F.W. The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 44: 671-682, 1958.
- [6] Maxam A.M. y Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 560-564, 1977.
- [7] Sanger F. y Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* 94: 441-446, 1975.
- [8] Sanger F., Air G.M., Barrell BG, Brown N.L., Coulson A.R., Fiddes C.A., Hutchison C.A., Slocombe P.M. y Smith M. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature* 265: 687-695, 1977.
- [9] Min Jou W., Haegeman G., Ysebaert M. y Fiers W. Nucleotide sequence of the gene coding for the bacteriophage MS2 coat protein. *Nature* 237: 82-88, 1972.
- [10] Fiers W., Contreras R., Duerinck F., Haegeman G., Iserentant D., Merregaert J., Min Jou W., Molemans F., Raeymaekers A., Van den Berghe A., Volckaert G. y Ysebaert M. Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene. *Nature* 260: 500-507, 1976.
- [11] Maxam A.M. y Gilbert W. Sequencing end-labeled DNA with base-specific chemical cleavages. *Methods Enzymol* 65: 499-560, 1980.
- [12] Cantón F.R., García-Gutiérrez A., Gallardo F., de Vicente A. y Cánovas F.M. Molecular characterization of a cDNA clone encoding glutamine synthetase from a gymnosperm, *Pinus sylvestris*. *Plant Mol Biol* 22: 819-828, 1993.
- [13] Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 5463-5467, 1977.
- [14] Kumar S. y Fuller C.W. Advances in Dye-Nucleotide Conjugate Chemistry for DNA Sequencing. *Perspectives in Bioanalysis* 2: 119-149, 2007.
- [15] Miksík I. y otros. Matrices for capillary gel electrophoresis—a brief overview of uncommon gels. *Biomed. Chromatogr.* 20: 458-465, 2006.
- [16] Fleischmann R., Adams M., White O., Clayton R., Kirkness E.F., Kerlavage A.R., Bult C.J., Tomb J.F., Dougherty B.A. y Merrick J.M. et al. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 269: 496-512, 1995.
- [17] Goffeau A., Barrell B.G., Bussey H., Davis R.W., Dujon B., Feldmann H., Galibert F., Hoheisel J.D., Jacq C., Johnston M., Louis E.J., Mewes H.W., Murakami Y., Philippsen P., Tettelin H., Oliver S.G. Life with 6000 genes. *Science* 274: 546: 563-567, 1996.
- [18] The Arabidopsis Genome Initiative. Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 408: 796-815, 2000.
- [19] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431: 931-945, 2004.

EL ORIGEN DE LOS VIRUS THE ORIGIN OF VIRUSES

por SERGIO ORTEGA DEL CAMPO

FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA (ESPAÑA)

SERGIODC@UMA.ES

Los virus son las entidades biomoleculares dominantes en el planeta Tierra y muestran una diversidad genética muy superior a la que presentan todas las formas de vida celulares conocidas. A pesar de los conocimientos obtenidos acerca de las propiedades moleculares de los virus y de cómo secuestran la maquinaria celular para multiplicarse y propagarse, causando enfermedades de gran importancia clínica como el VIH o el ébola, poco se conoce acerca de sus orígenes. Este artículo se ha extraído de un Trabajo de Fin de Grado que ha tenido como objetivo llevar a cabo una síntesis del estado actual de conocimientos acerca del origen y la evolución de los virus.

Viruses are the dominant biomolecular entities on Earth and show a much higher genetic diversity than all known cellular life forms. Despite the knowledge obtained about the molecular properties of viruses and how they hijack the cellular machinery to multiply and spread out, causing diseases of great clinical importance such as HIV or Ebola, little is known about their origins. This article is a on End-of-Degree Project has aimed to carry out a synthesis of the current state of knowledge about the origin and evolution of viruses.

Palabras clave: evolución de virus, mundo ARN, origen de los virus, tasa de mutación, virus gigantes, cuarto dominio de la vida, elementos genéticos egoístas.

Enviado: 03/09/2019

Keywords: virus evolution, RNA world, origin of viruses, mutation rate, giant viruses, fourth domain of life, selfish genetic elements.

Aceptado: 27/04/2020

Introducción

Los virus son parásitos acelulares estrictos que secuestran la maquinaria molecular de las células para poder multiplicarse. Fuera de sus hospedadores, los virus están constituidos como viriones que funcionan como vehículos de transporte de los genomas víricos para poder infectar a otras células.

A pesar de ser parásitos carentes de una estructura celular, si consideramos a los virus como seres vivos, aspecto no obstante que genera una serie controvertida, serían las entidades biológicas más numerosas y genéticamente diversas en la biosfera. Los virus ejercen como reguladores de los ecosistemas, frenando la expansión incontrolada de cualquier especie al propagarse más eficientemente en poblaciones altamente densas, una estrategia evolutiva que les hace entrar preferiblemente en un ciclo lítico cuando hay una gran cantidad de hospedadores. En la mediación entre los procesos lítico y lisogénico pueden participar pequeñas moléculas de comunicación víricas que median en la comunicación entre virus, un mecanismo comentado en una edición anterior de Encuentros en la Biología^[1]. Además, los virus son intermediarios de procesos de transferencia genética horizontal entre

células.

El objetivo del TFG, cuyo resumen se recoge en este artículo, fue el de presentar las principales hipótesis que la comunidad científica ha propuesto para explicar el origen de los primeros virus que aparecieron en la Tierra. Adicionalmente, se revisó el estado actual del conocimiento sobre los orígenes evolutivos de los virus existentes, así como los últimos descubrimientos y hallazgos que demuestran la enorme diversidad vírica y la influencia de los virus en la evolución de la vida.

Búsqueda de la historia evolutiva de los virus

Lo que conocemos acerca de la historia evolutiva antigua de los virus está erosionada a causa del origen temprano de los virus. Los virus están sujetos a las mismas fuerzas evolutivas que las células (mutación, deriva genética, selección y migración) y sus genomas pueden experimentar procesos complejos de evolución.

En la actualidad, el estudio de los orígenes de los virus se realiza mediante análisis filogenéticos de ge-

nes víricos, principalmente de aquellos que codifican proteínas como la ARN polimerasa dependiente de ARN. La metagenómica proporciona una fuente amplia de información evolutiva, genómica y funcional de virus, combinando técnicas de biología molecular y herramientas bioinformáticas para el desarrollo de árboles filogenéticos.

Los virus no dejan restos fosilizados en las rocas. Sin embargo, pueden dejar pistas sobre su actividad pasada en la naturaleza si forman parte de los genomas de sus hospedadores. Estudiar estos «fósiles» genómicos y entender cómo han evolucionado como parte del genoma de sus hospedadores es el campo de estudio de la paleovirología, que da nuevas perspectivas sobre los orígenes y la dinámica evolutiva de los virus^[2,3].

Origen de los virus

Los datos obtenidos con el empleo de las metodologías citadas han llevado a la comunidad científica a establecer diferentes hipótesis sobre los orígenes de los virus.

La **hipótesis de la coevolución, o del virus primero**, sugiere que los virus son anteriores a las formas de vida celulares, apareciendo en un mundo ARN primitivo a partir de replicones de ARN que precedieron a las formas celulares. Esta hipótesis sugiere que los virus jugaron un papel importante en el origen de las células y en la evolución de éstas a través de miles de millones de años de interacción parásito-hospedador (Figura 1).

Una de las observaciones que corroboran el origen precelular de los virus es la existencia de una relación inversa entre el tamaño del genoma y la tasa de mutación. Los virus ARN y los viroides tienen las tasas de mutación más altas. Estos agentes evolucionarían a partir de replicones de ARN primitivos, los cuales no poseerían sistemas de corrección y dispondrían de un tamaño limitado para evitar las excesivas mutaciones que los llevaran a la extinción^[4]. La aparición del ADN y de los sistemas de reparación y corrección reduciría de manera progresiva las tasas de error y permitiría el aumento del tamaño del genoma. En el marco de esta hipótesis, los viroides serían supervivientes del mundo ARN. Los viroides tienen un genoma pequeño, con un alto contenido en guaninas y citosinas, más estables a las altas temperaturas de la tierra primitiva. No codifican proteínas, apareciendo en un entorno libre de ribosomas. Algunos viroides presentan ribozimas cabeza de martillo, moléculas de ARN con actividad catalítica que han sido considerados como fósiles vivientes del mundo ARN^[5].

La dificultad a la que se enfrenta esta hipótesis es

que todas las especies de virus son parásitos genéticos estrictos de células, y resulta contradictorio afirmar que los virus sean anteriores a las células. Otra observación que no puede explicar el origen precelular de los virus es que no existen virus ARN conocidos que infecten a arqueas, haciendo posible que nunca hayan existido virus ARN que infecten a arqueas^[6]. Es probable que las arqueas hayan desarrollado mecanismos de defensa que eliminaron los virus ARN o que aún no se haya descubierto virus ARN que infecten arqueas.

La hipótesis reductiva, de la degeneración o de la célula primero postula que los virus provienen de células con un estilo de vida parasitario o simbiótico que fueron perdiendo genes, compuestos moleculares y, en última instancia, la estructura celular básica (Figura 1).

En el mundo celular existen casos de reducción genómica extrema como mecanismo de adaptación a una vida parasitaria o simbiótica. Estos organismos están en sus hospedadores en poblaciones pequeñas, sufriendo ciclos de vida asexual, causando la fijación de mutaciones que dan lugar a elementos génicos móviles y pseudogenes que inactivan y eliminan genes^[7].

El origen celular de los virus cobró fuerza con el descubrimiento de los virus gigantes, virus ADN bicatenarios con los genomas más grandes del mundo viral. Los virus gigantes pueden contener genes que codifican proteínas que intervienen en la reparación y traducción del ADN, la síntesis de polisacáridos e incluso la fermentación de azúcares.

Científicos como Gustavo Caetano-Anolles han planteado que los virus gigantes pueden constituir un cuarto dominio dentro del árbol filogenético de la vida, apoyándose en el análisis de proteínas con dominios FSF (Fold Super Families), con un tipo de plegamiento altamente conservada en la evolución y con un origen muy antiguo. La existencia de proteínas con dominios FSF comunes en células y virus, además de otras que están presentes únicamente en virus que infectan a un dominio celular determinado, ha propuesto la existencia de un linaje común entre los virus y las actuales formas celulares, reafirmando el origen celular de los virus por vía reductiva^[8,9]. Algunos científicos han sido bastante críticos con la hipótesis reductiva, en especial con la posibilidad de considerar a los virus gigantes como un cuarto dominio pues los análisis filogenéticos basados en las proteínas FSF no han tenido en cuenta las altas tasas de mutación y evolución de los genomas víricos. Los críticos con la hipótesis reductiva postulan que el genoma de los virus gigantes ha sido resultado de eventos de transferencia genética horizontal en los que virus ADN bicatenarios de menor tamaño fueron

secuestrando genes celulares. En 2017 se descubrió a partir de datos metagenómicos el *Klosneuvirus*. Este virus gigante posee genes que codifican enzimas aminoacil-ARNt sintetasas y factores de traducción

íntimamente relacionados con protistas y algas unicelulares, lo que reafirmaría la aparición de los virus gigantes como el resultado de una ganancia de genes adquiridos de sus hospedadores^[10].

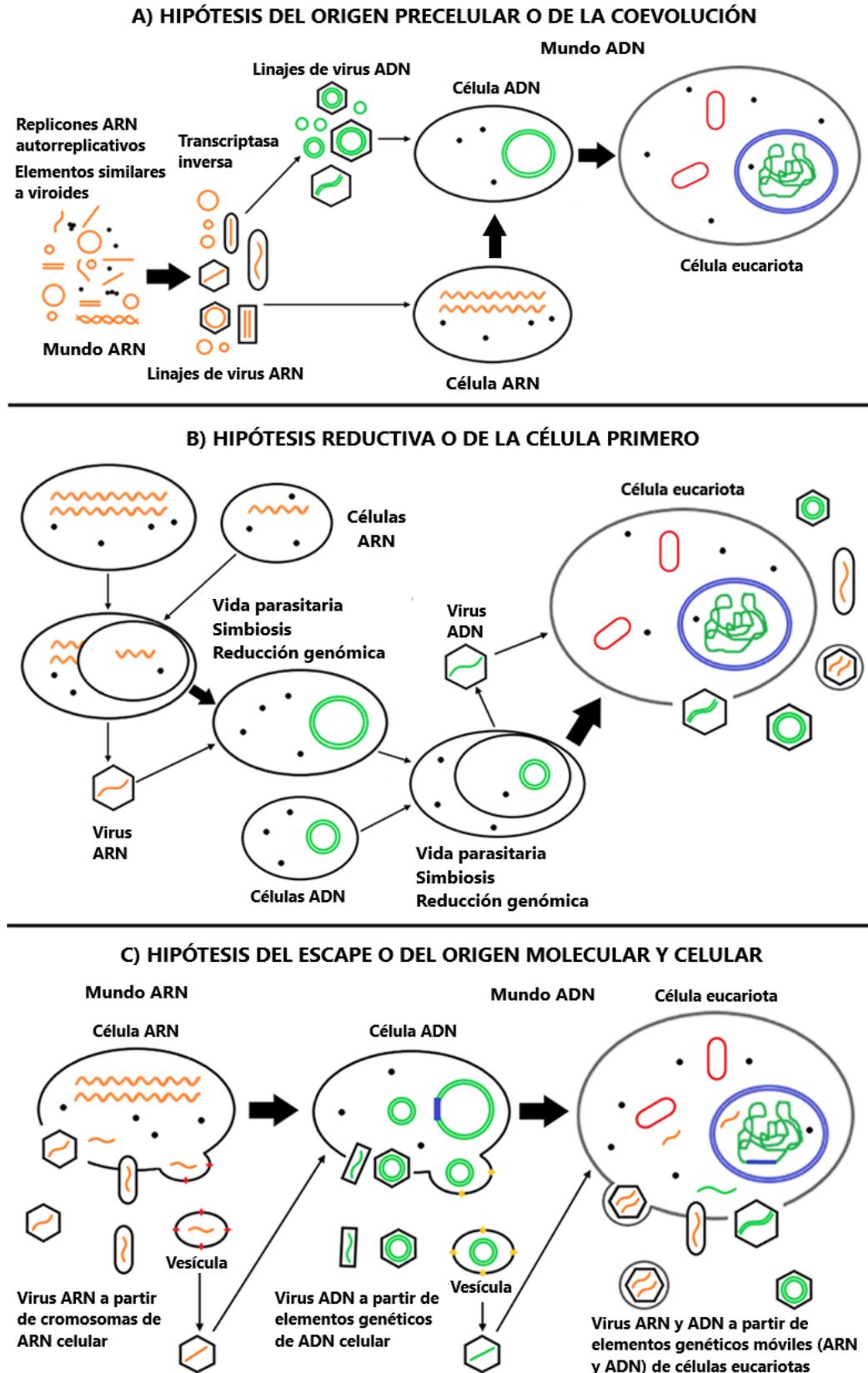


Figura 1: Representación esquemática de las tres principales hipótesis sobre los orígenes de los virus. A) Hipótesis del origen precelular o de la coevolución. B) Hipótesis reductiva o de la célula primero. C) Hipótesis del escape o del origen celular y molecular de los virus. De creación propia.

La **hipótesis del origen molecular y celular de los virus o hipótesis del escape** sugiere que los virus evolucionaron a partir de fragmentos o elementos genéticos celulares que poseían o adquirieron la capacidad de replicarse de manera independiente al genoma celular. Estos virus primitivos captarían otros genes para formar cápsides o vesículas que les permitirían escapar de las células y sobrevivir de manera transitoria fuera de la célula (Figura 1). Los análisis genéticos han demostrado que diversos elementos genéticos celulares autónomos o egoístas comparten genes distintivos con los virus. Sin embargo, aún no se ha podido explicar el mecanismo por el cual los virus pudieron adquirir proteínas de sus hospedadores ancestrales para constituir la cápside. Los análisis comparativos de proteínas han corroborado la existencia de similitudes entre proteínas estructurales víricas con diversas proteínas celulares. Otro aspecto que refutaría la hipótesis del escape es la falta de homólogos celulares de las polimerasas víricas, probando que estas proteínas podrían haber aparecido antes que las células. También se ha planteado que los homólogos celulares de las polimerasas víricas hubieran pertenecido a algún linaje celular ya extinto^[11]. La hipótesis del escape se ha visto reforzada recientemente debido al descubrimiento del plásmido pR1SE, aislado de la arquea *Halorubrum lacusprofundi* R1S1. El mecanismo de transferencia de pR1SE se asemeja al de los virus. Contiene genes que codifican proteínas asociadas a membrana similares a las proteínas que forman las cubiertas de las vesículas de transporte en las células. Además, puede integrarse en el cromosoma de la arquea e incorporar y transferir genes cromosómicos. Estas propiedades permiten que pR1SE pueda formar vesículas y escapar de la célula, entrar e integrarse en el cromosoma de otras arqueas R1S1 que no contienen el plásmido. Este hallazgo apoyaría que los virus evolucionaron como elementos genéticos celulares capaces de infectar a otras células, escapar y propagarse en nuevos hospedadores^[12].

Algunos científicos han postulado una nueva hipótesis que combina el origen precelular y del escape de las células como elementos genéticos egoístas. Es conocida como la **hipótesis híbrida o del origen precelular-escape de los virus**. La falta de homólogos celulares de proteínas víricas implicadas en la replicación del genoma, como la ARN polimerasa dependiente de ARN y la idea de que las primeras formas de vida consistirían en genomas replicadores libres corroboran un posible origen precelular. Por contra, las similitudes entre proteínas celulares y proteínas estructurales víricas, así como la presencia de genes compartidos en virus y elementos genéticos autónomos en las células confirmarían la hipótesis

del origen de los virus a partir de elementos genéticos egoístas^[13].

La hipótesis híbrida postula que los primeros virus surgirían como moléculas de ácidos nucleicos similares a los viroides actuales, los cuales se aprovecharían de las polimerasas de replicones de ARN autosuficientes. Con la aparición de las células, muchos de estos elementos genéticos acabarían integrándose en los genomas celulares, dando lugar a elementos genéticos autónomos o egoístas. A lo largo de la evolución, estos elementos genéticos egoístas fueron secuestrando genes celulares que codificarían las proteínas necesarias para formar las primeras cápsides, dando lugar a la emergencia de los primeros virus verdaderos (Figura 1).

Orígenes y evolución de los virus eucariotas

La comunidad científica ha realizado la reconstrucción de los posibles orígenes de los virus eucariotas, cuyos ancestros se remontarían a virus procariotas. Estos análisis están basados en estudios comparativos de elementos genéticos víricos y celulares, así como de proteínas. Científicos como Eugene Koonin y Mark Kurovich han postulado que los virus ADN bicatenarios eucariotas provendrían de bacteriófagos de la familia *Tectiviridae*. Los tectivirus se insertarían en múltiples ocasiones en células proto-eucariotas junto con sus hospedadoras α -proteobacterias endosimbióticas, antepasados de las mitocondrias. El genoma de los tectivirus divergiría en ADN mitocondrial y en elementos genéticos móviles. Estos elementos genéticos móviles, a través del secuestro de genes que codificaran las proteínas de la cápside, darían lugar a los ancestros de los virus ADN bicatenarios^[13].

Los virus ARN son otro de los casos más estudiados debido a que constituyen el grupo más diverso de virus eucariotas y a que poseen una gran importancia sanitaria. Los primeros virus ARN eucariotas serían virus ARN monocatenarios de polaridad positiva, dado que no existen en procariotas estos virus y a que utilizan la estrategia genómica de replicación y expresión más simple, pudiendo haber surgido por primera vez en eucariotas. A partir de estos virus surgirían al menos dos veces de manera independiente los virus ARN bicatenarios, mientras que los virus ARN monocatenarios de polaridad negativa habrían surgido de los virus ARN bicatenarios^[14].

Las interacciones que han establecido los virus ARN con sus hospedadores han llevado al desarrollo de una asociación a largo plazo, de codivergencia. Aunque se requiere de estudios más profundos, se

ha postulado que los virus ARN de vertebrados y de plantas surgieron a partir de virus ARN de artrópodos. Los artrópodos están presentes en casi todos los nichos ecológicos, manteniendo interacciones con otros organismos eucariotas como reservorios víricos y poseen una diversidad viral mayor que los virus de vertebrados y plantas^[15].

Los retrovirus son virus ARN de gran interés sanitario y evolutivo. En principio se consideraba que los retrovirus podrían haber aparecido hace aproximadamente 100 millones de años. Sin embargo, análisis filogenéticos de 36 linajes de elementos víricos endógenos en peces y anfibios extienden el origen de los retrovirus hasta el origen de los vertebrados, o antes, en los mares del periodo Ordovícico, en la era Paleozoica temprana, hace entre 460-550 millones de años^[16].

Recientes estudios sugieren que los retrovirus se originaron a partir de los retrotransposones Ty3/gitanos, elementos genéticos móviles de ADN presentes en eucariotas y que se transportan por la célula en forma de ARNm. En el pasado, retrotransposones LTR adquirirían los genes necesarios que codificasen las glucoproteínas de la envoltura, es decir, los precursores de los genes *env*. Otra hipótesis planteada es que en realidad los retrotransposones podrían haber surgido de retrovirus que perdieron los genes *env*. Sin las glucoproteínas expresadas por *env*, los retrovirus no podrían formar la envoltura ni escapar de la célula hospedadora. Es posible que los retrovirus constituyan un grupo polifilético que comparte una relación más estrecha con un linaje de los retrotransposones Ty3/gitanos^[17].

Conclusiones

Todo lo que se conoce de la naturaleza de los virus y del origen de la vida ha servido como base para estudiar los orígenes de los virus. Aunque se han establecido relaciones evolutivas entre los virus y sus hospedadores en eucariotas, el origen temprano de los virus, de los primeros virus, sigue siendo un misterio pendiente de resolución por la comunidad científica. La existencia de pruebas que refutan y corroboran todas las posibles hipótesis puede hacer posible que todas las hipótesis sean correctas, y que las distintas clases de virus pudieran surgir por diferentes rutas. En cualquier caso, todas las hipótesis han ayudado a

mejorar nuestra comprensión sobre los virus actuales.

Referencias

- [1] Borrego, J. J (2019). ¿Se comunican los virus?. *Encuentros en la Biología*, XII: 7-8.
- [2] Patel, M. R., Emerman, M. y Malik, H. S (2012). Paleovirology - Ghosts and gifts of the past. *Current Opinion in Virology*, 1: 304-309.
- [3] Feschotte, C. y Gilbert, C. (2012). Endogenous viruses: Insights into viral evolution and impact on host biology. *Nature Reviews Genetics*, 13: 283-296.
- [4] Holmes, E. C (2011). What Does Virus Evolution Tell Us about Virus Origins? *Journal of Virology*, 85: 5247-5251.
- [5] Flores, R., Sanjuán, R., Gago-Zachert, S., Elena, S. F. y Serra, P. (2014). Viroids: Survivors from the RNA World? *Annual Review of Microbiology*, 68, 395-414.
- [6] Prangishvili, D. y otros (2017). The enigmatic archaeal virosphere. *Nature Reviews Microbiology*, 15: 724-739.
- [7] McCutcheon, J. P. y Moran, N. A (2012). Extreme genome reduction in symbiotic bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 10: 13-26.
- [8] Nasir, A., Sun, F. J., Kim, K. M. y Caetano-Anollés, G. (2015). Untangling the origin of viruses and their impact on cellular evolution. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1341: 61-74.
- [9] Nasir, A., Kim, K. M. y Caetano-Anollés, G. (2017). Phylogenetic tracings of proteome size support the gradual accretion of protein structural domains and the early origin of viruses from primordial cells. *Frontiers in Microbiology*, 8: 1178.
- [10] Schulz, F. y otros (2017). Giant viruses with an expanded complement of translation system components. *Science*, 356: 82-85.
- [11] Krupovic, M. y Koonin, E. V (2017). Multiple origins of viral capsid proteins from cellular ancestors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114: 2401-2410.
- [12] Erdmann, S., Tschitschko, B., Zhong, L., Raftery, M. J. y Cavicchioli, R. (2017). A plasmid from an Antarctic haloarchaeon uses specialized membrane vesicles to disseminate and infect plasmid-free cells. *Nature Microbiology*, 2: 1446-1455.
- [13] Koonin, E. V., Dolja, V. V. y Krupovic, M. (2015). Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology*, 479-480: 2-25.
- [14] Dolja, V. V. y otros (2018). Origins and Evolution of the Global RNA Virome. *MBio*, 9: e02329-18.
- [15] Shi, M. y otros (2016). Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*, 540: 539-543.
- [16] Zhang, Y. Z., Wu, W. C., Shi, M. y Holmes, E. C (2018). The diversity, evolution and origins of vertebrate RNA viruses. *Current Opinion in Virology*, 31: 9-16.
- [17] Hayward, A. (2017). Origin of the retroviruses: when, where, and how? *Current Opinion in Virology*, 25: 23-27.

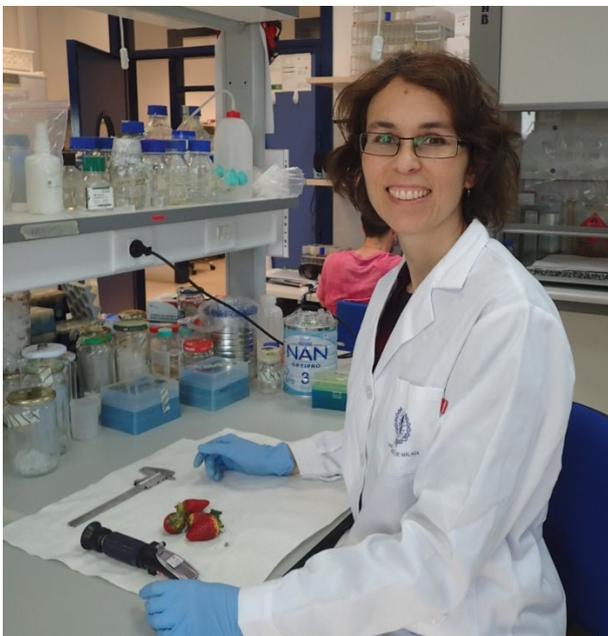
Mujeres STEM@UMA

El número de primavera de la sección pretende visibilizar a las investigadoras que trabajan en el campo de la Fisiología Vegetal. Estas excelentes científicas realizan sus investigaciones en el Departamento de Botánica y Fisiología Vegetal de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga y en el Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea «La Mayora» (IHSM-UMA-CSIC).



*Unidad para la Igualdad
entre mujeres y hombres*

Investigación en Fisiología Vegetal



Dra. Gloria María López Casado

glorialc@uma.es

Departamento de Botánica y Fisiología Vegetal, Área de Fisiología Vegetal. Universidad de Málaga

Licenciada en Biología en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga en 2001, comenzó en el mundo de la investigación en su último año, realizando un trabajo de tesis de licenciatura (tesina) donde

caracterizó la mancha solar de fruto de tomate. Posteriormente, el tema central de la tesis doctoral, realizada entre el departamento de Bioquímica de la UMA y la estación experimental La Mayora del CSIC y defendida en 2006, fue el estudio del papel de la cutícula vegetal en el agrietado del fruto de tomate cherry, una fisiopatía de interés común entre los agricultores de la zona que afecta al fruto en post-cosecha. Inició su etapa postdoctoral en la Universidad de Cornell, donde estuvo fundamentalmente involucrada en un proyecto relacionado con barreras interespecíficas de reproducción en tomate, adquiriendo formación tanto en técnicas de estudio de proteómica y transcriptómica, a través de métodos de secuenciación de última generación, como en la biología reproductiva de especies silvestres y cultivadas de tomate. La experiencia y el conocimiento adquirido le permitieron, entre otros aspectos, obtener un contrato postdoctoral JAE-DOC del CSIC para incorporarse como investigadora postdoctoral en el IHSM-La Mayora-UMA-CSIC, donde trabajó en diferentes proyectos relacionados con la cutícula del fruto de tomate y la generación de una población de líneas de introgresión de tomate. Actualmente se encuentra vinculada al área de Fisiología Vegetal de la Facultad de Ciencias, estudiando genes involucrados en el proceso de maduración del fruto de fresa y la síntesis de la pared celular, poniendo a punto técnicas como la edición del genoma mediante el sistema CRISPR/Cas9 y el aislamiento y purificación

de protoplastos.



Dra. María Jesús García Sánchez

mjgs@uma.es

Departamento de Botánica y Fisiología Vegetal. Área de Fisiología Vegetal. Universidad de Málaga – Fisiología de microalgas y cianobacterias en ambientes extremos.

Estudió Ciencias Biológicas y se doctoró en la Universidad de Málaga en 1994, incorporándose al área de Fisiología Vegetal como Ayudante de Facultad en 1995. En 1997, siendo Ayudante Doctora, realizó una estancia postdoctoral con una beca Marie Curie en el *Biology Department* de la Universidad de York (Inglaterra). Desde el año 2002 es Profesora Titular de Fisiología Vegetal. Ha sido Vicedecana de la Facultad de Ciencias, Coordinadora de la Licenciatura en Ciencias Ambientales y actualmente es directora del Departamento de Botánica y Fisiología Vegetal. **Pertenece al grupo PAIDI «Ecofisiología de Sistemas Acuáticos» RNM-176 desde 1999.** Inicialmente su investigación se centró en la fotosíntesis e incorporación de nutrientes en algas y, más tarde, en los mecanismos de adaptación a la salinidad e incorporación de nutrientes en fanerógamas marinas. Esta última línea de investigación, que incluyó también el estudio de plantas terrestres, fueron abordados con su participación en diferentes proyectos del Plan Nacional, Junta de Andalucía y AECL. En la actualidad participa en un proyecto europeo que estudia el efecto del incremento de la temperatura en la biología y distribución de macroalgas marinas. Además, ha codirigido dos proyectos del Plan Nacional, uno todavía en curso, sobre la adaptación de microorganismos fotosintéticos a ambientes extremos, y a las alteraciones ambientales provocadas por el cambio global.



Dra. Elena Palomo Ríos

epalomorios@uma.es

Departamento de Botánica y Fisiología Vegetal. Área de Fisiología Vegetal. Universidad de Málaga – Mejora y biotecnología de especies hortofrutícolas.

Su carrera investigadora está centrada en el desarrollo y uso de técnicas biotecnológicas en especies leñosas, con el objetivo final de la mejora de estas especies. Realizó su tesis doctoral en la UMA en 2012, obteniendo el «Premio Extraordinario de Doctorado» (2012). En ella se desarrollaron las técnicas de transformación genética en aguacate, así como el uso de esta tecnología con genes de fluorescencia y genes de defensa frente a patógenos. En 2013 realizó una estancia post-doctoral de 2,5 años en el centro de investigación *Rothamsted Research* (Inglaterra), para el desarrollo de la transformación genética en sauce y utilizando el chopo como especie modelo en estudios de genética funcional, dentro del programa «Cropping Carbon», para la disminución de la huella de carbono. Tras este periodo, regresó a España con un contrato de Reincorporación de Doctores del Plan Propio de la UMA, con un proyecto relacionado con el uso de genes de floración temprana en programas de mejora de olivo. Desde 2018, participa como Profesora Sustituta Interina en el Área de Fisiología Vegetal, lo que compagina con su investigación dentro del grupo AGR226, de «Mejora y biotecnología de especies hortofrutícolas». Durante su carrera investigadora ha participado en 9 proyectos científicos, además de 4 contratos de transferencia tecnológica con empresas.

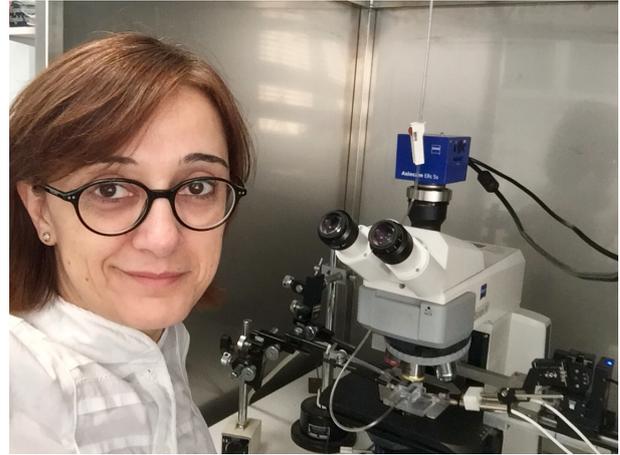


Dra. Sara Posé Albacete

sarapose@uma.es

Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea «La Mayora», Universidad de Málaga, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IHSM-UMACSIC, Málaga) – Fruticultura Subtropical y Mediterránea

Es bióloga y se doctoró por la Universidad de Málaga en 2012. Durante una estancia predoctoral en el *Institute of Food Research*, Norwich (Reino Unido) aplicó con éxito nuevas técnicas biofísicas (AFM) al análisis de paredes celulares en frutos. Tras obtener una beca posdoctoral Marie Curie FP7- IEF, investigó las paredes celulares de varios frutos carnosos de interés agronómico (fresa, tomate, manzana y berenjena) mediante diversas técnicas de base inmunológica de alto rendimiento. En 2017 obtuvo un contrato de «Reincorporación de Doctores» de la UMA. Pertenece al grupo PAIDI AGR226: «Mejora y Biotecnología de Especies Hortofrutícolas» en el que participa en la investigación tanto en proyectos nacionales, contratos con el sector agrícola, como en colaboración con diversos grupos internacionales. Es revisora habitual en revistas científicas como *Postharvest Biology and Technology* y ha participado como editora invitada en *Bio-Protocols*, *Frontiers in Plant Science* y *Plants*. Actualmente es profesora sustituta interina en el Área de Fisiología Vegetal de la Universidad de Málaga, y sigue compaginando la docencia y la divulgación con la investigación en su principal línea de investigación centrada en el estudio de las paredes celulares y su aplicación a la mejora en la calidad agronómica y la vida postcosecha del fruto de fresa.



Dra. Lourdes Rubio

lrubio@uma.es

Departamento de Botánica y Fisiología Vegetal. Área de Fisiología Vegetal. Universidad de Málaga – Tráfico de iones en plantas: electrofisiología.

Licenciada en Ciencias (Biología, 1999) por la Universidad de Málaga (UMA), con mención Extraordinaria y Premio al mejor expediente académico de la Universidad (Fundación Sevillana Electricidad). En 2004 se doctoró en Biología por esta Universidad. Desde 2005 es profesora en el Área de Fisiología Vegetal de la UMA, primero en calidad de Ayudante (2005-2008), después como Profesora Ayudante Doctora (2008-2010), Profesora Contratada Doctora (2010-2017) y, desde 2017, como Profesora Titular. Desde su incorporación al Dpto. como Becaria de Investigación (FPU 2000-2004) ha trabajado en la aplicación de la electrofisiología para el estudio de los mecanismos de transporte y la homeostasis iónica en plantas. Investigadora del Grupo PAIDI «Ecofisiología de Sistemas Acuáticos» RNM-176 desde 2004, ha participado de manera ininterrumpida en proyectos de investigación del Plan Nacional, de Cooperación Internacional y de la Junta de Andalucía. De 2007 a 2008 realizó una estancia postdoctoral en el *Plant Sciences Dpt.*, de la Universidad de Cambridge (Inglaterra) donde aplicó técnicas fluorimétricas y *patch-clamp* para analizar flujos de calcio y transducción de señales en células vegetales. Posteriormente, en 2016 realizó una estancia de investigación en el *Istituto di Biofisica* (CNR, Génova, Italia) para analizar los flujos aniónicos en fanerógamas marinas. Desde 2014 es investigadora de la Red de Excelencia «Sistemas de transporte de Na y K en plantas». Sus trabajos científicos se centran en el estudio de los mecanismos relacionados con el tráfico de iones en células vegetales, con especial interés en las fanerógamas marinas, siendo autora de una treintena de publicaciones relevantes en este campo. Imparte docencia en los Grados en Biología, Ciencias Ambientales y Bioquímica, así como en el Máster en Análisis y Gestión

Ambiental de la Facultad de Ciencias y participa en el Programa de Doctorado de Biotecnología Avanzada. Ha dirigido más de una docena de trabajos fin de estudios de carácter experimental y dos tesis doctorales relacionadas con los mecanismos de incorporación de nutrientes en plantas. Desde 2013 es Tutora Académica de los programas de Movilidad Internacional de estudiantes del Grado en Biología (UMA) y Mentora del Plan de Formación de Profesorado Novel de la UMA. En 2015 participó en el Programa Campus Científico de Verano (CEI Andalucía Tech) y desde 2017 es Mentora en talleres de divulgación «Guíame AC-UMA» incluidos en «Encuentros con la Ciencia». Desde ese mismo año es Vocal Académica del comité de Ciencias de la *Agencia Valenciana D'Avaluación I Prospectiva* (AVAP). En 2016 fue elegida miembro de la Junta de Centro de la Facultad de Ciencias (UMA) donde además ocupa el cargo de Vicedecana de Posgrados y Movilidad Internacional desde 2018, siendo Vocal de Ciencias en la Comisión de Posgrado de la Universidad de Málaga.

dentro del Programa de Contratación de Doctores INIA-Comunidades Autónomas. En 2008 se incorporó como profesora Ayudante Doctora al área de Fisiología Vegetal del Departamento de Biología Vegetal de la Universidad de Málaga, del que es Profesora Titular en la actualidad. Su carrera investigadora se ha centrado en la embriogénesis somática de especies leñosas y en la criopreservación de explantos embriogénicos. Ha realizado estancias de investigación en el *Laboratory of Tropical Crop Improvement* de la Universidad Católica de Leuven (Bélgica) y con el *Seed Conservation Group* de los *Royal Botanic Gardens, Kew* (Gran Bretaña). Es miembro del comité editorial, editora invitada y revisora de artículos en revistas incluidas en el *Journal Citation Reports*. Desde 2017 es Coordinadora del Grado en Biología de la Universidad de Málaga.



Dra. Carolina Sánchez Romero

c.sanchez@uma.es

Profesora Titular de Fisiología Vegetal. Departamento de Botánica y Fisiología Vegetal. Área de Fisiología Vegetal. Universidad de Málaga.

Licenciada y doctorada en Ciencias Biológicas por la Universidad de Málaga. Posteriormente se incorporó al CIFA de Churriana-Málaga con una beca postdoctoral del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria. Después de disfrutar de una beca postdoctoral de la Consejería de Agricultura y Pesca de la Junta de Andalucía, consiguió en concurso público un contrato de doctor en Ciencias Biológicas

Escribir bien no cuesta trabajo

Vírico, ribosómico, lisosómico y otros adjetivos que acaban en -al en inglés, pero no en español

Introducción a la adjetivación

En el lenguaje científico, los ingleses no se compli- can la vida y sabemos que utilizan un sustantivo para modificar otro sustantivo, como en *breast cancer* y *lung disease*. En español tenemos dos opciones, dado que nuestro idioma no se lleva bien con las aposiciones: la primera es colocar una preposición entre los dos sustan- tivos (*breast cancer* → **cáncer de mama**), y la otra es cambiar el sustantivo modificador por un adjetivo (*lung disease* → **enfermedad pulmonar**). Puesto que ambas opciones son correctas, a menudo resulta más breve y elegante con el adjetivo que con la preposición. Por eso, mi recomendación es usar adjetivos siempre que sea posible y lo notemos natural. Solo habremos de tener cuidado con los casos en los que no 'pega' el adjetivo, como en **cáncer mamario** o **interferencia RNásica**.

Derivar un adjetivo a partir de su sustantivo no reviste mucha complicación en español, sobre todo en el contexto científico, porque suele bastar con adición de un sufijo. Los más usados son -ano, -ar, -ario, -ico, -ivo, -oso, y el más problemático -al. La lista completa de sufijos compositivos que posee el español es mucho más larga¹.

Entre los adjetivos que no cuesta deducir tenemos:

fiebre/febril, núcleo/nuclear²,
pulmón/pulmonar, plaqueta/plaquetario,
útero/uterino, zona/zonal.

Veamos una pequeña lista de adjetivos científico- médicos formados a partir de un sustantivo que usamos con relativa frecuencia (el adjetivo en inglés aparece cuando no coincide letra por letra con el adjetivo en español):

apéndice/apendicular (*appendiceal*)
articulación/articular (*joint*)
cabello/capilar (*capillary, hair*)

cáncer/canceroso (*cancerous*)
capilar/capilar (*capillary*)
ceja/superciliar (*superciliary*)
cerebelo/cerebeloso (*cerebellar*)
clavícula/clavicular
corazón/cardíaco (*cardiac, heart*)
escápula/escapular (*scapular*)
incisivo/incisivo (*incisive*)
hígado/hepático (*hepatic, liver*)
hueso/óseo (*bone, osseous*)
muela/molar
músculo/muscular
oreja/auricular
pelo/piloso (*hairy*)
pestaña/ciliar (*ciliary*)
pupila/pupilar (*pupillary*)
rodilla/genicular
rótula/rotuliano, patelar (*patellar*)
úvula/uvular, estafilino
vello/veloso (*villous*)
vena/venoso (*venous*)
vulva/vulvar (*vulval*)

Como los diccionarios no suelen remitirnos entre los sustantivos, verbos y adjetivos que derivan de la misma raíz, en muchas ocasiones tendremos que pelearnos un poco para no acabar calcando el adjetivo inglés o la aposición, como ya hemos hecho en:

- actividad ⊗ cinasa → **actividad cinásica**
- grupo ⊗ cetona
→ **grupo cetónico, grupo de tipo cetona**
- grupo ⊗ control → **grupo con/de control**
- proteína ⊗ transmembrana
→ **proteína transmembranaria**
- temperatura ⊗ ambiente
→ **temperatura ambiental.**

¹https://www.rae.es/sites/default/files/Elementos_compositivos_prefijos_y_sufijos_del_espanol_Esencial.pdf

²'nucleico' solo se aplica al DNA y al RNA: <https://dle.rae.es/nucleico>

Entre los casos en los que no resulta obvio encontrar el adjetivo tenemos:

cabeza/cefálico, cara/facial,
 bazo/esplénico, encía/gingival,
 enfermedad/mórbido, glande/balánico,
 hospital/nosocomial, muslo/crural,
 párpado/palpebral, pene/peneano,
 peso/ponderal, rodilla/genicular, sien/temporal.

Entre los adjetivos difíciles y que leemos ciencia más veces en inglés que en español, empezamos a tener un problema con muchos adjetivos que empiezan a virar a como se hace en inglés en lugar de mantener la forma del español de toda la vida. El caso del sustantivo **virus** es muy ilustrativo: siempre se ha adjetivado como **vírico** hasta que la RAE cedió e incorporó en 1992 el adjetivo **viral** calcado del inglés por la presión del uso. Seguro que estáis pensando en esos memes cibernéticos que se hacen virales y que nunca llamaríamos víricos, o en los medicamentos contra las infecciones víricas a los que llamamos antivirales porque además nos rememoran un tipo de ellos: los antigripales. Viral y antiviral se han incorporado cuando el inglés ya era *de facto* el idioma de la ciencia (como mínimo), pero yo os invito a preguntaros qué es lo que os suena 'correcto' con respecto a la vacuna: ¿triple vírica o triple viral? Por el nombre de esta vacuna viene de cuando todos usábamos el adjetivo **vírico** en lugar de leer en inglés *viral*. Esta intromisión del inglés en los adjetivos resulta especialmente preocupante en los que acaban en -al, que denominaré por comodidad 'ALjetivos'.

'ALjetivos' correctos en ambos idiomas

Según reza en el DLE, el sufijo -al¹ se utiliza para indicar una pertenencia o relación (acimutal, cultural, continental) o una abundancia (acebuchal, adelfal, peñascal). Cuando toca formar derivados en los terrenos más especializados de la ciencia, nos encontramos que **este sufijo es un recurso menos frecuente en español que en inglés**. No obstante, tenemos muchos términos especializados que acaban en -al de forma correcta, sea cual sea la manera en la que se diga en inglés. Empecemos viendo la larga colección de 'ALjetivos' válidos en ambos idiomas, en donde solo están en inglés los que tienen alguna diferencia ortográfica con la forma española, y en otro color las posibilidades adjetivadoras que no acaban en -al:

- abismo → abisal *abyssal*
- acromion → acromial

- abdomen → abdominal
- ambiente → ambiental (*environmental*)
- arteria → arterial
- boca → bucal (*buccal*), oral
- branquia → branquial (*branchial*)
- cara → facial
- cardias → cardial²
- catarro → catarral (*catarrhal*)
- cerebro → cerebral
- cerviz → cervical
- clon → clonal
- codo → cubital
- coloide → coloidal (*colloidal*)
- conjuntiva → conjuntival (*conjunctival*)
- corteza → cortical
- costilla → costal
- cráneo → craneal (*cranial*)
- cúbito → cubital, ulnar
- dedo → digital, **dactilar**
- diente → dental, **dentario**
- diferencia → diferencial (*differential*)
- dígito → digital
- dorso → dorsal
- duodeno → duodenal
- duramadre → dural, epidural
- eje → axial
- encéfalo → encefálico (*encephalic*)
- encía → gingival
- espalda → dorsal
- esternón → esternal (*sternal*)
- estómago → estomacal, **gástrico**
- fémur → femoral
- flor → floral
- garganta → gutural (*guttural*)
- gesto → gestual (*gestural*)
- hélice → helicoidal (*helical*)
- hemorroide → hemorroidal (*haemorrhoidal*)
- húmero → humeral
- íleon → ileal
- intestino → intestinal
- lado → lateral
- lágrima → lacrimal³ (*lachrymal*)
- lengua → lingual
- mejilla → yugal, **malar**, **geniano**
- muerte → letal (*lethal*, *fatal*)
- muslo → crural, femoral
- nacimiento → natal
- nariz → nasal
- nervio → neural, **nervioso**
- neurona → neuronal

¹<https://dle.rae.es/-al>

²cardíaco es otra cosa

³lagrimal es otra cosa

- nuca → nugal (*nuchal*)
- occipucio → occipital
- ojo → ocular, oftálmico, óptico
- ombligo → umbilical
- pantorrilla → sural
- paladar → palatal, paladial
- párpado → palpebral
- peroné → peroneal, peroneo, fibular
- pie → podal, pedio, podálico
- pleura → pleural
- procedimiento → procedimental (*procedural*)
- quiralidad → quiral (*chiral*)
- radio → radial
- raíz → radical
- recto → rectal
- riñón → renal, nefrónico, néfrico
- sexo → sexual
- teca → tecal (*thecal*)
- tibia → tibial
- tiempo → temporal
- tráquea → traqueal (*tracheal*)
- uña → ungueal (*ungual*)
- vagina → vaginal
- vértebra → vertebral (*spinal*)
- vientre → ventral
- yeyuno → yeyunal (*jejunal*)
- zona → zonal

- estral → oestrous
- forestal → forest
- glacial → icy, frosty
- gripal → flu
- integral → wholegrain, comprehensive³
- lineal → linear
- matricial → dot-matrix, array
- mensual → monthly
- muestral → sample
- mundial → worldwide
- quincenal → bimonthly, fortnightly, bi-weekly
- romboidal → diamond, rhomboid⁴
- semanal → weekly
- sudoral → sweat, sweating
- transfusional → transfusion
- trimestral → quarterly
- troncal → trunk, core
- vesical → urinary, bladder
- vorticial → whirling, swirling, vortexing

Resulta patente que la gran mayoría no son pertenecen al registro científico, y que hace mucho que forman parte de nuestro idioma, por lo que el inglés no parece haber interferido del mismo modo que en el grupo que viene a continuación.

'ALjetivos' exclusivos del español

Una de las pruebas que demuestra que la adjetivación acabada en -al es más frecuente en inglés que en español la encontramos en los escasos 'ALjetivos' que tenemos que no corresponden a uno acabado en -al en inglés. De hecho, he necesitado la ayuda de varios expertos en traducción científica de Tremédica¹ y Twitter para reunir los que vienen a continuación, algunos muy rebuscados.

- anticatarral → anti-cold²
- antisudoral → antiperspirant
- carencial → deficiency
- comicial → epileptic, seizure
- discal (hernia) → disc
- jergal → jargonistic, slang
- estival → summer, summery

'ALjetivos' en inglés, pero no en español

A diferencia del apartado anterior, son legión los adjetivos ingleses acabados en -al que no terminan por esa partícula en español. De hecho, son tantos que hasta los podemos dividir en categorías según el sufijo por el que han de cambiarse.

-ico

- aneurysmal → aneurismático
- aortal → aórtico
- botulinal → botulínico
- chorial → coriónico
- -coccal → -cócico⁵ (estreptocócico, meningocócico, estafilocócico)
- cyclical → cíclico
- -dermal → -démico, cutáneo
- diarrheal → diarreico
- enteral → entérico⁶
- epidermal → epidérmico
- esophageal → esofágico
- fungal → fúngico (← hongo)

¹<https://www.tremedica.org>

²aunque se usa menos, también tienen anticatarrhal

³integral solo se usa en matemáticas

⁴aunque se usa menos, también tienen rhomboidal

⁵cocal es otra cosa

⁶Cuando se hace referencia a la vía de administración se utiliza las formas gastroentérica y parenteral

- *-logical* → -lógico (oncológico, biológico)
- *mediastinal* → mediastínico
- *myocardial* → miocárdico
- *peripheral* → periférico
- *thermal* → térmico
- *thoracal* → torácico (← tórax)
- *tubal* → tubárico

A este grupo pertenecen también los adjetivos que proceden de sustantivos de origen griego, que acaban en **-soma** y son masculinos. Al convertirlos en adjetivos, la terminación de origen griego **-somal** se cambió por la terminación **-sómico**. El problema está en que el inglés mantiene dicha terminación etimológica que no nos suena rara. Veamos unos pocos de casos:

- *acrosomal* → acrosómico
- *autosomal* → autosómico
- *chromosomal* → cromosómico
- *chondriosomal* → condriosómico
- *liposomal* → liposómico
- *lysosomal* → lisosómico
- *microsomal* → microsómico
- *peroxysomal* → peroxisómico
- *ribosomal* → ribosómico
- *trypanosomal* → tripanosómico

Son estos los casos donde la presión del inglés se hace más manifiesta en el ámbito científico y se empiezan a ver con demasiada frecuencia el calco. El que lo dice o escribe piensa que es correcto, pero está equivocado, a pesar de que haya casos como ribosomal y lisosomal, que ya rebosan en los textos.

-iano¹

- *bacterial* → bacteriano
- *carpal* → carpiano
- *clitoral* → clitoridiano, clitoriano
- *metatarsal* → metatarsiano
- *microbial* → microbiano
- *retinal* → retiniano
- *sphincteral* → esfinteriano

-ario²

- *apophyseal* → apofisario
- *embryonal* → embrionario

- *fragmental* → fragmentario
- *hypophyseal* → hipofisario
- *leukocytal* → leucocitario
- *membranal* → membranario
- *orbital* → orbitario
- *placental* → placentario
- *segmental* → segmentario
- *supplemental* → suplementario

-oso³

- *anginal* → anginoso
- *libidinal* → libidinoso
- *mesenchymal* → mesenquimatoso
- *parenchymal* → parenquimatoso
- *scarlatinal* → escarlatinoso
- *serosal* → seroso
- *variceal* → varicoso

-ivo⁴

- *educational* → educativo
- *instructional* → instructivo
- *nutritional* → nutritivo
- *obsessional* → obsesivo
- *operational* → operativo
- *organizational* → organizativo

-ar⁵

- *appendiceal* → apendicular
- *atrial* → auricular
- *aural* → auricular, ótico
- *familial* → familiar
- *ganglial* → ganglionar
- *nodal* → ganglionar
- *pulpal* → pulpar
- *valval* → valvular
- *vulval* → vulvar

-ídeo, -oideo⁶

- *adenoidal* → adenoideo
- *choroidal* → coroideo
- *lambdoidal* → lambdoideo
- *rachial* → raquídeo

¹<https://dle.rae.es/-iano>

²<https://dle.rae.es/-ario>

³<https://dle.rae.es/-oso>

⁴<https://dle.rae.es/-ivo>

⁵<https://dle.rae.es/-ar>

⁶<https://dle.rae.es/-oideo>

-o

- *centrifugal* → centrífugo
- *calcaneal* → calcáneo
- *centripetal* → centrípeto
- *congenital* → congénito
- *diurnal* → diurno
- *external* → externo
- *gluteal* → glúteo
- *laryngeal* → laríngeo
- *maximal* → máximo
- *medical* → médico
- *pharyngeal* → faríngeo
- *sacral* → sacro
- *tigeminal* → trigémino
- *venereal* → venéreo
- *vitreal* → vítreo

Otros

- *bilingual* → bilingüe
- *influential* → influyente
- *mammal/mammalian* → mamífero

- *mucosal* → mucoso
- *palatal* → palatino
- *perennial* → perenne

El adjetivo casi no se usa

- *decubital* → de decúbito
- *extremital* → de las extremidades
- *hippocampal* → del hipocampo

En resumen, independientemente de que se nos están colando demasiados 'ALjetivos' que nunca lo fueron, tenemos que prestar especial atención a las terminaciones en inglés *-somal* y *-tional* porque en ninguno de los dos debe convertirse en español en un 'ALjetivo'. Por desgracia, los **vagos del lenguaje** están de suerte, ya que el DLE ya acepta muchos 'ALjetivos' calcados del inglés *-tional*, aunque señala su preferencia por el acabado en *-ivo*, un matiz que estos «vagos» suelen obviar: «está en el diccionario, luego se puede usar».

Para saber más:

- M.G. Claros. *Cómo traducir y redactar textos científicos en español. Reglas, ideas y consejos. Cuadernos 39*. Fundación Dr. Antonio Esteve. 2017
- M.G. Claros *El nanoblog del Gonz*. 2020 [consulta: 10-IV-20]
- P. Comín Sebastián *Atutía para textos*. 2020 [consulta: 10-IV-20]
- F.A. Navarro. *Columna de opinión* en *Diario Médico*. 2020 [consulta: 10-IV-20]
- F.A. Navarro. *Diccionario de dudas y dificultades de traducción del inglés médico* v 3.15. Ed Cosnautas. 2020
- N. Viver Barri. *Adjetivos en medicina* (en el blog *Traducción médica, técnica y literaria*). 2020 [consulta: 10-IV-20]

M. GONZALO CLAROS

Ámbito y política editorial

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

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

Instrucciones para los autores

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