

Nº 215
MARZO 2023
Publicación
trimestral

SEBBM

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

INTERACCIONES LÍPIDO-PROTEÍNA



SEBBM
SEBBM

Resultados de
calidad en 5
minutos

**Nuevo cartucho S1
de alta resolución**

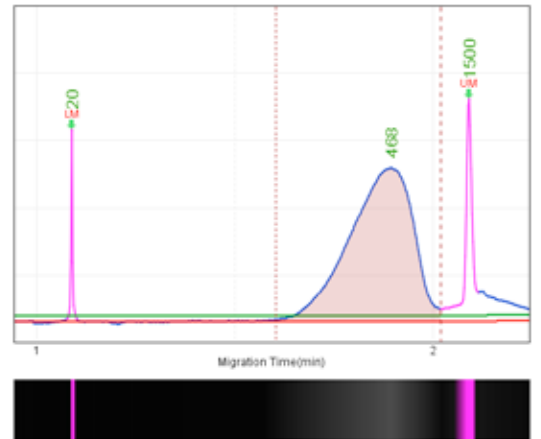
**Electroforesis Capilar en
Gel con detección por
Fluorescencia**

**Diseñado para una poder discriminar
entre fragmentos de hasta 1 bp de diferencia**



**Máxima
resolución y
sensibilidad**

Análisis SSR
RFLP NGS QC
Producto de PCR
**Validación de
resultados
CRISPR**



**Invierta el tiempo justo y olvide el laborioso proceso de electroforesis
convencional y la captura / análisis de imágenes en gel docs**

CONTROLTECNICA

Innovación

Revolución
Bioptic
Inc.



Número 215 – MARZO 2022

SEBBM es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

© SEBBM. Los artículos y colaboraciones reflejan la opinión de sus autores y no necesariamente la opinión de la SEBBM. Se autoriza la reproducción del contenido, siempre que se cite la procedencia.

Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

C/ Ramiro de Maeztu, 9
28040 Madrid
Telf.: 627 814 415

e-mail: sebbm@sebbm.es
<http://www.sebbm.es>

Editor: Antonio Ferrer Montiel

Editor honorario: Joan J. Guinovart

Editor adjunto: Ana M^a. Mata

Consejo editorial: Isabel Varela Nieto, Inmaculada Yruela, Vicente Rubio, Federico Mayor-Menéndez, Félix Goñi, Miguel Ángel de la Rosa.

Director: Ismael Gaona Pérez

Secciones:

Referencias: Joaquim Ros

Educación Universitaria: Ángel Herráez

Reseñas de libros: Juli Peretó

Sociedad: Carmen Aragón

Redes sociales: María Mayán

Empresas: María Monsalve

Coordinación del número 215:

Jesús Pérez Gil

Redactor jefe: José M. Valdés
chema@grupoicm.es

Diseño: Daniel Salmador
daniel@grupoicm.es

Publica:



Grupo ICM Comunicación S.L.

Avda. de San Luis, 47
28033 Madrid

Telf.: 91 766 99 34 – Fax: 91 766 32 65

www.grupoicm.es

e-mail: sebbm@grupoicm.es

ISSN: 1696-473X

Depósito legal: M-13490-2016

Impreso en España

Edición digital: www.sebbm.es/revista

SUMARIO

INTERACCIONES LÍPIDO-PROTEÍNA

TRIBUNA

¡La SEBBM cumple 60 años! 4
Isabel Varela Nieto

EDITORIAL

¡Maldita burocracia! 5
Antonio Vicente Ferrer Montiel

DOSIER CIENTÍFICO

Interacciones lípido-proteína y proteína-lípido: contextos e interfaces que definen funciones críticas 6
Jesús Pérez Gil

Nadando en un mar de lípidos 8
Gerard Duart, Luis Martínez-Gil, Ismael Mingaró

Interacciones lípido-proteína en autofagia 13
Marina N. Iriondo, Asier Etxaniz, L. Ruth Montes

El surfactante pulmonar, un sistema lipoproteico clave para la mecánica respiratoria 17
Antonio Cruz, Begoña García, Bárbara Olmeda

REMITIDO

Uso de método personalizado para cuantificación de clorofila A y clorofila B en Nanodrop One/One^c 22
Controltecnica

POLÍTICA CIENTÍFICA

Acto de confesión ante la nueva Ley de Universidades 24
Ismael Gaona

ENTREVISTAS

Talento "Made in Spain" 28
Ismael Gaona

EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

Llevando la visualización y edición de estructuras moleculares de la investigación al aula con ChimeraX 34
César A. Menor Salván

RESEÑA

The Genetic Age (Matthew Cobb) 39
Lluís Montoliu

REFERENCIAS

Joaquim Ros 40

IN MEMORIAM

Joan Modolell (1937-2023) 44
Mar Ruiz-Gómez, Joaquim Culi, Sonssoles Campuzano

SOCIEDAD

Noticias de actualidad de la SEBBM 46

¡LA SEBBM CUMPLE 60 AÑOS!

En este año 2023 cumplimos 60 años y es el momento de recordar nuestra historia y de darla a conocer para que, aquellos que nos seguirán, no pierdan piezas fundamentales de información sobre cómo se gesta y nace la Sociedad Española de Bioquímica (SEB) que más tarde añadirá la Biología Molecular y se transformaría en la SEBBM. En 2013 cumplimos 50 y lo celebramos por todo lo alto, como podéis comprobar en nuestra/vuestra página web <https://sebbm.es/archivo-historico/>. Algunas actividades continúan, como la presentación de las “Moléculas de la Vida” una por una, (<https://sebbm.es/molculas-de-la-vida/>). No queriendo perder la oportunidad de festejar, en el 2019

aprovechamos el 50 aniversario del fabuloso congreso FEBS de Madrid en 1969 para visitar una parte fundamental de la historia de la bioquímica europea, ya que SEBBM contribuye a fundar la Federación de Sociedades Europeas de Bioquímica (FEBS). Podéis encontrar información, documentos y fotografías históricas en <https://sebbm.es/actividades-sebbm/actividades-conmemorativas/>.

Iniciamos, en ese 2019, el proyecto de rescatar el archivo histórico y de generar un espacio para la memoria de la SEBBM, una oportunidad de homenajear a aquellas socias y socios que contribuyeron a que hoy seamos más de 3.500 miembros, lo que constituye la sociedad científica “bio” más importante de España en números, actividades, premios y presencia internacional, y una de las más importantes en Europa. Iniciamos este proyecto apasionante Inmaculada Yruela, María Ángeles Serrano y yo misma, con la ayuda de muchas personas que han sido y son parte viva de nuestra historia y para las que creamos la fórmula de reconocimiento de consúl oro (<https://sebbm.es/equipo/consules/>). Nuestro agradecimiento a ellos y a todos aquellos amigos y familiares que han colaborado de forma anónima para ayudarnos a

“etiquetar las fotos históricas” y a poner en pie actividades como son las conferencias Julio Rodríguez Villanueva con la RANF y la FRA (<https://sebbm.es/actividades-sebbm/conferencias-julio-rodriguez-villanueva-ranf-sebbm-fra/>) y las conferencias Severo Ochoa que lanzamos este año de la mano con la Fundación Carmen y Severo Ochoa (abierta inscripción para la primera) <https://sebbm.es/actividades-sebbm/conferencias-severo-ochoa/>). Igualmente, a los expertos que nos apoyan un enorme ¡gracias! a la biblioteca del CIB MS, a este centro cuna de la SEBBM, y al equipo de la URICI del CSIC, recomendando la visita al SIMURG (<http://simurg.csic.es/collection/1728212/archivo-del-centro-de-investigaciones-biologicas-margarita-salas>). La historia de la ciencia es un área apasionante que nos recuerda el pasado, nos ilustra sobre las claves del presente y nos ayuda a definir los pasos futuros. Para todos los que tengáis tiempo y ganas de unirnos a estas iniciativas, ¡adelante poneros en contacto!, para aquellos que conserváis documentos, revistas, libros o



Isabel Varela Nieto
Presidenta SEBBM

fotografías, estamos a vuestra disposición para incorporarlas al archivo histórico digital. Nuestro agradecimiento a todos los que ya lo habéis hecho.

Os esperan algunas sorpresas más en este 60 cumpleaños, ¡Atentos a los Premios del Congreso de Zaragoza! A lo largo del año y en el congreso queremos hacer un homenaje especial a la “Revista SEBBM”, que es un punto de encuentro, reflexión e información singular (<https://sebbm.es/la-sebbm-cumple-60-anos/articulos-60-aniversario/sesenta-anos-de-la-revista-sebbm/>). A estas actividades sumaremos una nueva serie de conferencias con la RAC y de

artículos de reflexión, valorando la actividad de la SEBBM y su impacto en la transformación social, en el avance de la investigación y en el de la cultura científica.

Durante seis décadas, el empuje de la SEBBM y su importancia no ha cambiado. No lo ha hecho porque ha sabido evolucionar e ir siempre un pasito por delante, como lo hizo iniciando la sección de divulgación científica en 2008. La lectura de los “Cuadernos SEBBM” es un repaso a nuestra ciencia y al trabajo de nuestros investigadores e investigadoras, (<https://sebbm.es/cuadernos-sebbm/>), dimos una especial relevancia a “Mujer y Ciencia”, buscando visibilidad y reconocer el activo papel que tuvieron siempre las mujeres en la SEBBM (<https://sebbm.es/mujer-y-ciencia/>). Ambas actividades fueron pioneras y precedieron a las que se iniciaron desde otras instituciones y sociedades científicas; estamos orgullosos de ese primer paso que

quizás animó a otros. Sin embargo, algunas cosas no parecen cambiar. Desde el 11 de febrero al 8 de marzo recordamos el valor y las dificultades de la mujer en nuestra profesión. Para aquellos y aquellas que piensan que ya somos muchas y que este aldabonazo anual no es necesario, decir que sí, que es muy necesario, que la crisis que

sufrimos hace diez años retrotrajo las cifras a las de primeros de este siglo, y para muestra valga el botón del último estudio de la “Comisión de Mujeres y Ciencia” del CSIC (<https://www.csic.es/el-csic/ciencia-en-igualdad/mujeres-y-ciencia>). La tijera abierta de nuevo, habremos de analizar y abordar las causas profundas, porque el problema está claro que no es la llegada de las mujeres a la universidad, ni el acceso al doctorado. El Grupo de Mujer y el Programa de Mentoría están, estamos aquí para apoyaros.

No quiero despedirme sin animaros a asistir al congreso SEBBM de Zaragoza, un congreso científicamente extraordinario, con un programa paralelo muy atractivo, lleno de sorpresas y con nuevos premios gracias a la generosidad de la FBBVA. Gracias a Inmaculada Yruela y a Milagros Medina por la sensacional organización. Tenéis el programa disponible y la inscripción abierta en <https://congresos.sebbm.es/zaragoza2023/>

¡Os esperamos! ■



Conferencias
Severo Ochoa
SEBBM · FCySC

¡MALDITA BUROCRACIA!

La mayoría de los científicos españoles estamos acostumbrados a trabajar con medios modestos, compaginando múltiples tareas con la labor de investigar. Muchas de estas actividades, con un equilibrio razonable, son enriquecedoras tanto para el investigador como para el desarrollo de los proyectos y la divulgación de los resultados, traduciéndose en un avance de la ciencia en su expresión más amplia. Así, por ejemplo, combinar docencia e investigación es enriquecedor al fomentar la creatividad de los investigadores. Es cierto que la dedicación docente resta tiempo de investigación pero, en mi opinión, se compensa por la capacidad de mantenerse actualizado

en campos científicos más o menos cercanos al propio y que aportan un conocimiento complementario que impacta positivamente en el desarrollo de los proyectos de investigación. En este sentido, un tiempo razonable invertido en actividades docentes tiene un alto valor y estimula la productividad y excelencia científica.

Una actividad a la que hemos de dedicar cada vez más tiempo y que sí supone un serio hándicap en el rendimiento científico es la creciente burocracia, tanto en la solicitud como en la ejecución y justificación de los proyectos de investigación. Es un clamor general, tanto de los investigadores como del personal de administración y servicios, que los procedimientos administrativos se han complicado de forma abismal en los últimos años y, particularmente, ahora con los fondos *Next Generation*, que nadie sabe cómo ejecutar. El procedimiento es farragoso, indefinido, desquiciante, distractivo y no sé cuantos más calificativos podría usar para acercarme a una definición apropiada. Si ya veníamos cargados con una burocracia excesiva, que hacía que nuestros equipos dedicaran más tiempo a gestionar y justificar gastos que a investigar, con estos fondos se ha multiplicado esta labor.

Si reconocemos el problema, ¿qué impide que se tomen medidas para reducir la complejidad administrativa y facilitar los procedimientos para ejecutar de forma productiva los fondos de I+D? ¿Por qué no podemos terminar con esta penuria? A menudo, la burocracia se impone como consecuencia de que alguien, olvidándose de los más elementales principios éticos, se ha aprovechado de algunos vacíos administrativos para su beneficio personal. En estos casos, en vez de castigar de forma ejemplar a los "malhechores" se ha optado por generalizar el problema y castigar a todos, asumiendo que el incremento de las trabas burocráticas impedirá una acción similar. Como ejemplo podemos destacar la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público que, entre otros, estableció un límite en la cantidad máxima a contratar de las instituciones por proveedor sin considerar las necesidades de los proyectos de investigación. Esta norma, derivada de los abusos de otras administraciones, generó una carga administrativa importante



Antonio Vicente Ferrer Montiel

Editor de SEBBM

en la ejecución de los proyectos de I+D por parte de los investigadores. Esta tarea se ha complicado aún más por las normas de ejecución establecidas para los fondos *Next Generation*. Habría que pensar más en los buenos ejecutores, intentando recompensarles su excelente labor, en vez de sancionarles porque los malos gestores lo han hecho pésimamente. Al César lo que es del César.

Otro de los aspectos que contribuye al incremento de la burocracia en la ejecución de los presupuestos de los proyectos de I+D es el temor de las instituciones a los auditores, que suelen incorporar notas negativas en la

ejecución de los presupuestos cuando algún gasto no les encaja en las normas contables. En mi opinión, estas notas son en general el resultado de no entender las necesidades y peculiaridades de un proyecto de I+D más que el reflejo de una pobre ejecución del presupuesto asignado. De hecho, en más de una ocasión me he visto explicando que es una enzima de restricción o un anticuerpo, y como este se podía utilizar en dos proyectos distintos. En mi opinión, por una parte, hacen falta plantillas de auditores especializados en la ejecución de proyectos de I+D, que entiendan sus singularidades; así como normas de ejecución flexibles que consideren que los proyectos de I+D se basan en hipótesis que se adaptan según los resultados (valor de la D), y no en apuntes contables establecidos, estandarizados e inalterables. Y las instituciones deben también ser comprensivas con estas necesidades y facilitar la labor a sus investigadores, no imponiendo más trabas a la ejecución intentando anticiparse a posibles notas de los auditores. Creo que esto es de sentido común, si no queremos comprometer la excelencia y competitividad de la I+D.

Claramente, la burocracia en nuestro sistema de I+D es un cáncer con muy mal pronóstico que no ha dejado de expandirse y que amenaza, me temo, con destruirlo. Se está casi llegando a la paradoja de que se necesita más personal de apoyo administrativo para ejecutar un proyecto de I+D que personal de investigación. Un auténtico sin sentido. Y se puede pensar que estoy exagerando, pero sólo hay que mirar alrededor para darse cuenta de lo complejo que se ha vuelto el sistema. No es sorprendente que de ello se quejen prácticamente todos los estamentos implicados, incluida la Sra, Mónica Holhmeier, jefa de la delegación del Parlamento Europeo, que en unas recientes declaraciones dijo que en España sobra burocracia y faltaba transparencia en la ejecución de los fondos europeos, sugiriendo, además, que no existe una relación lineal entre burocracia y transparencia. Incluso el presidente Sánchez llegó a decir en Davos que había que reducir la burocracia en España. Si todos somos conscientes del problema, ¿a qué esperamos para darle solución? ¡Hagan algo ya! No nos arriesguemos a alcanzar el punto de irreversibilidad. ■

Interacciones lípido-proteína y proteína-lípido: contextos e interfaces que definen funciones críticas

Jesús Pérez Gil

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Universidad Complutense de Madrid

En la era dorada de la genómica y de todas las tecnologías “ómicas”, parece no tener límite la capacidad de identificar, reconocer y explorar la presencia e importancia de los miles de proteínas encargadas de desarrollar las diferentes funciones celulares, desde el mantenimiento básico de su estructura y organización hasta la intrincada complejidad de la red de interacciones que permite la integración y coordinación de los diferentes tejidos y su respuesta a diferentes contextos fisiopatológicos. El espectacular desarrollo de las aproximaciones estructurales, con la guinda de la criomicroscopía de alta resolución, parece estar poniendo por fin a nuestro alcance la determinación de la estructura tridimensional de muchas proteínas hasta hace poco inaccesibles. Y por si todo ello fuera poco, el salto tecnológico derivado de la incorporación de la inteligencia artificial y el “machine learning” a las metodologías bioinformáticas, amplía aún más nuestro arsenal para comprender cómo la estructura

de cada proteína, codificada por el genoma al que pertenece, acaba definiendo su comportamiento funcional.

Sin embargo, todos estos enormes avances siguen encontrando un cuello de botella en el estudio de las relaciones estructura-función de las proteínas asociadas a las membranas celulares, prácticamente un 30% del proteoma conocido. Y es que es imposible entender cómo esas proteínas se estructuran, organizan y definen sus funciones sin considerar el particular contexto físico-químico y molecular de las organizaciones lipídicas en las que se integran. Ni siquiera conocemos en detalle el papel que juegan muchas de los cientos de especies lipídicas que la evolución mantiene como parte de la composición celular. Es también parte del problema la necesidad de combinar, en el estudio de los sistemas de membranas celulares, enfoques moleculares y enfoques de la física y químico-física

en ámbitos globales, supramoleculares.

Ello requiere el trabajo combinado de biólogos, bioquímicos, y físicos y biofísicos, con la dificultad que supone encontrar un lenguaje común y la adecuada puesta en juego de metodologías en escalas temporales y espaciales muy diversas.

Son muchos los sistemas lipoproteicos que definen funciones celulares y fisiológicas esenciales. Sistemas cuya disfunción se encuentra en la base de procesos y manifestaciones fisiopatológicas relevantes y cuyo conocimiento profundo permite abordar estrategias innovadoras en el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas y biomédicas. Ello incluye la identificación de interacciones moleculares específicas entre algunas proteínas y ciertos lípidos que actúan como ligandos reguladores





clave. También, la disección de propiedades de las membranas (viscosidad, espesor, curvatura, grado de empaquetamiento, etc.) que definen o regulan la interacción, distribución, o dinámica estructural de las proteínas que mantienen una localización estable o se asocian temporalmente a ellas. Y no menos importante, el estudio de la capacidad de muchas proteínas para modificar la estructura y propiedades de las membranas con las que interactúan, en aspectos que regulan a su vez el comportamiento de otros sistemas.

El estudio de los mecanismos moleculares de sistemas lipoproteicos celulares cuenta con una gran solera en la ciencia española, y ha nutrido en gran medida el nacimiento y crecimiento de nuestra comunidad biofísica, incluyendo la fundación y consolidación de la Sociedad de Biofísica de España (SBE), sociedad hermana de la SEBBM desde su mismo origen. Completan este dossier sobre el estudio de los sistemas lipoproteicos y las interacciones lípido-proteína tres artículos representativos sobre los conceptos bioquímicos, moleculares y biofísicos, de otros tantos sistemas objeto de estudio de tres laboratorios con amplia experiencia en este campo.

Un primer artículo resume el estado actual de la investigación sobre los mecanismos de ensamblado de las proteínas de membrana en su contexto natural por parte de los sistemas celulares. El grupo

del Prof. Ismael Mingarro en la Universidad de Valencia lleva años estudiando cómo el conjunto de ribosoma y traslocón en las membranas del retículo endoplásmico puede detectar, direccionar y controlar la biosíntesis y plegamiento de proteínas que deben integrarse en diferentes membranas celulares, con la conformación y orientación necesarias para desarrollar su función.

Una segunda contribución desde la Universidad del País Vasco revisa lo que conocemos de cómo las interacciones lípido-proteína regulan el inicio y desarrollo de un proceso esencial para la homeostasis celular como es la autofagia, que incluye una importante remodelación de orgánulos membranosos como la que subyace a la generación y crecimiento del fagosoma y su fusión con los lisosomas.

Por último, una tercera contribución desde la Universidad Complutense de Madrid muestra el papel crucial de ciertas proteínas como moduladoras de las propiedades de un sistema lipoproteico esencial para la fisiología respiratoria, el conocido como surfactante pulmonar. Resulta este un ejemplo único de cómo el conocimiento integrado de estos sistemas desde un punto de vista molecular y biofísico ha permitido el desarrollo de nuevas aplicaciones en el diagnóstico y terapia de patologías relevantes. ■

Nadando en un mar de lípidos

Gerard Duart, Luis Martínez-Gil, Ismael Mingarro

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular.

Institut BIOTECMED. Universitat de València

Si algo caracteriza a las proteínas de membrana es su íntima relación con los lípidos que componen las membranas biológicas. En términos generales, las interacciones entre lípidos y proteínas están controladas por el efecto hidrofóbico y las interacciones electrostáticas, como las interacciones de van der Waals y las de Coulomb. Todas las células tienen proteínas embebidas en sus membranas que desempeñan un papel central en eso que denominamos “vida”. Una prueba de su relevancia es que, en el genoma humano, y en la mayoría de los genomas secuenciados, alrededor del 30% de los genes codifican proteínas integrales de membrana, y aproximadamente el 70% de los fármacos comerciales tienen como diana terapéutica proteínas de membrana.

A pesar de su abundancia y relevancia tanto a nivel biológico como industrial, nuestro conocimiento sobre cómo estas proteínas alcanzan su estructura funcional es escaso en comparación con lo que sabemos de las proteínas solubles. Solo se han determinado las estructuras de alta resolución de alrededor del 0,6% de las aproximadamente 8.000 proteínas de membrana identificadas en células humanas, mientras que este porcentaje asciende al 12,5% para las proteínas solubles. Además, las estructuras de proteínas de membrana solo representan alrededor del 2% de todas las estructuras depositadas en el *Protein Data Bank* (PDB, <https://www.rcsb.org>) (Figura 1). Esta infrarrepresentación se debe a la dificultad intrínseca para su manipulación bioquímica, ya que estas proteínas presentan una elevada hidrofobicidad debido al entorno en el que se encuentran y requieren la presencia de una bicapa lipídica o un medio que la imite para mantener su estructura nativa durante su purificación.

Las membranas biológicas proporcionan un ambiente único con propiedades físicas y químicas particulares, y las regiones polipeptídicas que las atraviesan, llamadas dominios transmembrana (TMDs), deben tener propiedades fisicoquímicas acordes. La inserción de un TMD requiere una elevada hidrofobicidad, lo que implica abundancia de aminoácidos hidrofóbicos en estas regiones y la adopción de estructuras secundarias (hélices α

u hojas β) en las que se maximiza la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos polares (CO y NH) del enlace peptídico, reduciendo así la polaridad intrínseca del esqueleto polipeptídico. Cabe resaltar que las proteínas de membrana basadas en TMDs α -helicoidales son las mayoritarias y desempeñan las funciones biológicas más relevantes. De hecho, solo encontramos proteínas de membrana basadas en hojas β en la membrana externa de procariontes, y en la de mitocondrias y cloroplastos, siendo éste un argumento que refuerza la teoría endosimbiótica.

BIOSÍNTESIS DE LAS PROTEÍNAS DE MEMBRANA HELICOIDALES

Las proteínas, incluidas las de membrana, son sintetizadas por ribosomas. En el caso de las proteínas de membrana (y de secreción) los ribosomas se encuentran generalmente asociados a las membranas de retículo endoplasmático (ER), o a la membrana plasmática en el caso de los procariontes. Esta asociación permite la inserción de las proteínas de membrana (o su traslocación en el caso de las proteínas de secreción) al mismo tiempo que están siendo sintetizadas. Los ribosomas deben ser por tanto “guiados” a la membrana al inicio de la síntesis proteica, proceso conocido como direccionamiento.

Durante el direccionamiento el ribosoma juega un papel fundamental. Por un lado, sirve como punto de encuentro para diferentes factores que “escanean” la cadena peptídica nascente y determinan dónde será insertada (o secretada) la futura proteína. Las proteínas cuentan con secuencias de direccionamiento que determinarán el destino de la proteína que está siendo sintetizada. La secuencia de direccionamiento, en la mayoría de los casos, se sitúa en el inicio de la proteína y está compuesta por 7-9 residuos hidrofóbicos flanqueados por residuos cargados positivamente en el extremo amino-terminal (N-terminal) y polares sin carga en el extremo carboxilo terminal (C-terminal). Estas secuencias son conocidas como péptidos señal y son generalmente escindidas por una peptidasa para generar la proteína madura. En aquellas proteínas de membrana sin péptido señal, será el primer TMD, generalmente de mayor longitud e hidrofobicidad que el péptido señal, el que actúe como señal de direccionamiento.

Según la posición y la hidrofobicidad de la secuencia de direccionamiento existen dos vías principales para el acceso de las proteínas de membrana a las membranas celulares: cotraduccional y postraduccional. La ruta cotraduccional es la más común en todos los organismos y se inicia mediante el reconocimiento del péptido señal por una chaperona citoplasmática denominada SRP (*Signal Recognition Particle*). La SRP es una ribonucleoproteína que reconoce las secuencias de direccionamiento próximas al extremo N-terminal de las cadenas nascentes cuando éstas emergen del túnel de salida del ribosoma, detiene temporalmente la traducción y direcciona el complejo ribosoma-cadena nascente-SRP a la membrana donde se encuentra su receptor asociado al translocón, a través del cual tiene lugar la inserción. La interacción de la SRP con su receptor produce un cambio conformacional que facilita el posicionamiento del ribosoma sobre el translocón y la transferencia de la secuencia de direccionamiento de la SRP al translocón. Seguidamente, en un proceso catalizado por la hidrólisis de GTP, la SRP y su receptor se disocian del ribosoma, reiniciándose la síntesis de la cadena nascente.

Cuando las señales de direccionamiento se hallan cerca del extremo C-terminal de la cadena nascente (o son poco hidrofóbicas) no son reconocidas por la SRP, de forma que el ribosoma completa la síntesis de estas proteínas en el citosol, por

lo que éstas deberán insertarse en la membrana postraduccionalmente. Para evitar que en la ruta postraduccional los TMDs queden expuestos al citosol, lo que podría inducir procesos de agregación, estas regiones son reconocidas por chaperonas, entre las que destacan en eucariotas la chaperona SGTA (*Small Glutamine-rich Tetratricopeptide repeat-containing protein α*), proteínas de la familia HSP (*Heat Shock Proteins*), proteínas de la familia GET (*Guided Entry of Tail-anchored proteins*), miembros de la familia de la ubiquitina o calmodulina, entre otras; y en procariotas las proteínas SecB/SecA en ruta compartida con las proteínas de secreción.

En eucariotas estas proteínas de membrana tail-anchored (TA) son reconocidas generalmente cerca de la superficie del ribosoma por la chaperona SGTA. En función de la hidrofobicidad del TMD se unen distintas chaperonas para evitar su agregación. Así, las proteínas TA con un TMD muy hidrofóbico son transferidas a GET3, que, a su vez, como una suerte de SRP para proteínas TA, transporta a las proteínas al complejo de membrana GET1-GET2 del ER. Este complejo se ha propuesto que actúe como insertasa, facilitando la inserción del TMD al interior de la bicapa, aunque todavía no disponemos de datos estructurales que lo corroboren. Por otro lado, si las proteínas TA presentan un TMD poco hidrofóbico pueden ser reconocidos por una amplia variedad de chaperonas citosólicas y finalmente guiadas al

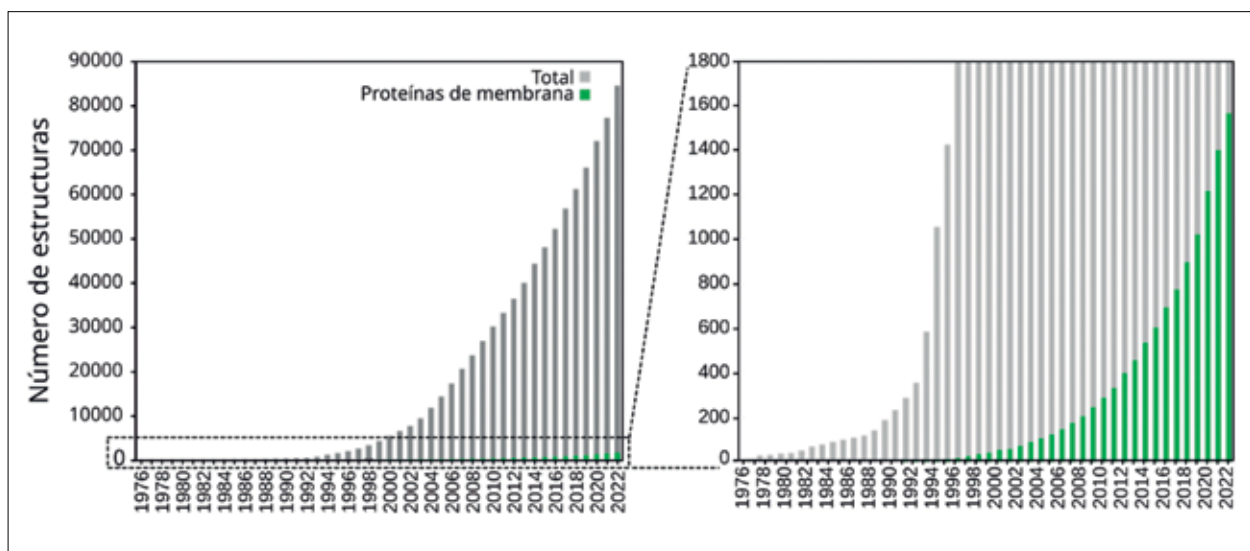


Figura 1

Comparación entre las estructuras de proteínas de membrana y proteínas totales (no redundantes) presentes en el PDB. Izquierda: Estructuras únicas de proteínas de membrana (verde; datos obtenidos de <https://blanco.biomol.uci.edu/mpstruc/>) comparadas con el número total de entradas de estructuras de proteínas no redundantes en el PDB (gris; datos obtenidos de <https://www.rcsb.org/>) en los años 1976-2022. Derecha: ampliación para visualizar las estructuras de proteínas de membrana únicas en el mismo periodo.

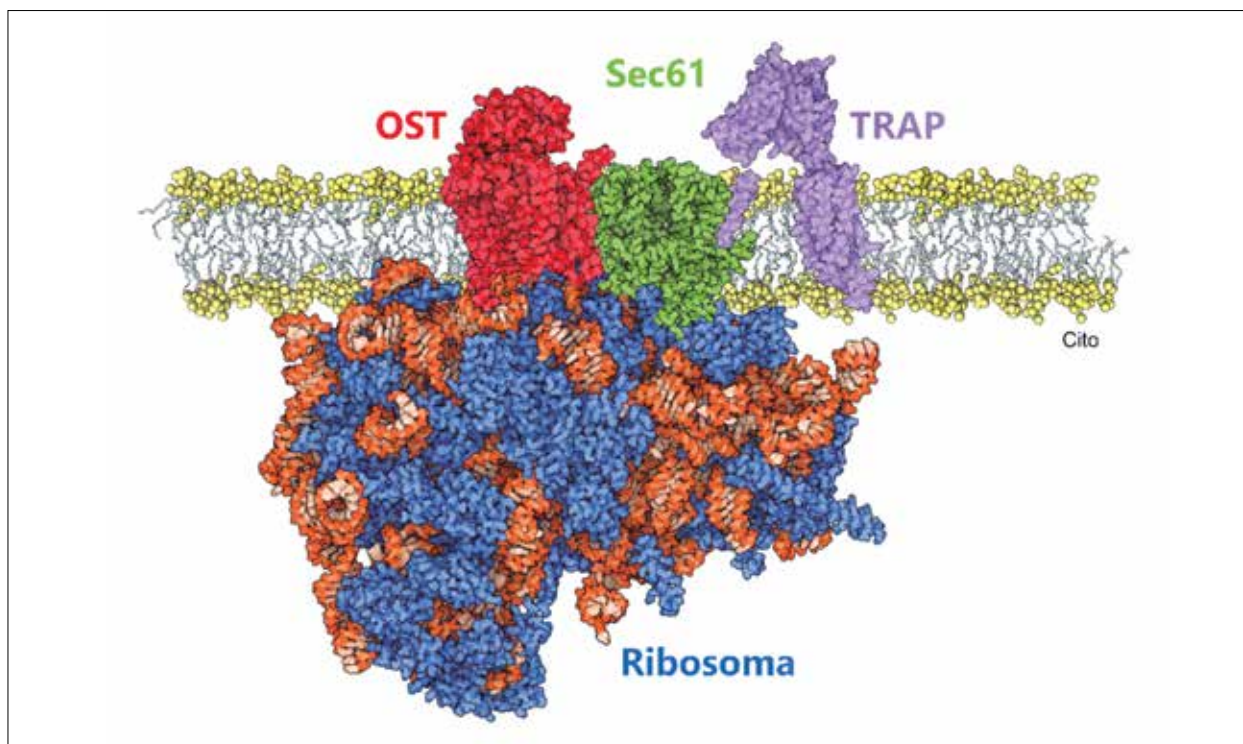


Figura 2

Componentes centrales del translocón eucariota. Representación del ribosoma (proteínas en azul y RNAs en naranja) asociado al translocón Sec61 (verde) formando un complejo con la OST (rojo) y TRAP (violeta). (PDB: 6FTJ y 8B6L).

complejo formado por el translocón Sec61/Sec62/Sec63 o al complejo EMC (*Endoplasmic reticulum Membrane Complex*), los cuales se encargarán de su inserción en la membrana del ER.

INSERCIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE MEMBRANA HELICOIDALES

La mayoría de las proteínas de membrana helicoidales se insertan cotraduccionalmente a medida que emergen del ribosoma. Como hemos mencionado anteriormente, las regiones que atraviesan la bicapa lipídica no solo deben acumular residuos hidrofóbicos, sino que, además, el esqueleto polipeptídico debe adoptar estructuras helicoidales para reducir su polaridad. El ribosoma desempeña un papel importante en este proceso, dado que permite el plegamiento de las hélices transmembrana en el interior del túnel de salida del ribosoma. Este comportamiento, además de facilitar la inserción de los TMDs en la bicapa lipídica puede favorecer el reconocimiento de las hélices emergentes y el direccionamiento del complejo ribosoma-cadena naciente a la membrana adecuada. Precisamente, la

SRP interacciona con el péptido señal en estructura helicoidal.

El mecanismo de inserción mejor estudiado es el mediado por el translocón en el ER. El translocón está formado por varias subunidades y proteínas accesorias que participan en la inserción de proteínas de membrana y en la translocación de proteínas de secreción. El canal por el que se introduce la cadena naciente es el complejo heterotrimérico Sec61 (denominado SecYEG y SecYE β respectivamente en bacterias y arqueas) formado por las subunidades α , β y γ . Asociado a este se encuentran otros componentes como el complejo enzimático OST (*OligoSaccharyl Transferase*), encargado de N-glicosilar cadenas nacientes cotraduccionalmente y el complejo heterotetramérico TRAP (*Translocon Associated Protein*), relacionado con la orientación (topogénesis) de las cadenas nacientes en la membrana (*Figura 2*). Además de estas proteínas centrales, el translocón es un complejo dinámico al que pueden asociarse transitoriamente otros componentes como TRAM (*Translocation Associated Membrane protein*), o el receptor de la SRP anteriormente mencionado. El componente principal del translocón Sec61 es la proteína Sec61 α , que está formada por diez hélices- α y forma el poro que permite el paso por su interior de diferentes cadenas nacientes. Este canal es el único que conocemos que permite el paso de moléculas en dos direcciones: axialmente para permitir la

translocación de las proteínas de secreción y de las regiones extramembranas de las proteínas de membrana, y lateralmente para la inserción de los TMDs en la bicapa lipídica. Una vez que las proteínas de secreción se encuentran en el lumen del ER, serán transportadas por vesículas a través del aparato de Golgi y la membrana plasmática hasta ser secretadas al espacio extracelular.

Recientemente se han encontrado evidencias de la existencia de nuevos componentes especializados en la inserción de proteínas de membrana con múltiples (dos o más) TMDs. Estos estudios describen un gran complejo (~360 kDa) asociado al ribosoma, constituido por Sec61 y diferentes factores accesorios como los complejos GEL, PAT y BOS. Se ha sugerido que este “supertranslocón” puede acomodar proteínas enteras, ya que presenta una cavidad hidrofóbica lo suficientemente grande como para acomodar cadenas nacientes con múltiples TMDs y facilitar el plegamiento de proteínas de membrana, evitando el contacto con el resto de los componentes de la membrana antes de la adopción de su estructura terciaria.

Además, en los últimos años se ha caracterizado el complejo multiproteico EMC, formado por 10 subunidades presentes en la membrana del ER en una relación estequiométrica 1:1. EMC se ha descrito como una insertasa postraduccional de proteínas TA, y en algunos casos como una insertasa alternativa a Sec61 para la inserción cotraduccional. El descubrimiento reciente de estas últimas insertasas pone de manifiesto que probablemente todavía no conocemos todos los mecanismos de inserción, y que es necesario seguir investigando en este campo.

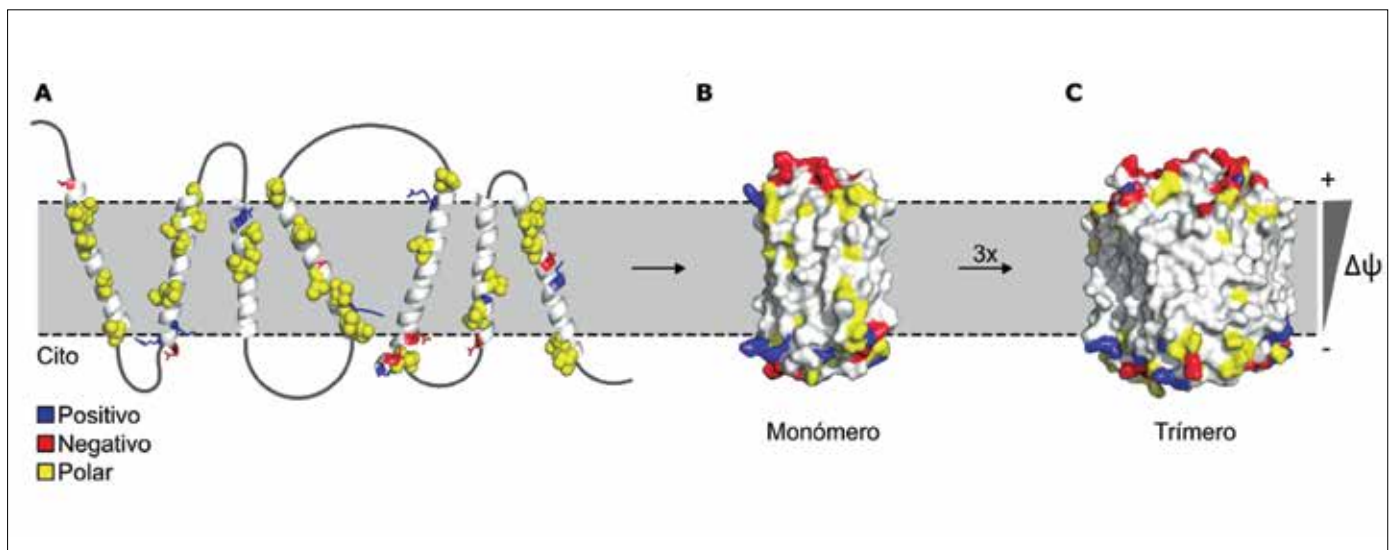
PLEGAMIENTO Y ENSAMBLAJE DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Una vez que los TMDs de las cadenas nacientes están correctamente insertados en la membrana (*Figura 3 A*), las interacciones entre ellos son esenciales para adoptar las estructuras terciarias (*Figura 3 B*) y cuaternarias (*Figura 3 C*) en los procesos de plegamiento y ensamblaje respectivamente. A diferencia de las proteínas solubles, en las proteínas de membrana las interacciones de van der Waals son la principal fuerza impulsora del empaquetamiento entre hélices, junto con las interacciones con los lípidos circundantes. Por su naturaleza, las fuerzas de van der Waals requieren un área de contacto grande. Sin embargo, en los TMDs se observan frecuentemente aminoácidos con cadenas laterales pequeñas (como Gly o Ala) en las superficies de contacto hélice-hélice, lo que facilita la interacción entre los grupos del esqueleto polipeptídico. Por el contrario, las cadenas laterales no polares voluminosas se encuentran principalmente en las superficies expuestas a lípidos.

Los aminoácidos no hidrofóbicos también contribuyen al correcto plegamiento y ensamblaje de las proteínas de membrana. Su presencia implica que la maquinaria de inserción debe insertar

Figura 3

Inserción, plegamiento y ensamblaje del trímero de la halorodopsina de *Natronomonas pharaonis* (PDB: 3QBG). La representación lineal (A), plegada (B) y ensamblada (C) de una proteína de membrana trimérica ilustra como la mayoría de las cadenas laterales hidrofílicas (residuos destacados en azul, rojo y amarillo) en los TMDs quedan en el interior de la proteína durante su plegamiento y ensamblaje.



TMDs parcialmente hidrofílicos y estabilizarlos temporalmente para evitar los mecanismos de control de calidad del ER, que podrían degradar las proteínas recién insertadas. Para facilitar esta estabilización se ha propuesto la participación de chaperonas de proteínas de membrana asociadas al translocon, como TRAM o el complejo PAT. Estas chaperonas podrían ayudar a apantallar las cadenas laterales polares y así facilitar el plegamiento y ensamblaje de las estructuras nativas. No obstante, todavía no se ha podido definir con detalle molecular la actividad de estas chaperonas.

Los avances recientes en la comprensión de la biogénesis de proteínas de membrana nos han proporcionado nuevas ideas sobre cada una de las fases de este proceso y su relación con los lípidos. En particular, se ha demostrado el papel del ribosoma como centro de distribución de todo el proceso, así como la descripción de nuevas chaperonas citosólicas en el direccionamiento de las proteínas y de nuevas insertasas. Sin duda, sigue siendo necesaria la descripción funcional y estructural de chaperonas de membrana (proteínas y/o lípidos) que asistan a las proteínas recién sintetizadas en las fases finales de estos procesos, pero se está allanando el camino hacia

una comprensión más completa de estos complejos mecanismos. ■

PARA LEER MÁS

- Whitley P, Grau B, Gumbart JC, Martínez-Gil L, Mingarro I. Folding and Insertion of Transmembrane Helices at the ER. *International Journal of Molecular Sciences* 22, 12778 (2021).
- Hegde RS, Keenan RJ. The mechanisms of integral membrane protein biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 107–24 (2022).
- Bañó-Polo M. et al. Transmembrane but not soluble helices fold inside the ribosome tunnel. *Nat Commun* 9(1), 5246 (2018).
- Smalinskaitė L, Kim MK, Lewis AJO, Keenan RJ, Hegde RS. Mechanism of an intramembrane chaperone for multipass membrane proteins. *Nature* 611, 161–6 (2022).
- Sundaram A, et al. Substrate-driven assembly of a translocon for multipass membrane proteins. *Nature* 611, 167–172 (2022).
- Gemmer M, et al. Visualization and protein biogenesis at the ER. *Nature* 614, 160–7 (2023).



Interacciones lípido-proteína en autofagia

Marina N. Iriondo, Asier Etxaniz, L. Ruth Montes

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular (UPV/EHU)

Instituto Biofisika (UPV/EHU-CSIC)

La autofagia (del griego *auto*, “uno mismo” y *phago* “comer”) es un sistema de reciclaje celular típico de eucariotas. Se trata de un proceso por el que las células aíslan determinados componentes y los desensamblan para posteriormente reutilizarlos como nuevos bloques de construcción, en respuesta a la situación metabólica. Así, la autofagia provee de nutrientes en condiciones de ayuno (autofagia no selectiva), pero también actúa como un sistema de control de calidad gracias al cual se pueden eliminar selectivamente proteínas mal plegadas y orgánulos dañados o innecesarios (autofagia selectiva). Los errores en el proceso autofágico comprometen la homeostasis celular y están relacionados con numerosas patologías: enfermedades infecciosas, neurodegenerativas, distrofia muscular, trastornos en el almacenamiento de lípidos, cáncer, etcétera.

Existen varios tipos de autofagia, entre los cuales la macroautofagia es la mejor caracterizada en la actualidad. Fue descrita por primera vez en mamíferos al observar que orgánulos completos podían ser “devorados” por una vesícula de doble membrana, que recibe el nombre de autofagosoma (AP).

El AP es un orgánulo de membrana, y se necesitan nuevos lípidos para su formación y expansión a partir de una membrana inicial. En el proceso participan una gran cantidad de proteínas y lípidos específicos, y ocurren eventos de fusión y fisión de membranas, así como cambios en la curvatura y arquitectura de las membranas implicadas. Una vez formado, el AP se fusiona con los lisosomas, tras lo cual su membrana interna y el contenido (la carga) son degradados rápidamente. Todos estos eventos son posibles gracias a interacciones proteína-proteína y proteína-lípido, sin los cuales la formación del AP no puede ocurrir. Estas interacciones son particularmente importantes en la autofagia selectiva, ya que ésta depende de la activación de señales concretas que indican al sistema autofágico qué orgánulo o componente celular específico debe interactuar con la membrana del AP y ser degradado.

INTERACCIONES LÍPIDO-PROTEÍNA Y DINÁMICA DE MEMBRANAS EN AUTOFAGIA

En la red de autofagia hay varias proteínas que se asocian con diferentes membranas celulares. La mayoría

establecen interacciones lípido-proteína transitorias y permanecen unidas a la membrana únicamente en determinadas condiciones. Existen al menos 10 tipos diferentes de dominios proteicos de unión a fosfolípidos de membrana. Algunos de ellos (como C1, C2, PH, PX, FYVE o PROPPIN) son responsables de interacciones muy específicas con un lípido en concreto. Otros, sin embargo, como BAR o ALPS, permiten interacciones inespecíficas que dependen únicamente de una propiedad física de la superficie de la membrana, por ejemplo, la curvatura. Esto significa que los lípidos pueden afectar a la función de las proteínas autofágicas, ya sea estableciendo uniones específicas con estas o provocando cambios en las propiedades físicas de las membranas a las que deben unirse.

Durante la autofagia, una enorme cantidad de material de membrana se mueve constantemente a través de diferentes localizaciones celulares hasta llegar al AP. El polimorfismo lipídico y la curvatura juegan un papel esencial en la fusión entre el AP y estas nuevas membranas. Las membranas celulares están dispuestas en una única dimensión, adoptando una estructura lamelar, debido a que poseen gran cantidad de lípidos con forma cilíndrica, como la fosfatidilcolina (PC) o la esfingomielina (SM). Pero para que dos bicapas lipídicas se fusionen es necesario que se forme un intermediario lipídico transitorio no lamelar, denominado “tallo”. Hay muchas pruebas experimentales que demuestran que algunos lípidos no cilíndricos, como el diacilglicerol (DAG), la ceramida (Cer) o la cardiolipina (CL), están involucrados en la formación del tallo y provocan la fusión de membranas modelo en ausencia de proteínas. Por otro lado, la curvatura global de una membrana es el resultado de una compleja interacción entre las proteínas, los lípidos y las fuerzas físicas que se aplican en la superficie de dicha membrana. Lípidos como el DAG o la Cer pueden promover que cambie localmente la curvatura de la membrana y que las proteínas se unan con más facilidad, entre otras cosas porque en esas zonas de alta curvatura hay una menor densidad de cabezas polares lipídicas. Esto se traduce en defectos locales de empaquetamiento que hacen que el núcleo de la membrana se vuelva más accesible a las proteínas. Por lo tanto, la expansión del AP está mediada por proteínas fusogénicas, pero también depende de la aparición y concentración de ciertos lípidos en las zonas donde van a fusionarse nuevas membranas y de la interacción entre ambos.

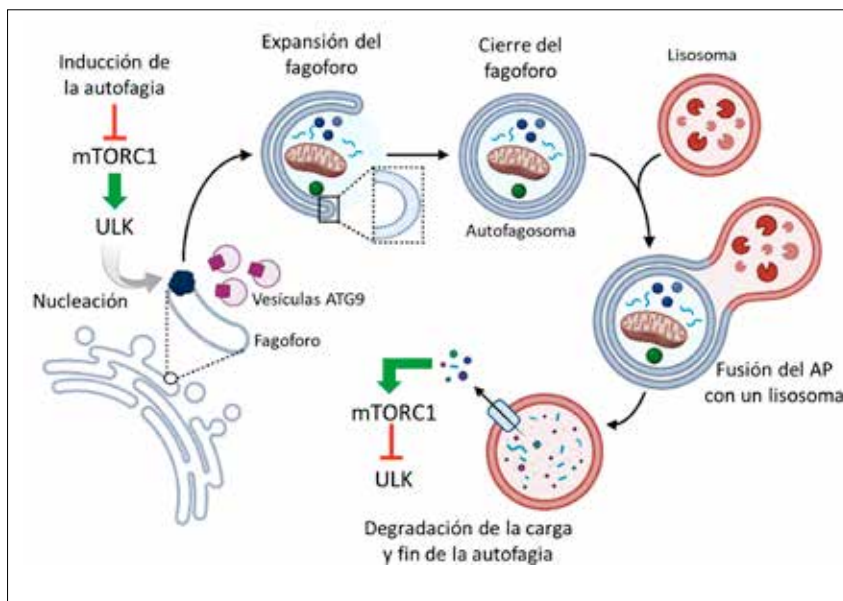


Figura 1

Esquema del flujo macroautofágico. Una señal induce la autofagia, tras lo cual se libera la inhibición que mTORC1 ejerce sobre las proteínas ULK. Esto hace que se ensamblen numerosos complejos ULK sobre la membrana del fagoforo y comience la nucleación. Después tienen lugar las etapas de expansión y cierre del fagoforo y la fusión del AP con un lisosoma. Finalmente, la carga es degradada por las enzimas lisosomales y se liberan los componentes reciclados, que activan de nuevo mTORC1 y su función represora de la autofagia.

LÍPIDOS Y PROTEÍNAS IMPLICADOS EN EL PROCESO AUTOFÁGICO DE MAMÍFEROS

A continuación, se describe paso a paso la macroautofagia, el tipo de autofagia más común en la célula, explicando la función de algunos de los lípidos y proteínas implicados en el proceso.

1. Inducción de la autofagia y nucleación del fagoforo.

El evento más característico de la autofagia es la formación del AP (*Figura 1*), que comienza con la aparición de una membrana pequeña y aplanada, denominada fagoforo. En mamíferos, la hipótesis más aceptada es que el fagoforo se forma *de novo* a partir de unos subdominios concretos del retículo endoplásmico (RE) enriquecidos en el lípido fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P).

Muchas de las señales que inician la autofagia convergen a nivel de un complejo proteico llamado mTORC1 (complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos), que es un sensor de la concentración de nutrientes y, en consecuencia, regula el crecimiento y las funciones celulares. Cuando hay aminoácidos y factores de crecimiento, mTORC1 se activa y puede fosforilar las proteínas ULK. Estas proteínas fosforiladas son incapaces de iniciar la autofagia. Si aparece una señal autofágica, por el contrario, mTORC1 se inactiva y en consecuencia comienza el ensamblaje y reclutamiento de múltiples

complejos de proteínas ULK sobre las membranas del fagoforo. La interacción entre los complejos ULK y la membrana será el desencadenante de la autofagia.

Los complejos ULK unidos a membrana funcionan como plataformas sobre las que se anclarán más proteínas autofágicas (o proteínas ATG). Una de las proteínas reclutadas en las primeras etapas es ATG9, la única proteína transmembrana de toda la maquinaria autofágica. ATG9 está presente en vesículas que contienen lípidos provenientes de diferentes compartimentos (incluidos Golgi, endosomas y membrana plasmática). Estas vesículas pueden viajar por el citoplasma y serán las encargadas de suministrar lípidos durante todas las etapas de la formación del AP, pero sobre todo en las etapas iniciales de nucleación del fagoforo.

Paralelamente, el complejo PI3KC3-C1 produce PI3P. Este fosfolípido es un regulador de la autofagia y cumple la función principal de reclutar otras proteínas al sitio de nucleación. Entre las proteínas de unión a PI3P se encuentran las WIPI, que una vez unidas al fagoforo actuarán de anclaje para unas proteínas fundamentales en la formación del AP: los sistemas ATG12 y LC3/GABARAP. Se trata de dos sistemas de conjugación similares a la ubiquitina (UBL) que deben actuar de forma coordinada durante las siguientes etapas de expansión y cierre del fagoforo y fusión del AP con un lisosoma. Primero se activa el sistema ATG12 (*Figura 2*). El producto del sistema ATG12 es la formación del complejo ATG12-ATG5-ATG16L1, que se une específicamente a la membrana del fagoforo gracias a la presencia de proteínas WIPI. Allí, el complejo ATG12-ATG5-ATG16L1 actúa como enzima tipo E3 del segundo sistema de conjugación UBL, denominado sistema LC3/GABARAP.

Este segundo sistema UBL es el más conocido. Se descubrió en levaduras e inicialmente se llamó sistema Atg8, ya que el primer miembro descubierto del sistema fue precisamente la proteína Atg8 de levaduras. En humanos no hay una única proteína Atg8, sino que existen al menos 6 ortólogos, divididos en dos subfamilias: LC3 y GABARAP. Por este motivo, en humanos, el sistema

Atg8 recibe el nombre de sistema LC3/GABARAP. La acción coordinada entre los sistemas ATG12 y LC3/GABARAP provoca que cada una de las proteínas LC3/GABARAP, la que vaya a actuar en un momento concreto, se una covalentemente con el lípido fosfatidiletanolamina (PE) presente en la membrana del fagoforo (Figura 2). Este proceso se denomina lipidación.

La lipidación es un tipo de modificación muy poco común, característico casi exclusivamente de las proteínas LC3/GABARAP y de su homóloga en levaduras, Atg8. El producto final, las formas lipidadas de las proteínas (Atg8-PE o LC3/GABARAP-PE), se consideran uno de los principales marcadores que indican que las células han entrado en autofagia. La estructura de las proteínas LC3/GABARAP es muy parecida, por eso el hecho de que en humanos no haya una sola proteína sino 6 diferentes parece indicar que cada una tiene funciones específicas durante la autofagia.

2. Expansión y cierre del fagoforo

Una vez formado el fagoforo, deben añadirse nuevos lípidos de membrana para que este pueda crecer, rodear la carga y producir el AP maduro. La mayoría de los estudios apuntan a que la fuente esencial de membrana para la expansión del fagoforo es el RE, pero se han propuesto otras fuentes como las mitocondrias, los endosomas, el aparato de Golgi, las vesículas COPII, las gotas lipídicas y más recientemente la síntesis *de novo* de fosfolípidos (particularmente fosfatidilcolina, PC) sobre la propia membrana autofagosomal. Independientemente de cual sea la fuente, la formación de un AP de 400 nm requiere de unos 3×10^6 lípidos, por lo que es de esperar que existan distintos mecanismos para su suministro.

Uno de ellos implica a la proteína ATG2, que es, junto con ATG9, una de las principales proteínas implicadas en la transferencia de lípidos durante la autofagia. Tiene forma característica de varilla y se une por un extremo al fagoforo (a través de WIPI y de PI3P), y por el otro al RE, estableciendo contactos entre ambas membranas. Una vez unida, es capaz de extraer lípidos del RE y transferirlos directamente al AP en expansión a través de su largo surco hidrofóbico.

Muchos estudios sugieren que, tras unirse a la membrana, las proteínas LC3/GABARAP también están implicadas en la expansión del fagoforo ya que provocan la adhesión y fusión de vesículas. Para llevar a cabo esta función, actúan coordinadamente con otros factores fusogénicos (como las proteínas SNARE), pero la composición lipídica juega un papel importante. Así, se ha observado que lípidos como la CL y el DAG (de curvatura intrínseca negativa) incrementan la fusión inducida por las proteínas LC3/GABARAP (Figura 3). Además, estas tienden a concentrarse en zonas de membrana con altas curvaturas, estabilizándolas.

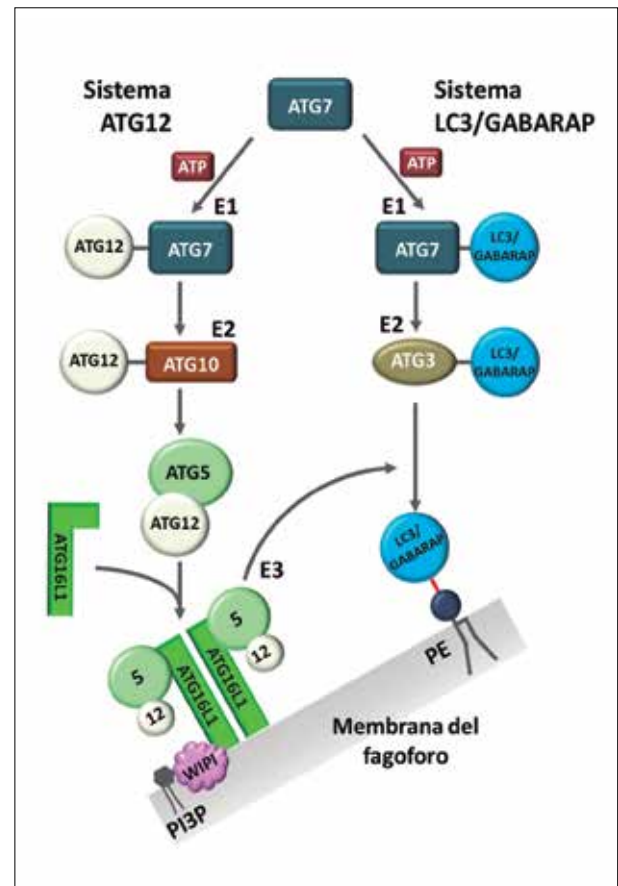


Figura 2

Esquema de los sistemas de conjugación ATG12 y LC3/GABARAP. ATG12 se une a ATG5 gracias a la actividad de ATG7 (enzima tipo E1) y ATG10 (enzima tipo E2). El conjugado ATG12-ATG5 se une a ATG16L1 para dar lugar al complejo ATG12-ATG5-ATG16L1, cuya forma activa es un dímero. Por otro lado, la actividad coordinada de los enzimas ATG7 (tipo E1) y ATG3 (tipo E2) y del complejo ATG12-ATG5-ATG16L1 (tipo E3) provocan la lipidación de las proteínas LC3/GABARAP, es decir, su unión covalente con la PE presente en la membrana del fagoforo.

Teniendo en cuenta ambas cosas, se podría decir que los eventos de fusión que ocurren durante la biogénesis y expansión del fagoforo responden a un mecanismo bastante común, que implica la aparición en la membrana del intermediario altamente curvado conocido como “tallo”.

Las proteínas LC3/GABARAP juegan, paralelamente, un papel fundamental en el reconocimiento de la carga durante la autofagia selectiva. Se han descrito muchos tipos de autofagia selectiva en función de la carga: mitofagia (mitocondrias), pexofagia (peroxisomas), lipofagia (gotas lipídicas), nucleofagia (núcleo), lisofagia (lisosomas), reticulofagia (RE), ribofagia

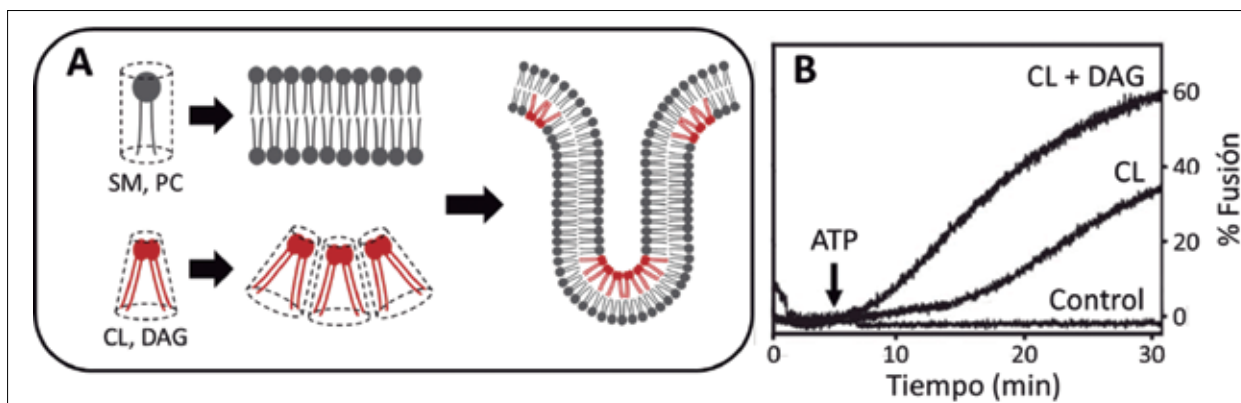


Figura 3

Efecto del polimorfismo lipídico en la curvatura y en la fusión de membranas.

(A) Representación esquemática de lípidos con diferente curvatura intrínseca y su impacto en la curvatura global de la membrana. Lípidos como la fosfatidilcolina (PC) y la esfingomielina (SM) dan lugar a bicapas lipídicas de curvatura cero, organizadas en un plano. La aparición de lípidos con curvatura negativa, como la cardiolipina (CL, esquema rojo) o el diacilglicerol (DAG), provoca que se generen zonas de alta curvatura, las cuales favorecen la fusión de membranas. (B) Efecto de la CL y el DAG en la fusión de membranas inducida por la proteína autofágica GABARAP. La flecha indica el momento en el que se añadió ATP para dar inicio a la lipidación de la proteína y a la posterior fusión. Membranas lipídicas compuestas por PC:DOPE (Control) y otras que contienen además 10% de CL (CL) o 10% de CL + 10% de DAG (CL+DAG), en presencia de ATG7 (enzima tipo E1) y ATG3 (enzima tipo E2). La fusión se ha medido como el porcentaje de mezcla de lípidos totales.

(ribosomas), proteofagia (proteofagia), agrefagia (agregados de proteínas), o xenofagia (bacterias y virus). En todos estos tipos de autofagia se necesitan receptores, que interactúan por un lado con proteínas específicas presentes en la superficie de la carga y por otro con los complejos ULK y las proteínas LC3/GABARAP unidas al fagoforo. Estas interacciones iniciarán la formación del AP alrededor de la carga.

3. Fusión del AP con un lisosoma y fin de la autofagia

El AP recién formado se desplaza por el citoplasma utilizando los microtúbulos hasta fusionarse con un lisosoma. La membrana externa del AP se fusiona con la membrana del lisosoma de modo que la membrana interna y la carga entran en contacto con las hidrolasas y lipasas lisosomales. En esta etapa de fusión AP-lisosoma, las proteínas LC3/GABARAP también juegan un papel importante.

Como resultado se generan aminoácidos, ácidos grasos y nucleósidos reciclados que volverán al citosol y participarán en nuevas reacciones anabólicas. Esta renovación del suministro de nutrientes a través de la degradación autofágica de componentes celulares

reactiva mTORC1, lo que conduce al final de la autofagia.

COMENTARIOS FINALES

La biogénesis del AP es un proceso muy dinámico, complejo y peculiar. Requiere docenas de proteínas específicas e implica cambios en la arquitectura de las membranas, incluyendo su fusión y variaciones locales de curvatura. Las interacciones lípido-proteína juegan un papel fundamental, y algunas de ellas, como la unión covalente de las proteínas LC3/GABARAP a PE, son exclusivas del proceso autofágico. Por todo esto, el estudio de la autofagia y sus mecanismos moleculares ha atraído durante décadas a investigadores de diversos campos. Actualmente se conocen la estructura, función e interacciones de muchas de las proteínas autofágicas, y se ha avanzado mucho en el estudio de cuáles son los compartimentos donantes de los lípidos necesarios para la nucleación y expansión del fagoforo.

A pesar de los avances logrados, aún quedan cuestiones sin explicar para poder comprender por completo la formación del AP. El estudio de la dinámica lipídica y de las interacciones lípido-proteína que tienen lugar durante la autofagia proporcionará, además, sin duda, nueva información que ayude a comprender a nivel molecular otros muchos procesos celulares. ■

PARA LEER MÁS

- Iriando MN, Etxaniz A, Antón Z, Montes LR, Alonso A. Molecular and mesoscopic geometries in autophagosome generation. A review. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2021 Dec 1;1863(12):183731. doi: 10.1016/j.bbmem.2021.183731.
- Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Aug;21(8):439-458. doi: 10.1038/s41580-020-0241-0
- Gómez-Sánchez R, Tooze SA, Reggiori F. Membrane supply and remodeling during autophagosome biogenesis. *Curr Opin Cell Biol.* 2021 Aug;71:112-119. doi: 10.1016/j.ceb.2021.02.001
- Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1. *Autophagy.* 2021 Jan;17(1):1-382. doi: 10.1080/15548627.2020.1797280.

El surfactante pulmonar, un sistema lipoproteico clave para la mecánica respiratoria

Antonio Cruz Rodríguez, Begoña García Álvarez y Bárbara Olmeda Lozano

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Instituto de Investigación "Hospital 12 de Octubre" (i+12), Universidad Complutense de Madrid.

A principios de los años 70 del siglo pasado, la mayor causa de muerte en niños nacidos prematuramente era una afección pulmonar conocida hoy como síndrome de distrés respiratorio del neonato, NRDS por sus siglas en inglés. Esta afección está asociada a la falta de madurez pulmonar, que solo se completa a partir de la semana 35 de gestación. Esta situación cambió drásticamente cuando gracias a las investigaciones de Mary Ellen Avery y John Clements, entre otros, se comenzó a utilizar la terapia con surfactante pulmonar exógeno.

La superficie de los alveolos está recubierta por una capa acuosa que hidrata el epitelio alveolar. Fue el médico suizo Kurt von Neergaard el primero que propuso que la tensión superficial presente en esta capa acuosa podría contribuir de forma importante a las fuerzas que hacen que los alveolos se expandan y contraigan durante el ciclo respiratorio. La tensión superficial en un líquido surge por la descompensación de fuerzas que se produce en las moléculas del líquido expuestas al aire, lo que da lugar a una tensión que se opone a la expansión de la superficie del líquido. En una superficie esférica, como puede ser la del alveolo, esta tensión genera una presión negativa que tiende a colapsar la esfera (*Figura 1*). Esta presión, definida por la ley de Laplace, es mayor en los alveolos de menor radio, lo que tiene como consecuencia que, si dos alveolos se encuentran conectados, la presión será mayor en el más pequeño, haciendo que colapse a favor del de mayor radio.

En los años 50, basándose en las ideas de von Neergaard, Clements predijo la presencia de un material tensioactivo en el pulmón que reduciría la tensión superficial conforme los alveolos se contraen durante la espiración, lo que explicaría además por qué los alveolos más pequeños no colapsan en cada ciclo respiratorio. El trabajo de Clements atrajo la atención de la pediatra Mary Ellen Avery que, analizando la tensión superficial de lavados de pulmones de neonatos fallecidos, demostró que la ausencia de actividad tensioactiva en este material podría ser la principal causa de muerte en estos niños. Todavía pasaría casi una década hasta que los primeros ensayos

de Tetsuro Fujiwara instilando surfactante procedente de pulmones de vaca en pulmones de niños con NRDS dieran resultados exitosos. A pesar de lo mucho que se conoce sobre el sistema surfactante pulmonar, no se ha conseguido fabricar aún un surfactante pulmonar sintético tan eficaz en clínica como los obtenidos a partir de fuentes animales.

PERO ¿QUÉ ES REALMENTE EL SURFACTANTE PULMONAR?

Los tensioactivos o surfactantes, del inglés surface active agent, son moléculas anfipáticas solubles que tienen tendencia a interaccionar con la interfase aire-líquido reduciendo su tensión superficial al generar una monocapa interfacial. Estas monocapas se forman al exponer las moléculas anfipáticas su parte hidrofóbica al aire, mientras que la parte hidrofílica queda en contacto con el agua. Los lípidos que forman las membranas biológicas son también sustancias anfipáticas, pero al ser insolubles en agua, cuando son dispersadas en ésta y forman estructuras lamelares, su capacidad tensioactiva se ve muy limitada. En otras palabras, es difícil que un fosfolípido abandone la estructura lamelar de una membrana para generar una monocapa interfacial.

El surfactante pulmonar contiene en su mayor parte lípidos (más de un 90 % en peso) similares a los que se encuentran en las membranas celulares (*Figura 1*). El fosfolípido más abundante (40%) es la dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC), una especie lipídica que no abunda en las membranas celulares debido a su elevada temperatura de transición de fase. A temperaturas fisiológicas, la DPPC tendería a reducir la fluidez de la membrana debido a su capacidad de empaquetarse estrechamente, haciendo que la membrana se comporte como un gel. Sin embargo, esta capacidad de empaquetarse parece convertirla en la mejor candidata para reducir la tensión superficial en el pulmón. Si una monocapa de DPPC se comprime, como ocurre en los alveolos durante la espiración, se puede conseguir que se empaquete tanto como para reducir la tensión superficial del agua a valores extremadamente bajos.

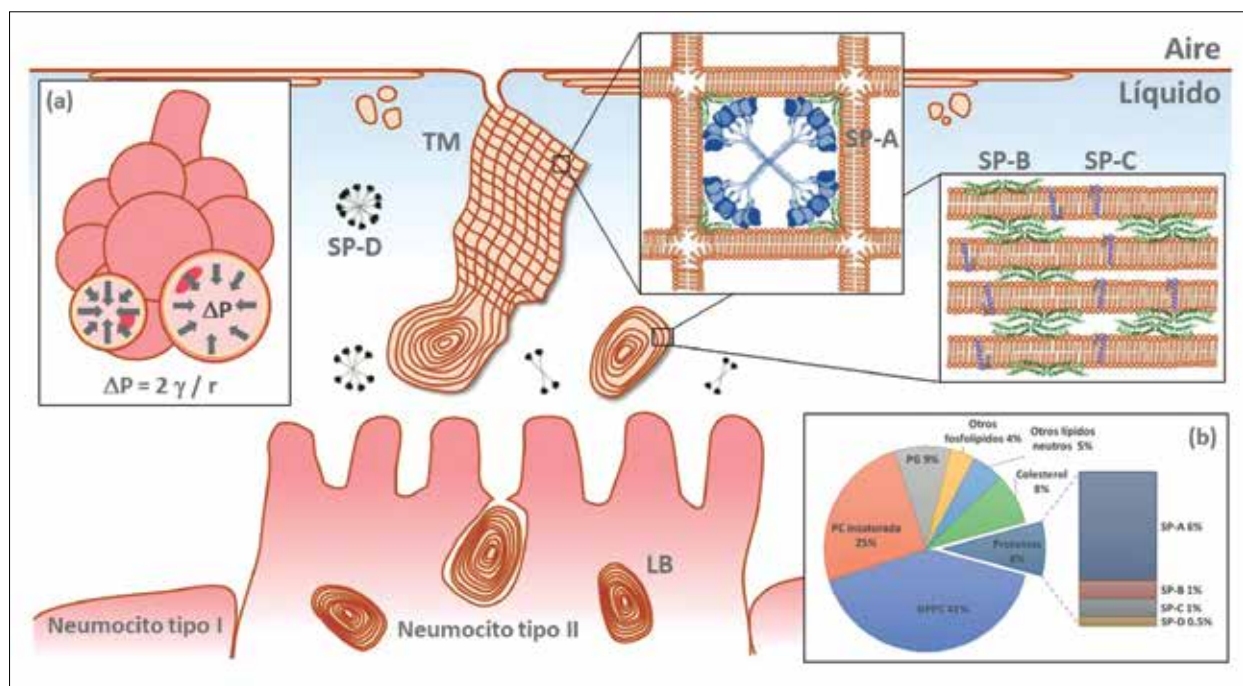


Figura 1

La ley de Laplace (a) relaciona la presión (P) en el interior de una esfera con su tensión superficial interna (γ) y el radio de la esfera (r). El surfactante pulmonar reduce la tensión superficial evitando que los alveolos de menor radio colapsen. Los lípidos y las proteínas hidrofóbicas SP-B y SP-C son sintetizados y ensamblados por los neumocitos tipo II del epitelio alveolar en los cuerpos lamelares (LB). Una vez secretados, los LB se despliegan generando la estructura conocida como mielina tubular (TM). La presencia de SP-A es esencial para la formación de TM que podría favorecer la adsorción de los lípidos del surfactante a la interfase aire-líquido. La proteína SP-D se suele encontrar no asociada a las membranas de surfactante. En (b) se muestra la composición en peso del surfactante pulmonar.

Pero para que un buen surfactante sea efectivo necesita cumplir tres funciones: (i) adsorberse rápidamente a la interfase aire-líquido, (ii) reducir la tensión superficial hasta valores mínimos durante la espiración, y (iii) reextenderse eficientemente durante la inspiración para garantizar la estabilidad de los alveolos a lo largo de los ciclos respiratorios. La DPPC es eficaz reduciendo la tensión superficial hasta valores mínimos (ii), pero esto mismo hace que sea un material que no se adsorbe fácilmente a la interfase (i) ni se reextiende eficazmente durante la espiración (iii). Por eso, los primeros ensayos para tratar el NRDS realizados utilizando suspensiones de membranas de DPPC no tuvieron ningún éxito. Para que el surfactante pulmonar sea eficaz necesita la presencia de sus otros constituyentes esenciales.

El surfactante pulmonar es sintetizado y secretado en el pulmón por los neumocitos tipos II del epitelio alveolar (Figura 1). Estas células almacenan el surfactante en unos orgánulos de reserva de entre 0.2 y 2 μm de diámetro, conocidos como cuerpos lamelares (LB). Bajo el microscopio electrónico estos LB aparecen como gránulos formados por capas concéntricas de

membranas altamente empaquetadas y deshidratadas. La síntesis de los LB depende de la actividad de la proteína ABCA3 perteneciente a la familia de las ATP-binding cassette, que importaría fosfolípidos tensioactivos al interior de los LB a expensas de la energía liberada por la hidrólisis de ATP. Estos orgánulos son secretados al espacio alveolar, donde parecen desplegarse para formar una estructura aún más compleja llamada mielina tubular (TM) (Figura 1). La TM está formada por una red de tubos de sección cuadrada que se cree que podría facilitar el tránsito de lípidos hasta la interfase, o al menos servir de reservorio de especies tensioactivas, conectando las membranas de surfactante con la monocapa interfacial.

El resto de los componentes del surfactante contribuyen por tanto a la plasticidad de las membranas de surfactante, lo que permite la formación de estas estructuras y facilita la adsorción de fosfolípidos a la interfase aire-líquido. Además de la DPPC, el surfactante contiene otras fosfatidilcolinas insaturadas (25% en peso), 9% del fosfolípido aniónico fosfatidilglicerol (PG) y colesterol (8%) (Figura 1). Finalmente se conocen cuatro proteínas

específicas asociadas al surfactante pulmonar y que constituyen aproximadamente el 8-10% en peso del surfactante, las denominadas SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. Tanto SP-A como SP-D son proteínas hidrofílicas oligoméricas pertenecientes a la familia de las colectinas. Ambas forman parte de la inmunidad innata en el pulmón, aunque se sabe que la SP-A es capaz de unirse a los lípidos del surfactante, resultando esencial junto a la SP-B para la formación de la TM. Por otro lado, las proteínas SP-B y SP-C son extremadamente hidrofóbicas. Su función está relacionada con las propiedades que hacen del surfactante pulmonar un buen material tensioactivo.

SP-B: PIEZA FUNDAMENTAL EN LAS MEMBRANAS DE SURFACTANTE

La presencia de SP-B en el pulmón es un requisito indispensable para la respiración. Ello se debe a que las

actividades de esta proteína, íntegramente determinadas por su interacción con las membranas lipídicas, están implicadas en el funcionamiento del surfactante a todos los niveles. A pesar de que su estructura tridimensional no ha sido todavía resuelta a alta resolución, sabemos que la SP-B es una proteína hidrofóbica de 79 aminoácidos, con carga neta positiva, y que está formada por 4 ó 5 α -hélices anfipáticas (Figura 2). Estas son importantes para su interacción con las membranas, que se establece principalmente de manera superficial a través de interacciones electrostáticas de los residuos catiónicos de la SP-B con las cabezas polares de los fosfolípidos, por lo que la presencia de lípidos aniónicos como PG es importante para la óptima función de la proteína. Además, la SP-B contiene un segmento amino-terminal no helicoidal (1-7) que parece ser especialmente necesario para anclar la proteína a la membrana.

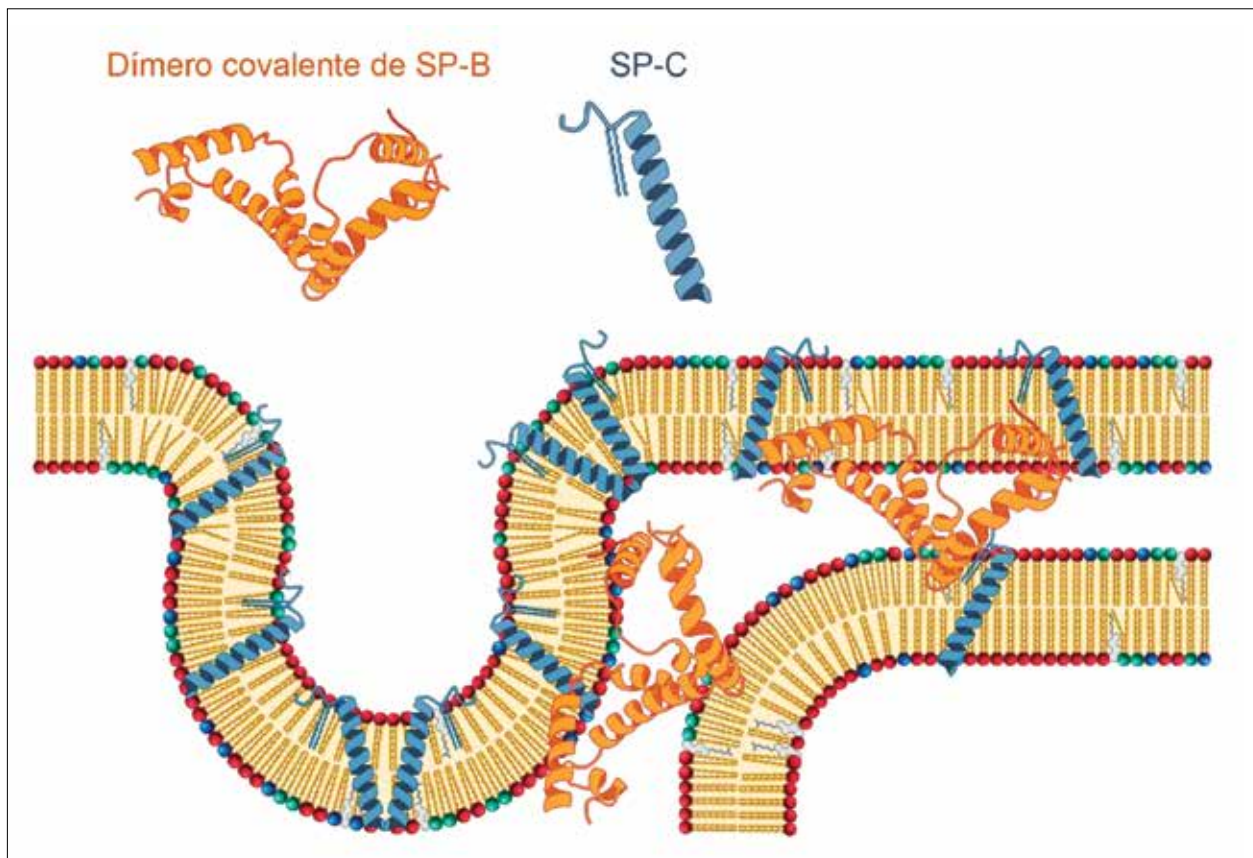


Figura 2

Estructuras propuestas para las proteínas hidrofóbicas del surfactante, SP-B y SP-C. La SP-B es un homodímero estabilizado por un puente disulfuro. Su estructura está constituida por varias α -hélices anfipáticas. La SP-C es una α -hélice hidrofóbica que se inserta en las membranas de surfactante, y se encuentra palmitoilada en dos cisteínas cercanas a su extremo N-terminal. Ambas proteínas se asocian a los lípidos del surfactante modulando sus propiedades. La SP-C es capaz de generar curvatura y fragmentación de las membranas. Por otro lado, la SP-B podría interactuar más superficialmente generando contactos entre membranas, contribuyendo a la estabilidad de la película interfacial y favoreciendo el tránsito de lípidos desde las membranas de surfactante a la interfase aire-líquido. (Figura realizada por Alejandro Alonso Eugenio).



La SP-B presenta actividades relacionadas tanto con la fusión como con la lisis de membranas, permitiendo así una remodelación de éstas que resulta esencial para la función del surfactante. Ya durante la formación de los complejos de surfactante, la SP-B es esencial para el correcto empaquetamiento de las membranas en los LB. La capacidad de la SP-B de generar contactos entre membranas es fundamental para esta función (*Figuras 1 y 2*). Esta propiedad depende en parte de la dimerización y formación de complejos oligoméricos, de manera que las interacciones proteína-proteína mediarían el acercamiento de las membranas de surfactante. La generación de estos contactos permitiría el establecimiento de redes multilamelares que favorecerían la transferencia rápida de los lípidos entre ellas y hacia la película interfacial tensioactiva. En cuanto a cómo se produciría ese flujo de lípidos, se ha propuesto un modelo según el cual los complejos en forma de anillo que forma la SP-B se dispondrían formando túneles hidrofóbicos en su interior, permitiendo el paso de lípidos entre las distintas organizaciones estructurales del surfactante. La actividad de estos “poros” estaría además regulada por los propios lípidos (PG) y por la proteína SP-C. Por otro lado, además de facilitar la dinámica del surfactante, la generación de contactos entre membranas también proporcionaría estabilidad a la película interfacial.

Profundizando más en las interacciones concretas de la SP-B con los lípidos, el mapeo de los fragmentos responsables de las distintas actividades de la SP-B se ha abordado mediante la generación de diversos péptidos sintéticos basados en su secuencia. Más allá del interés

científico de esta información, cabe destacar que, debido al papel esencial de la SP-B en el correcto funcionamiento pulmonar, la obtención de péptidos que permitan emular sus actividades es hoy en día un objetivo clínico interesante para la formulación de surfactantes exógenos. Actualmente se están desarrollando estudios clínicos sobre surfactantes que contienen péptidos basados en SP-B y SP-C. En general, los estudios con péptidos parciales de la SP-B sugieren que prácticamente la totalidad de la proteína es necesaria para una correcta función del surfactante. Por ejemplo, los péptidos que prescinden de las hélices C-terminales (SP-B1-25 o SP-B1-37) son capaces de promover fusión y favorecer la adsorción, aunque fallan en el mantenimiento de la estabilidad durante la compresión. Por otro lado, la ausencia del segmento N-terminal (como en el péptido llamado “Mini-B”, que contiene las hélices amino y C-terminales unidas por un linker o segmento conector) conlleva una peor función interfacial asociada a una menor interacción con las membranas. En definitiva, la interacción de la SP-B con las membranas lipídicas de surfactante está perfectamente optimizada y regulada, constituyendo estas interacciones la base para el desarrollo de su esencial función en el surfactante.

INTERACCIONES LÍPIDO-PROTEÍNA DE SP-C

La proteína SP-C es una proteína transmembrana de 35 residuos de longitud (*Figura 2*). Esta proteína es sintetizada inicialmente como un precursor de 21 kDa (proSP-C) que, tras la escisión de los propéptidos N- y C-terminal, se convierte en la forma madura de 4.2 kDa. En este proceso, la presencia del dominio BRICHOS

integrado en el módulo C-terminal de la pre-proteína es crucial porque actúa como chaperona, asegurando el correcto plegamiento de la SP-C en las membranas, así como la correcta palmitoilación de dos cisteínas presentes en la región N-terminal de la proteína madura. Al contrario de lo que ocurre con la SP-B, alteraciones de la síntesis y procesamiento de la SP-C son compatibles con la vida, pero su mal plegamiento o su deficiencia conllevan a la larga el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial.

Entre las funciones atribuidas a la SP-C, una de las más importantes parece ser la contribución a la estabilización de las películas de surfactante durante la dinámica de compresión-expansión respiratoria, estableciendo contactos entre las diferentes membranas asociadas a la interfase. Estas uniones facilitarían la reinserción de los lípidos tensioactivos a la interfase durante la expansión pulmonar. La acción combinada de ambas proteínas hidrofóbicas en determinadas situaciones sugiere la posible existencia de interacciones entre SP-B y SP-C, que modularían mutuamente su estado oligomérico y sus actividades complementarias de remodelación de membranas.

Existen pruebas que sugieren que la SP-C es clave en la modulación del efecto del colesterol sobre las propiedades del surfactante. Se ha observado que las alteraciones inducidas por un exceso de colesterol en el surfactante pueden restaurarse en presencia de una cantidad adecuada de SP-C, siempre que esté presente la SP-B. Además, se ha planteado que la SP-C podría interactuar específicamente con colesterol o con regiones de membrana enriquecidas en colesterol, favoreciendo su miscibilidad. Se ha propuesto que la presencia de colesterol induce cambios en la orientación/inclinación de la proteína y en su estructura en bicapas lipídicas. La palmitoilación de la SP-C podría, de hecho, desempeñar un papel importante en el mantenimiento de una inclinación adecuada de la proteína en las membranas del surfactante y estar relacionada con el efecto del colesterol sobre la dinámica de las membranas. Además, la palmitoilación de SP-C parece ser importante para mantener la conformación α -helicoidal de la proteína. La pérdida de las cadenas de palmítico conlleva la formación de dímeros con un mayor contenido en lámina β y tendencia a la formación de fibras amiloides, afectando a su función. Por otra parte, la SP-C es capaz de generar curvatura y fragmentación de membranas, lo que puede estar mediado por su dimerización (Figura 2).

La estructura de la SP-C parece entonces haber evolucionado para promover esta fragmentación en determinadas condiciones, probablemente durante la exclusión del surfactante de las especies menos

tensioactivas durante la espiración y el posible enriquecimiento de la monocapa interfacial en DPPC. Como ocurre con la SP-B, la importancia de la SP-C y sus peculiares características estructurales y funcionales la convierten en un elemento clave en el desarrollo de surfactantes clínicos con potencial aplicabilidad terapéutica. La producción de versiones recombinantes de SP-C humana ha supuesto un reto tecnológico, y se está explorando su inclusión como parte de una nueva generación de surfactantes clínicos.

EL SURFACTANTE: EL PERFECTO ENGRANAJE ENTRE PROTEÍNAS Y LÍPIDOS

Aunque la terapia con surfactantes exógenos naturales procedentes de animales se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento del NRDS, existen otras patologías como el síndrome de aspiración de meconio (MAS) o el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) donde este tratamiento no ha dado buenos resultados. Ninguno de los surfactantes sintéticos que se han propuesto como alternativa han conseguido aún ser tan eficaces como estos surfactantes de origen natural. Las características de las proteínas hidrofóbicas y la dificultad que supone el obtenerlas de forma recombinante se añaden al problema de encontrar alternativas. Resulta crucial seguir investigando sobre las funciones de las proteínas SP-B y SP-C, lo que incrementará las oportunidades de desarrollar una formulación que sea capaz de sustituir a estos surfactantes de origen animal y abordar el tratamiento de otras patologías en las que la función surfactante se encuentra comprometida. En los últimos años, se ha propuesto también que el surfactante, debido a su capacidad de adsorberse y viajar rápidamente por la superficie pulmonar, podría servir de vehículo para la administración de fármacos a través del pulmón, lo que alienta la necesidad de conocer cuáles son los mecanismos moleculares que hacen del surfactante un material tensioactivo tan eficaz. ■

PARA LEER MÁS

- Cañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. "Lipid-protein and protein-protein interactions in the pulmonary surfactant system and their role in lung homeostasis". *Int J Mol Sci* 21 (2020) 3708.
- Castillo-Sánchez JC, Cruz A, Pérez-Gil J. "Structural hallmarks of lung surfactant: lipid-protein interactions, membrane structure and future challenges". *Arch Biochem Biophys* 703 (2021) 108850.
- Clements JA. "Lung surfactant: a personal perspective". *Annu Rev Physiol* 59 (1997) 1-21.
- Echaide M, Autilio C, Arroyo R, Pérez-Gil J. "Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface". *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1859 (2017) 1725-39.
- García-Álvarez B, Alonso A, Pérez-Gil J. "Structure and function of pulmonary surfactant proteins". En eLS, John Wiley & Sons, Ltd (Ed.): Chichester (2019).
- Pérez-Gil J. "A recipe for a good clinical pulmonary surfactant". *Biomed J* 45 (2022) 615-28.

USO DE MÉTODO PERSONALIZADO PARA CUANTIFICACIÓN DE CLOROFILA A Y CLOROFILA B EN NANODROP ONE/ONE^C

Lola Llorente Ortega
Life Science
Product Specialist
Controltecnica BIO, S.L.

INTRODUCCIÓN

La clorofila a es el principal pigmento que convierte la energía de la luz en energía química, mientras que la clorofila b es un pigmento fotosintético accesorio que transfiere la luz absorbida a la clorofila a. Mientras que la clorofila a se encuentra en todas las plantas, algas verdes y cianobacterias, la forma b se encuentra en plantas y algas verdes. La cuantificación de este pigmento es muy importante en una amplia gama de disciplinas incluyendo la biología vegetal, ciencias medioambientales, ecotoxicología, prevención de enfermedades y descubrimiento de medicamentos, entre otras.

MÉTODOS. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.

Se pueden utilizar diferentes solventes para la extracción

de clorofila a y b. En el trabajo de Porra *et al.*, (1989) se realiza una comparativa de distintos ensayos de ambas clorofilas resuspendidas en varios solventes incluyendo dimetilformamida, metanol y acetona acuosa al 80%. Barnes *et al.*, (1991) describe el uso de dimetilsulfóxido (DMSO) para la extracción y determinación de clorofila a y b. Basado en los hallazgos de Barnes *et al.*, y la baja toxicidad y presión de vapor del DMSO, se concluyó que este era un solvente adecuado para las mediciones de clorofila a y b en el pedestal del NanoDrop One/One^C. Clorofila a pura de espinaca (Sigma-Aldrich® #C5753) y b (Sigma-Aldrich® #C5878) fueron disueltas en 100% DMSO. Para cada suspensión se prepararon diluciones seriadas 1/2 usando DMSO. Las muestras se almacenaron en tubos ámbar a -20°C hasta su medición.

MÉTODO PERSONALIZADO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CLOROFILA

El software para PC de NanoDrop One/One^C permite crear métodos personalizados de cuantificación donde el usuario puede especificar cómo calcular y reportar los resultados. Dicha funcionalidad se utilizó en este trabajo para definir un protocolo customizado de cuantificación de ambas clorofilas.

Se utilizaron los siguientes parámetros:

Rango de longitud de onda	Visible (350 – 850 nm)
Coefficiente de extinción	de 74.8 g/L
Análisis de longitud de onda	666 nm
Corrección para el análisis de longitud de onda	750 nm
Corrección "baseline"	750 nm
Pathlength automático	Encendido

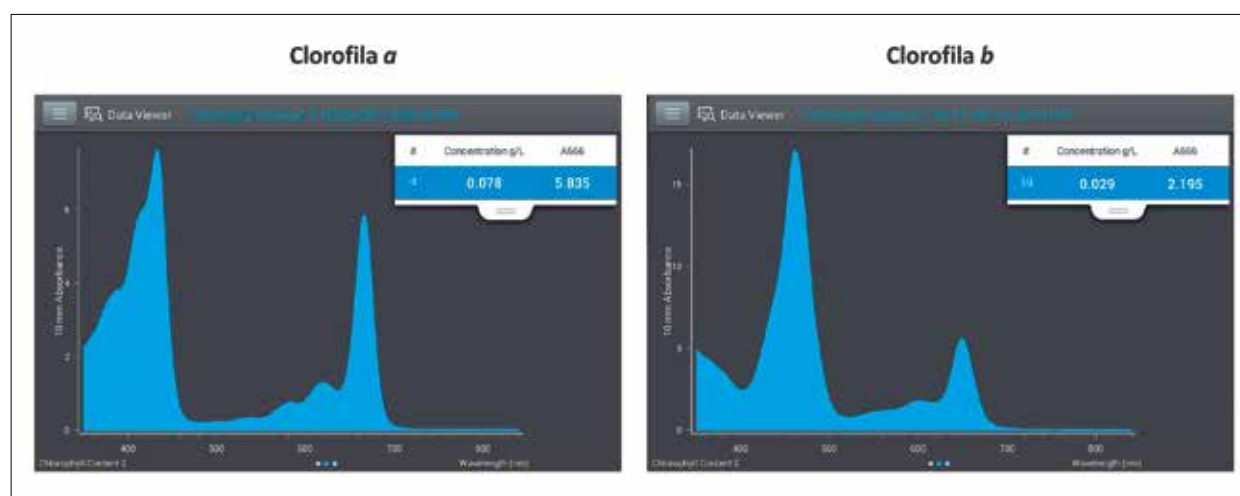


Figura 1. Espectro de absorbancia de clorofila a y clorofila b. La clorofila a muestra sus picos de mayor absorbancia a 433 nm y 666 nm (izquierda). La clorofila b muestra sus picos de mayor absorbancia a 462 nm y 650 nm (derecha).



Se introdujeron fórmulas personalizadas en la tabla de fórmulas para obtener la absorbancia en la longitud de onda de análisis de ambas clorofilas, así como la cuantificación de la concentración de clorofila *a* y *b* puras. Se agregaron fórmulas adicionales para obtener la concentración de clorofila *a*, *b* y *a+b* en muestras que contienen una mezcla de ambos pigmentos. Se utilizaron las fórmulas de Barnes et al., (1991) y la localización de los picos se determinó mediante la función de UV-Vis (Figura 1). Posteriormente, el método personalizado fue cargado en la función

de “Custom Method” mediante el control local del NanoDrop One/One^c. Dicho método fue ejecutado para cuantificar cada dilución seriada de clorofila *a* y *b* por triplicado.

Nota: en este estudio se utilizó la función de UV-Vis para identificar los principales picos de absorbancia de ambas clorofilas y para determinar la longitud de onda del análisis. Si se está usando un solvente diferente a DMSO, se recomienda usar la función de UV-Vis para identificar los picos de las muestras y consecuentemente modificar el método personalizado.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Para evaluar la reproducibilidad del método, cada dilución de clorofila *a* y clorofila *b* se midió por triplicado utilizando el método personalizado definido y previamente descrito. En todos los casos, las desviaciones estándar estuvieron por debajo de 0,0002 Abs (equivalente a 10 mm). Este estudio demuestra que el espectrofotómetro de microvolúmenes de UV-Vis NanoDrop One/One^c se puede utilizar para cuantificar con precisión la clorofila *a* y clorofila *b* utilizando un método personalizado definido por el usuario. La baja desviación estándar indica la alta replicabilidad del método lo que valida el NanoDrop One/One^c para cuantificar muestras con precisión y reproducibilidad. La posibilidad de cuantificar clorofila *a* y *b* usando un protocolo customizado supone una valiosa herramienta para la investigación y el avance de la ciencia.

REFERENCIAS

1. J.D. Barnes, L. Balaguer, E. Manrique, S. Elvira, and A.W. Davison (1991). A reappraisal of the use of DMSO for the extractions and determination of chlorophylls *a* and *b* in lichens and higher plants. *Environmental and Experimental Botany*. Vol. 32. No. 2, 85–100.
2. R.J. Porra, W.A. Thompson and P.E. Kriedemann. Determination of accurate extinction coefficients and simultaneous equations for assaying chlorophylls *a* and *b* extracted with four different solvents: verification of the concentration of chlorophyll standards by atomic absorption spectroscopy (1989). *Biochimica et Biophysica Acta*. 975, 384–94.

Acto de confesión ante la nueva Ley de Universidades

Rectores, comunidad docente, consejos sociales y sindicatos han salido en tromba a criticar la recién aprobada Ley Orgánica del Sistema Universitario. “Nos han propuesto la ley que no necesitábamos. Una ley que sólo satisface a unos pocos”, ha comentado el rector de la Universidad de Castilla-La Mancha, Julián Garde López-Brea.

IGP/SEBBM

Cuando el ministro de Universidades, Joan Subirats, comentó al término de la reunión con el Consejo de Gobierno de la Universidad de Sevilla, allá por marzo de 2022, que la futura **Ley Orgánica del Sistema Universitario “deberá aceptar lo que es la complejidad del sistema, que tiene competencias europeas y de las comunidades autónomas”**, no sabía hasta que punto esa complejidad se iba a convertir en desconcierto para los afectados. O para casi todos los afectados. Pocas veces una Ley de tal naturaleza ha logrado tan alto grado de unidad (en el desacuerdo) entre Rectores, Consejos Sociales, comunidad docente e incluso representantes sindicales. Pero es así. A pesar del rosario de declaraciones encontradas, entrevistas, tribunas, columnas de opinión, manifiestos... la **Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU)** ya está aquí, entre nosotros. “Esta nueva ley ayudará a mejorar la internacionalización, la transferencia de conocimiento, la formación a lo largo de la vida y salvaguardar el pluralismo y la diversidad en la universidad como elemento central de la vida universitaria”, aseguró Subirats en respuesta a la denuncia de profesores, rectores y partidos como PP, Cs, Vox y UPN, que han advertido de que la norma abre la puerta a la “ideologización” de los campus incluso en contra del criterio del Tribunal Supremo.



ES GRAVE HABER CONSENTIDO QUE LA UNIVERSIDAD PÚBLICA ESPAÑOLA HAYA LLEGADO HASTA AQUÍ CON UN SISTEMA DE GOBERNANZA ABSURDO Y ÚNICO

“Si me pidieran que enumerara un solo aspecto en el que la LOSU mejorase el sistema universitario en España —prosigue **Garde López-Brea** en su artículo— no sería capaz de dar una respuesta después de haber estudiado las diferentes versiones de la norma. Frente a la visión optimista de algunos medios de comunicación, referida al impacto positivo que tendrá la contratación por la vía laboral, la posibilidad de que el rector o rectora no tengan la condición de funcionarios, de la estabilización de los profesores asociados o que

las agencias regionales de evaluación puedan acreditar para los cuerpos docentes universitarios, la pregunta que habría que hacerse es si **estas supuestas mejoras resuelven los problemas del sistema universitario español en el siglo XXI. La respuesta, al menos para mí, es no**”. **Garde López-Brea** ejerce de altavoz de numerosos rectores que han puesto en entredicho esta ley “porque no va a resolver los problemas a los que se enfrenta nuestro sistema universitario”.

El rector de la Universidad de Salamanca, **Ricardo Rivero**, profundiza en este sentido: “No he escuchado a ningún rector que diga algo positivo de la LOSU”. “La ley afecta de forma muy negativa en la autonomía universitaria, entendida esta como libertad para la creación y difusión de conocimiento, y abre un largo periodo que exigirá mucho tiempo de de-

dicación para adaptar los derechos y obligaciones que incorpora el texto, esfuerzos que no podrán orientarse hacia lo más importante: el estudio, la formación de los jóvenes, la investigación y la transferencia de conocimiento”. Para **Rivero**, “el futuro régimen de gobierno de las universidades resultará complicado, debido a las contradicciones internas del texto de la ley. Por un lado, se conceden poderes amplios a los rectorados, rebajando el peso real de los consejos de gobierno. Por otro se mantiene

LOS RECTORES HABLAN

“Somos muy numerosas las universidades que no queremos esta ley, porque nos han propuesto la ley que no necesitábamos. Una ley que solo satisface a unos pocos”. Así de tajante se mostró **Julián Garde López-Brea**, rector de la Universidad de Castilla-La Mancha, en una tribuna publicada en el diario *ABC* el pasado 18 de febrero, días antes de que el texto normativo pasara por el Senado para su aprobación.



la posibilidad de que el claustro revoque el mandato del rector elegido por sufragio directo”.

Antonio Abril Abadín, presidente de la Conferencia de Consejos Sociales de las Universidades españolas (CCS), subrayó en *El Confidencial* —coincidiendo en el tiempo con las declaraciones de los dos rectores citados anteriormente— que “la norma desoye la voz de la sociedad y las exigencias de Europa, renuncia a aproximar la gobernanza de la universidad española a los modelos de éxito europeos y mundiales, y va a seguir condenándola a ser una excepción en el mundo”. “Los esfuerzos de progreso que el proyecto persigue, y que la CCS reconoce y valora en temas, entre otros, de sostenibilidad social y medioambiental, estabilidad del empleo universitario, internacionalización (¿pero puede ser internacional una universidad cuyo sistema corporativo de designación del rector impide que pueda serlo alguien de otro país o incluso de otra universidad española?, se pregunta) o suficiencia financiera, no van a ser suficientes para que la nueva ley sea el documento que la Universidad del siglo XXI necesita, sin la debida transparencia y rendición de cuentas y con una financiación recurrentemente insuficiente, pero sería inaudito y nos pondría aún más en evidencia consolidarlo en el mundo global, sostenible, tecnológico y competitivo que nos ha tocado vivir”.

“DA RESPUESTA MÁS
A LOS MOVIMIENTOS
INDEPENDENTISTAS QUE A
LO QUE NECESITA EL SISTEMA
UNIVERSITARIO”, ASEGURA
GÓMEZ VILLAMANDOS

Para **Ángel Tristán**, presidente del Consejo Social de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, “el proceso de negociación de la LOSU ha conseguido la unión de todos los consejos sociales de las universidades públicas españolas, “que se han pronunciado con una sola voz” e, incluso trabajando en grupos de trabajo para negociar con las comunidades autónomas. Un aspecto fundamental es que todos los consejos sociales, a través de la Conferencia de Consejos Sociales, mantienen un mismo criterio: “que esta

ley supone una oportunidad perdida para la necesaria adaptación europea de la universidad española”.

En su opinión, hay que esperar a su desarrollo normativo “para saber si se puede ir adecuando, mediante reglamentos y adaptaciones”.

Precisamente, el propio Joaquín Leguina, histórico miembro del PSOE y hoy expulsado del partido, calificó esta ley de “inútil” en una tribuna de opinión en *The Objecti-*

ve. El hoy presidente del Consejo Social de la Universidad de Alcalá de Henares justificó su inutilidad porque la ley “disminuye las competencias de los Consejos Sociales y, además, degrada su participación en el Consejo de Gobierno de la Universidad”. “Por eso será inviable que los consejos sociales ejerzan debidamente sus funciones de control económico y presupuestario. Seguirá existiendo por ello la falta de transparencia y la rendición de cuentas universitaria”, apuntó.

>>>

»» Leguina subrayó que “la autonomía universitaria ha derivado en un autogobierno que ha generado una notable distancia entre la sociedad y una universidad que no ha priorizado nunca la relación con las demandas sociales”. “Por ello, la sociedad no se ha sentido obligada a financiar generosamente una universidad en cuya gestión no participa, y es que la academia no consideró seriamente dirigir los resultados de su investigación hacia el sector productivo”.

¿NEUTRALIDAD EN EL CLAUSTRO?

En su ir y venir, la LOSU cambió de forma importante en su tramitación en el Congreso de los Diputados para dar respuesta a las peticiones de ERC. La más polémica, y la que ha generado más críticas al respecto, es la que establece como una de las “funciones fundamentales” del claustro la de “analizar y debatir temáticas de especial transcendencia”. La diputada de ERC **Marta Rosique** desveló que esta cuestión era la llave para eludir futuras sentencias judiciales como las que ya han condenado a la Universidad de Barcelona y a la Universidad Politécnica de Cataluña por “posicionarse por temas de profunda actualidad política y de afectación en su entorno” cuando dieron su apoyo al *procés*. El Supremo ha establecido que las universidades “están sujetas al principio de neutralidad predicable de toda Administración pública”. Precisamente, formaciones políticas, rectores, como el profesorado o catedráticos de universidades han criticado abiertamente la “inconstitucionalidad” de este artículo, cuestión que ha sido respaldada por uno de los barones del PSOE y presidente castellanomanchego, el socialista **Emiliano García-Page**, que ha dicho que la ley “se sale por completo del marco constitucional”.

Profundizando en este asunto, la profesora de Derecho Civil de la Universidad de Barcelona, Chantal Moll, recordó en *El Mundo* que, “en vez de introducir en la LOSU un precepto que declare la neutralidad ideológica de las instituciones públicas”, en sintonía con lo establecido por el Tribunal Supremo, “se ha hecho justo lo contrario: cargarse una lucha de años por la igualdad y haciéndolo por la puerta de atrás”. En este sentido, **José Carlos Gómez Villamandos**, que fue presidente de la Confederación de Rectores de España (CRUE) y actual consejero andaluz de Universidades, ha recordado que la LOSU “da respuesta más a los movimientos independentistas que a lo que necesita el sistema universitario, por lo que desde Andalucía intentaremos, en el ámbito de las competencias autonómicas, corregir todo aquello que entendemos que es desarticular el sistema y no reforzar el sistema”, ha apostillado el consejero. “Se trata de algo que, ha advertido, puede derivar en que haya comunidades autónomas con regulaciones “muy dispares”. Este último término es compartido, precisamente, por **Garde López-Brea**, quien ha subrayado que la LOSU “generará 17

CSIF: “LA FINANCIACIÓN SERÁ OTRO GRAVE PROBLEMA, YA QUE LA SUBIDA PARA DENTRO DE 10 AÑOS HASTA ALCANZAR EL 1% DEL PIB NO GARANTIZA ESTABILIDAD”



sistemas universitarios en España”. Cabe recordar que el propio **Gómez Villamandos** se negó a emitir en un Consejo de Universidades, presidido por el ministro **Manuel Castells**, el informe sobre el Anteproyecto de la Ley.

SINDICATOS Y PROFESORADO

Por su parte, tanto CSIF como CCOO también han mostrado su antipatía al nuevo texto. De hecho, **Ramón Caballero** (CSIF) apuntó a *65YMÁS* que esta ley “no responde a los problemas que hay que afrontar en la universidad”, por lo que considera que “se convierte en una oportunidad perdida para mejorar el sistema universitario español”. “Creemos que es una ley que fundamentalmente desregula aspectos importantes, dejando en manos de las comunidades autónomas temas vitales que deberían estar regulados a nivel nacional. Por tanto, se ha terminado convirtiendo en una ley de mínimos”, explica. Pero no son solo estos los problemas que vislumbra Caballero, quien ha apuntado que la ley “propicia la dismantelación de los cuerpos docentes, mientras



Un Foro Nacional para la reforma de la evaluación de la investigación

Joan Subirats, ministro de Universidades, y Juan Romo, presidente de la CRUE y rector de la Universidad Carlos III de Madrid, han inaugurado el Foro Nacional para la Reforma de la Evaluación de la Investigación, cuyo objetivo es convertirse en un espacio de trabajo y reflexión conjunto con todas las universidades, donde compartir ideas y buenas prácticas sobre la reforma de la evaluación de la investigación y en el que las universidades serán el elemento vertebrador de la Ciencia, y generadoras del 70% de la producción científica que se realiza en España. Tiene como objetivo estimular una mayor conexión entre el sistema público de producción de conocimiento y las necesidades de la sociedad y, a la vez, fomentar la creatividad y la innovación, que es la razón de ser de la investigación. El ministro Subirats ha celebrado la creación de este foro considerando que “los espacios y los momentos para la pausa y reflexión, como los que nos ofrece este foro, son un privilegio. La reforma de la evaluación de la investigación nos encuentra en un momento de una cierta efervescencia. Se trata de una cuestión muy relevante que afecta al núcleo de nuestro sistema universitario”.

que fomenta la laboralización de las plantillas, es decir, que cada vez habrá menos funcionarios”. Además, considera que “van a proliferar figuras laborales diferentes en cada comunidad autónoma con los problemas que crearan de igualdad, homologación... Nos parece un auténtico disparate”. Del mismo modo, advierte del “desfase que se produce en la carrera investigadora entre los hombres y las mujeres, donde hay un proceso de desigualdad cuando la mujer llega a la edad entre los 30 y los 40 años”. La financiación será “otro grave problema”, ya que la subida para dentro de 10 años hasta alcanzar el 1% del PIB “no garantiza una financiación estable y suficiente, y tampoco marca el procedimiento para que los fondos lleguen a las universidades”, según Caballero. En estos mismos términos se pronuncia **Encina González**, secretaria de Universidad e Investigación de la Federación de Enseñanza de CCOO, quien en la misma publicación asegura que “se queda corta, no es nuestro proyecto, y sobre todo en el ámbito de personal hay muchas cosas que mejorar”. “Nuestra financiación es exigua y escasa, con diferencias entre comunidades autónomas que hacen que plazas permanentes pasen a plazas temporales, incluso a tiempo parcial, como los asociados”, indica a su vez González. Precisamente, los responsables de profesorado de las universidades públicas pertenecientes al Grupo 9 de Univer-

sidades (G-9) —Universidad de Cantabria, Universidad de Castilla-La Mancha, Universidad de Extremadura, Universitat de les Illes Balears, Universidad de La Rioja, Universidad de Oviedo, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Universidad Pública de Navarra y Universidad de Zaragoza, además de la Universidad de Murcia, como entidad colaboradora— han mantenido recientemente un encuentro para analizar cómo afectará la LOSU a las políticas docentes. Los representantes universitarios han mostrado su preocupación por la falta de compromisos de financiación y han solicitado una clarificación al Gobierno central y un compromiso presupuestario específico. La aplicación de la Ley, señala el G-9, “solamente será posible y exitosa con una financiación adecuada por lo que solicita una solución urgente para esta situación”, y constata que esta inquietud es compartida por los gobiernos autonómicos. “Hubiera sido deseable —señala el G-9—, que la definición de financiación de las medidas de la LOSU se hubiera producido en coordinación con las universidades”. El G-9 ha solicitado, asimismo, seguridad jurídica en el régimen del personal docente e investigador. En particular, “interesa que quede claro el régimen transitorio, con el fin de que se puedan atender las exigencias del inminente curso 2023/2024”, señalan.



MIRIAM OSÉS

BENJAMÍ OLLER-SALVIA

TALENTO “MADE IN SPAIN”

El Consejo Europeo de Investigación (ERC Research), a través de la convocatoria Starting Grant 2022, ha concedido 24 millones de euros a 15 jóvenes investigadores e investigadoras para que lideren sus propios proyectos científicos en centros de investigación de España. El objetivo de esta convocatoria es impulsar el talento y la carrera científica del personal investigador con experiencia postdoctoral de 2 a 7 años. España es el séptimo país de la Unión Europea en número de proyectos. En esta sección hablamos con tres de los galardonados.

Ismael Gaona

BENJAMÍ OLLER-SALVIA

IQS SCHOOL OF ENGINEERING
UNIVERSIDAD RAMON LLULL (BCN)

Nuevas moléculas para el suministro de fármacos

Un no parar en los últimos años. Benjami Oller-Salvia, del Departamento de Bioingeniería de la IQS School of Engineering de la Universidad Ramon Llull (Barcelona), viene de recibir el pasado año fondos de la Fundación “La Caixa” y de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) para desarrollar su línea de investigación sobre nanoterapias con anticuerpos activables para buscar tratamientos efectivos contra los tumores cerebrales. A finales de 2022 ha sido reconocido por el Consejo Europeo de Investigación como uno de los investigadores “más prometedores y talentosos”

del Viejo continente. Y este reconocimiento pasa por una subvención de 1,5 millones de euros para “desarrollar un nuevo sistema para incrementar el transporte de fármacos al cerebro, con una selectividad y eficiencia sin precedentes”. El proyecto *Creating an orthogonal brain gate* (OBGate) se centra en la búsqueda de nuevos modos para conseguir que los fármacos lleguen al cerebro en cantidades suficientes para poder tratar enfermedades como los tumores con metástasis cerebrales o las enfermedades neurodegenerativas. “Efectivamente, nosotros queremos abrir una nueva puerta en la barrera que separa la sangre y el cerebro para poder administrar el fármaco de la forma más precisa y segura”, ha comentado.

¿Por qué el cerebro?

■ El cerebro es un de los grandes misterios de la ciencia. Una de las principales limitaciones del tratamiento de enfermedades neuronales es la barrera que existe entre la sangre y el cerebro. Se conocen fármacos que podrían ser eficientes, pero en la práctica no pueden llegar a sus dianas. Cruzar de manera eficiente la barrera entre la sangre y el cerebro permitiría llegar a cualquier diana, tan-



JERÓNIMO RODRÍGUEZ-BELTRÁN

to en tumores cerebrales como en enfermedades neurodegenerativas y otras afecciones neuronales. Y esto es lo que pretendemos con nuestro nuevo proyecto.

Una de sus primeras contribuciones destacables al mundo de la administración de fármacos al cerebro fue en 2015, cuando publicó 'MiniAp-4: A Venom-Inspired Peptidomimetic for Brain Delivery'. MiniAp-4 está inspirado en la apamina, neurotoxina compuesta por un péptido de 18 aminoácidos que se encuentra en el veneno de las abejas. Después de demostrar la baja toxicidad y elevada capacidad de transporte de MiniAp-4, patentó este péptido y hoy es un modelo para el diseño de otros vectores. ¿En qué fase se encuentra?

■ MiniAp-4 se ha probado con éxito con distintos tipos de fármacos, tanto en células como en modelos animales. Incluso se ha probado en ratones con metástasis cerebral de cáncer de mama y, efectivamente, ayuda a la molécula a llegar con mayor eficiencia a sus dianas dentro del cerebro. Actualmente la empresa Gate2Brain está utilizando esta molécula en el desarrollo de tratamientos para cánceres pediátricos.

Al final es la naturaleza la que nos da las pistas necesarias para poder trabajar sobre ellas y conseguir logros importantes. Veneno para la muerte, veneno para la vida ¿Qué tienen los venenos? ¿Por qué se han estudiado tan poco?

■ Los venenos son muy complejos. Contienen centenares de sustancias y hay muchos tipos, muchísimos, en la naturaleza. Se trata de un mundo en el que los laborato-

rios y empresas están poniendo el foco porque pueden encontrar nuevos fármacos y también moléculas capaces de cruzar membranas biológicas como las que hemos comentado. Precisamente, esto es lo que los hacen tan especiales. Tienen la capacidad de afectar a la salud, incluso hasta dar muerte, y, sin embargo, con el conocimiento necesario, se puede identificar sustancias o incluso fragmentos en moléculas tóxicas que pueden convertirse en medicamentos o vectores, como en el caso de MiniAp-4.

Intuyo que el proyecto *Creating an orthogonal brain gate (OBGate)* explotará nuevas alternativas y no se quedará solo en profundizar en las capacidades ya probadas de MiniAp-4.

■ Efectivamente, en este proyecto que nos acaban de financiar, lo que sugerimos es una aproximación muy distinta. Proponemos alterar las células que forman la barrera entre la sangre y el cerebro mediante nanotecnología para abrir una nueva ruta de entrada al cerebro. Nuestro objetivo es utilizar moléculas que no interfieran en otros procesos del transporte en las células y que no interactúen con ninguna sustancia propia del cuerpo.

Es decir, tu grupo de investigación pretende diseñar una carretera por donde, única y exclusivamente, pase un vehículo con una carga molecular.

■ Efectivamente. Este símil es perfecto. Trataremos de diseñar y construir una carretera por donde vaya solo nuestro coche, de modo que podremos llegar a nuestro objetivo sin encontrar tráfico ni entorpecerlo. La carga que lleve el >>>

"HAY GENTE MUY BUENA QUE QUIERE VOLVER A ESPAÑA, PERO LUEGO SE ENCUENTRAN CON EL GRAVE PROBLEMA DE LA FINANCIACIÓN DE SUS PROYECTOS"

»»» coche será variable en función de lo que queremos hacer. Empezaremos construyendo una sistema de esas características para tratar el cáncer metastático en el cerebro con anticuerpos conjugados a fármacos que puedan eliminar las células cancerígenas. Sin embargo, el mismo sistema nos podría servir para distintas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson.

Por último, ¿en qué situación está la ciencia en España?

■ Anivel de condiciones y financiación estamos muy lejos de Europa. Soy afortunado porque al volver de mi

estancia postdoctoral en el Reino Unido logré una plaza de profesor contratado doctor con buenas perspectivas de estabilidad. Sin embargo, hay mucha gente excepcional que quiere volver y no puede o no logra estabilizarse. Combinar docencia con investigación es un reto, pero se afronta con ganas si a uno le gusta motivar a las siguientes generaciones de científicos. Por otro lado, aunque uno logre la tan anhelada estabilidad, luego viene el problema de la financiación. La competencia es elevada y los fondos son escasos. Tenemos suerte de tener las ayudas de algunas instituciones privadas y de Europa.

MIRIAM OSÉS RUIZ

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA (UPNA)

Azote de la plaga más temida por los arroceros

Recién retornada de The Sainsbury Laboratory en Reino Unido a la Universidad Pública de Navarra (UPNA), Miriam Osés ha encarrilado 2023 con una ayuda *Starting Grant* de la ERC dotada con 1,5 millones de euros para los próximos 5 años. “Mi trabajo tiene un fondo humano importante”, subraya. Y, efectivamente, lo tiene. En su proyecto de investigación pretende conocer el funcionamiento a nivel molecular del hongo *Magnaporthe oryzae* (uno de los patógenos agrícolas más amenazantes) para proveer de soluciones que ayuden a combatir la enfermedad que causa.

¿Por qué el arroz y por qué este hongo?

■ Porque es uno de los microorganismos más devastadores que hay para la industria agroalimentaria. Se calcula que cada año destruye entre el 10% y el 30% de las cosechas de arroz, afectando a otros cereales como el trigo y la cebada. Nos enfrentamos a un hongo que tiene una extraordinaria velocidad de reproducción y propagación, llegando a generar 50.000 esporas nuevas al día a partir de una sola lesión. Y por si esto no fuera poco, el hongo, al ser un organismo clonal, presenta heterogeneidad en sus células, un mecanismo que es la base de resistencia a antibióticos y fungicidas, pero del que se sabe muy poco acerca de cómo se origina y opera. Mi objetivo es garantizar la seguridad alimentaria en todo el mundo y generar descubrimientos científicos que aporten valor a la sociedad.

“EN BANGLADESH ESTE HONGO HA PROVOCADO LA QUEMA DE ARROZALES. ES UN PATÓGENO TERRIBLE QUE AFECTA TAMBIÉN AL TRIGO Y A LA CEBADA”

La seguridad alimentaria aparece como una prioridad en Europa...

■ Es una prioridad para todos, un problema global, porque el problema es grave. Por ejemplo, en Bangladesh los trigales



se queman porque el hongo no se puede frenar y por temor a que se extienda, con la consiguiente pérdida de cosechas. En concreto, el trabajo de investigación se centrará en cómo y por qué se genera variabilidad entre células (heterogeneidad celular) en los organismos y, en concreto, en patógenos. Y, efectivamente, es importante de entender porque la heterogeneidad celular es una de las bases que contribuyen a generar a resistencia a antibióticos, uno de los problemas más importantes del siglo XXI.

Entiendo que su trabajo de investigación le llevará a estrechar el cerco a cómo es su funcionamiento molecular.

■ Es una cuestión que se lleva investigando desde tiempo en el ámbito clínico. Pero tenemos poca información en el contexto agrícola y en el de resistencia a fungicidas. Para nosotros, la parte de investigación fundamental se centra en determinar cuáles son los mecanismos moleculares que ayudan a generar heterogeneidad celular y, de este modo, diseñar estrategias de control de la enfermedad que lo

interrumpan y que sean respetuosas con el medio ambiente. primero queremos entender si las nuevas esporas producidas son diferentes entre sí para incrementar la probabilidad de supervivencia del hongo en el campo, ya que es capaz de sobrevivir en circunstancias desfavorable. Y segundo, y se trata de un hecho fascinante, cada espora del hongo contiene tres células independientes. Una vez que esa espora aterriza en la hoja de la planta, se dan una serie de cambios morfogénicos necesarios para la infección y dos de esas células mueren y la tercera se divide. Estos procesos son an-

tagonistas y queremos entender como ocurre esto dentro del compartimento de la espora ya que es un requisito para la enfermedad. Entendiendo molecularmente esa heterogeneidad a nivel de población de esporas y dentro de una espora, ambos cruciales para que se de esta destructible enfermedad. Para comprender mejor el funcionamiento emplearemos técnicas moleculares de última generación, como “single cell-RNA seq”, que ayudará a entender como las células se comportan de una manera individual, genética química, biología celular y fosfoproteómica.



JERÓNIMO RODRÍGUEZ-BELTRÁN
INSTITUTO RAMÓN Y CAJAL DE
INVESTIGACIÓN SANITARIA (MADRID)

Las claves de la adaptación de las bacterias al cambio

Jerónimo Rodríguez Beltrán nos remite a la web de su laboratorio *evodynamiclab.com*. A su lado, gente muy joven. También talentosa, como él. Jero, como le llaman sus amigos, ha sido recientemente galardonado con la *ERC Starting Grant*. El título de su proyecto es *Constraints and Opportunities for Horizontal Gene Transfer in Bacterial Evolution (HorizonGT)*, y su labor como máximo responsable es estudiar la transferencia horizontal de genes (HGT, por sus siglas en inglés).

A través de este mecanismo, las bacterias intercambian información genética, adquiriendo nuevos rasgos y desarrollando nuevas capacidades metabólicas que les permiten soportar condiciones ambientales adversas. El ejemplo que mejor ilustra la relevancia de la HGT es la frecuente

transmisión de genes de resistencia a antibióticos entre distintas especies bacterianas. “Las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos son posiblemente una de las principales amenazas para la salud. Nuestro laboratorio busca comprender los procesos ecológicos y evolutivos que promueven la aparición y propagación de clones resistentes a los antibióticos. Esto nos permitirá desarrollar nuevos enfoques terapéuticos en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos”, ha subrayado.

Para entender este proceso, el joven investigador utilizará un enfoque innovador, tanto conceptual y técnico, para identificar y cuantificar los factores que determinan el éxito evolutivo de la HGT, proporcionando un nuevo marco para entender (y potencialmente predecir) la diseminación de resistencia a los antibióticos y la evolución de bacterias patógenas.

“Para ello, utilizaré un nuevo abordaje multidisciplinar, que incluye herramientas de biología sintética y de ingeniería genética CRISPR-Cas9 para responder una pregunta que nos llevamos haciendo desde hace años: por qué algunos genes se transfieren entre bacterias y otros no; por qué algunos genes de resistencia a antibióticos se asocian frecuentemente con ciertos patógenos y no con otros. No lo sabemos. Y ahí está la razón de nuestra investigación”.

Número Especial del 44º Congreso de la SEBBM



Se organizará un número especial en la revista *Genes* con trabajos presentados en el 44º Congreso de la SEBBM.

El pasado mes de septiembre tuvo lugar la 44ª edición del Congreso anual de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) en la Universidad de Málaga (UMA). Tras dos años de disrupción debido a la Covid-19, el congreso recuperó la tradición de reunir de forma presencial a asistentes de la academia, la investigación y la industria (actualmente más de 700). La edición incluyó 170 presentaciones orales, 17 seminarios de empresas, 18 conferencias o presentaciones en mesas redondas y 309 comunicaciones de tipo poster. El programa incluyó sesiones plenarias, simposios y reuniones temáticas de los distintos grupos científicos de la SEBBM y entidades colaboradoras.

Dado el éxito del congreso, se ha decidido organizar, en cooperación con la SEBBM, un número especial en la revista de acceso abierto *Genes* (<https://www.mdpi.com/journal/genes>; IF: 4.141), para publicar trabajos que fueron presentados durante las conferencias. *Genes* y la SEBBM están afiliadas, por lo que todos los artículos enviados por miembros de la SEBBM reciben un 20% de descuento. El número especial se puede encontrar en el siguiente enlace: <https://www.mdpi.com/si/161964>

El número especial, que tendrá el nombre de "Genes, Development & Diseases" (Genes, Desarrollo y Enfermedades) contará como editoras con la doctora María Monsalve Pérez (Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM)) y la profesora Esmeralda Parra Pealbo (Universidad Europea de Madrid).

Al número especial están invitados a participar todos los investigadores

que presentaron su investigación en el congreso. En particular, se considerarán trabajos originales presentados en el congreso que ni hayan sido publicados ni estén bajo consideración en otra revista.

Como tal, temas clave incluyen, pero no se limitan a:

- Genética de la Patología.
- Biología del Desarrollo y Edición del Genoma.
- Aplicación de Tecnologías/ Técnicas Bioinformáticas y Ómicas a Estudios de Genética y Expresión Génica.
- Biología Sintética y Biotecnología Molecular Genética.
- Genética de los Procesos de Muerte Celular e Inflamación.
- Neurobiología Molecular Genética.
- Parasitología Molecular y Genética de Infecciones Emergentes.
- Regulación de la Expresión Génica y la Dinámica del Genoma.

■ Bases Genéticas de la Regulación Metabólica y Nutrición.

■ Genética de la Señalización Celular.

■ Genética de la Senescencia Celular.

En el sitio web de la conferencia se puede encontrar una lista completa de temas.

Se ha establecido el 15 de septiembre de 2023 como la fecha límite para enviar los manuscritos.

Genes cuenta actualmente con unos costes de proceso de artículos de 2.400 Francos Suizos (2.431 €), pero como se ha mencionado antes, a los miembros de la SEBBM se les aplicará un descuento del 20%. Existe también la posibilidad de obtener mayores descuentos, pero para ello se recomienda contactar con las editoras con antelación a enviar el artículo.

PARA MÁS INFORMACIÓN Se puede consultar la web de *Genes*: (<https://www.mdpi.com/journal/genes>), O bien la del número especial (<https://www.mdpi.com/si/161964>) o contactar con las editoras u oficina editorial.

The image shows the cover of a special issue for the journal *Genes*. At the top left is the *genes* logo with the text 'an Open Access Journal by MDPI'. To the right are two circular badges: 'IMPACT FACTOR 4.141' and 'indexed in PubMed'. The main title is 'Genes, Development & Diseases'. Below that, it lists 'Guest Editors: Dr. Maria Monsalve, Prof. Esmeralda Parra-Pealbo' and 'Deadline: 15 September 2023'. At the bottom, it says 'Special Issue' and 'Invitation to submit' with the URL 'mdpi.com/si/161964'.



Special Issue

Genes, Development & Diseases

Guest Editors

Dr. María Monsalve

Instituto de Investigaciones
Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM),
Madrid, Spain
mpmnsalve@iib.uam.es

Prof. Esmeralda Parra-Pealbo

Faculty of Biomedical Sciences,
Universidad Europea de Madrid,
Villaviciosa de Odón, Madrid, Spain
esmeralda.parraperalbo@gmail.com

Deadline for
manuscript submissions:
15 September 2023

Message from the Guest Editors

Dear Colleagues,

The 44^o Annual Meeting of the Spanish Society of Biochemistry and Molecular Biology (SEBBM) was held on September 6–9, 2022 in Málaga, Spain. The event webpage is <https://congresos.sebbm.es/malaga2022/>

The SEBBM annual meeting has a rich tradition of bringing together attendees from academia, research and industry (currently over 700) who can present their work in more than 200 oral presentations and 500 panel presentations. The program included plenary sessions, symposia and theme-focused meetings of the various SEBBM Scientific Groups and collaborator entities.

The current Special Issue invites submissions of unpublished original work describing recent advances on all aspects related to biochemistry and molecular biology, which was presented during the conference.

Author Benefits

Open Access: free for readers, with publishing fees paid by authors or their institutions.

High Visibility: indexed by the Science Citation Index Expanded (Web of Science), MEDLINE (PubMed), Compendex (EI) and other databases.

Rapid Publication: manuscripts are peer-reviewed and a first decision provided to authors approximately 30 days after submission; acceptance to publication is undertaken in 8 days (median values for papers published in this journal in 2014).

Sections: published in five topical sections.

Llevando la visualización y edición de estructuras moleculares de la investigación al aula con *ChimeraX*

César A. Menor Salván

Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá (Alcalá de Henares)

El control de la estructura de las macromoléculas biológicas, bien a través de la interacción con una variedad de ligandos, o bien a través de la formación de agregados supramoleculares, están en la base de los mecanismos de la vida, desde la actividad de las enzimas a la biología molecular. A través de la estructura podemos mostrar cómo funcionan fármacos e inhibidores enzimáticos o entender fenómenos como el alosterismo, el *moonlighting* o la síntesis de ácidos nucleicos. Yendo más allá, las estructuras de ácidos nucleicos y proteínas son un testigo directo de la evolución biológica; el estudio de la estructura de los componentes del ribosoma, por ejemplo, nos relata su evolución por acreción de componentes desde un plegamiento inicial, y revela su conservación en todos los reinos biológicos, mostrando, de nuevo, cómo todos los organismos vivos parten de un ancestro común. Precisamente, en una ocasión, la científica israelí Ada Yonath, premio Nobel de Química por la elucidación de la estructura del ribosoma, mostraba en una conferencia la equivalencia estructural entre dos proteínas ribosomales, la proteína ribosomal L16 bacteriana, implicada en la estructura del sitio A del ribosoma, y la proteína ribosomal L10E arqueal y eucariótica, expresando una idea muy interesante: “La proteína ribosomal clave en el

posicionamiento del tRNA tiene una estructura similar en procariontes y eucariotes, pero sus secuencias son muy diferentes. Ello indica la superioridad de la estructura, es decir, la funcionalidad sobre la secuencia”.

A pesar de la importancia de la estructura, no es frecuente que los estudiantes de ciencias de la vida adquieran las competencias para analizar las características estructurales de una proteína, realizar superposiciones, obtener y manipular datos de estructuras u observar los plegamientos comunes en familias proteicas. La enseñanza de la estructura proteica se suele limitar a discutir los niveles estructurales clásicos y mostrar imágenes ilustrativas en las que los estudiantes pueden distinguir la presencia de estructuras secundarias y, en rasgos generales, afirmar si se trata de una proteína globular o reconocer algunas estructuras particulares.

Sin embargo, actualmente disponemos de las herramientas suficientes para que cualquier estudiante pueda utilizar datos científicos de estructuras proteicas, editarlos y estudiarlos en su ordenador. Con la creación de *AlphaFold*, un sistema de inteligencia artificial capaz de realizar predicciones estructurales por homología a partir de cualquier secuencia de aminoácidos, la bioquímica estructural saltó a los medios generales, pues se trataba de un salto cualitativo y cuantitativo en la predicción de estructuras proteicas. La

predicción por homología usando inteligencia artificial recapitula la evolución de las estructuras proteicas; pero ¿cómo es esto posible? ¿de qué modo podemos introducir activamente a nuestros estudiantes en el mundo de las estructuras moleculares, dándoles herramientas que les permitan comprender las relaciones entre estructura y función?

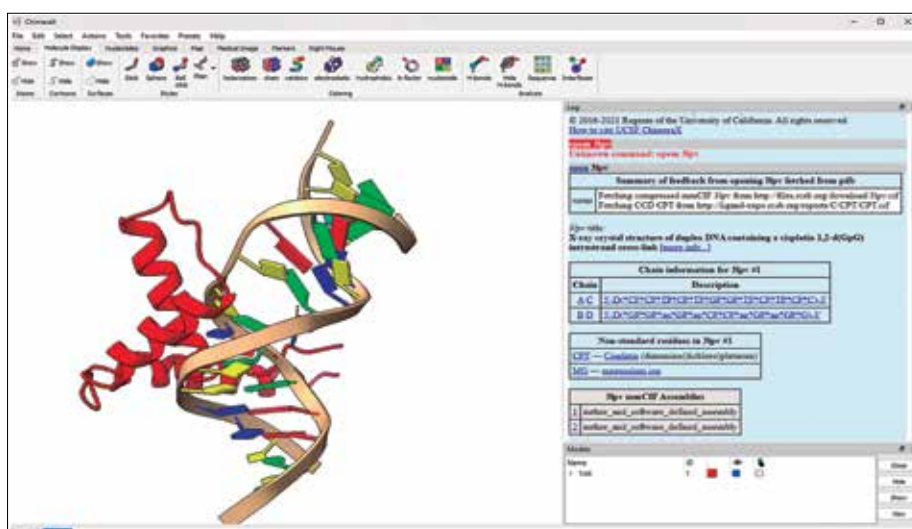


Figura 1

Interfaz del software UCSF ChimeraX.

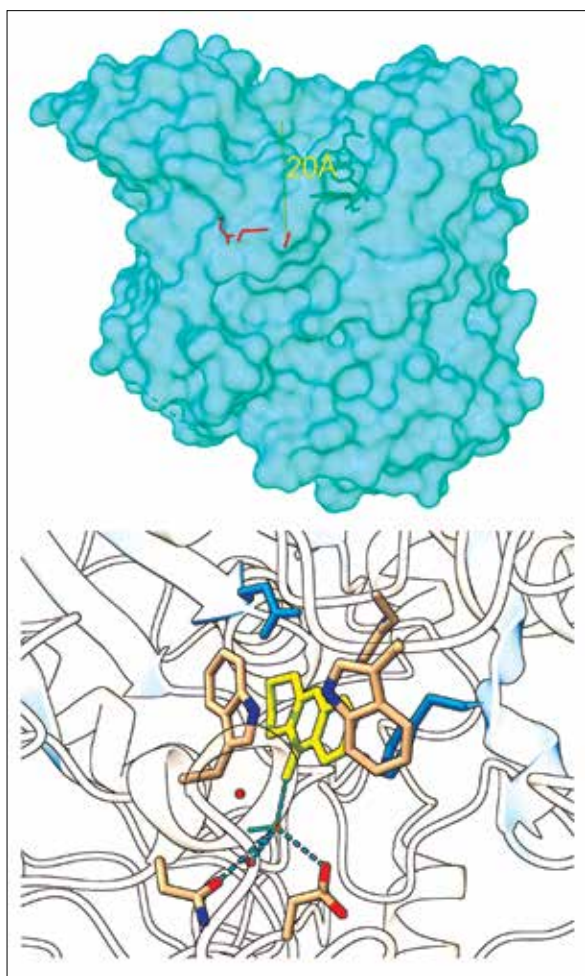


Figura 2

Midiendo la garganta y la arquitectura del centro activo de la acetilcolinesterasa. Preparada con *ChimeraX* por Javier Rubalcaba Arroyo, Lidia Parras Ramallo y Esther Torres Vasalo a partir de PDB 1ACJ.

Un recurso muy útil para llevar las estructuras moleculares al aula es el *software UCSF ChimeraX*, desarrollado por científicos y programadores de la Universidad de California San Francisco. Este programa permite la visualización, edición y análisis de datos estructurales y cuenta con una gran ventaja: una interfaz amigable, relativamente intuitiva y su visualización estética y versátil. Además, es gratuito (por el momento; tras la experiencia con programas como *Mendeley Desktop*, quien sabe cuál será el futuro de esta herramienta). El programa, en su uso básico y educativo, es de aprendizaje rápido; los estudiantes pueden comenzar a obtener atractivas visualizaciones proteicas en pocos minutos tras la instalación y, tras aprender los comandos esenciales, realizar muchos ejercicios y experimentos *in silico* sencillos, con los que llevar a cabo un aprendizaje activo de la estructura de macromoléculas biológicas. Para nosotros se ha convertido en una herramienta

imprescindible, pues también es muy útil en las clases magistrales, ya que permite crear presentaciones personalizadas y originales con las que profundizar en las estructuras. Junto con herramientas de renderización *online*, como *sketchfab*, podemos crear modelos en 3D que pueden mostrarse en cualquier momento.

Al disponer los estudiantes de los datos y el programa, pueden reproducir lo que muestra el profesor y examinarlo ellos mismos. Asimismo, facilita a los estudiantes la introducción en las fuentes de datos que se utilizan profesionalmente. *ChimeraX* puede descargar datos directamente del *Protein Data Bank* y permite visualizar los datos estructurales que depositan los científicos en las bases de datos. Uno de nuestros proyectos de aprendizaje activo utiliza como punto de partida la página educativa del *Protein Data Bank*, PDB101. A partir de las descripciones, y buscando datos y bibliografía adicional, los estudiantes deben construir sus propias imágenes con *ChimeraX*, solo o en combinación con otras herramientas, y contribuir a una proteopedia en la que muestran lo que han aprendido acerca de una proteína. Mediante este proyecto, los estudiantes aprenden competencias tales como el manejo de bibliografía científica, las herramientas de visualización, publicación en web y la síntesis y redacción científica.

La principal desventaja de *ChimeraX* es la complejidad de los comandos para el uso avanzado. Aunque las opciones para visualización sencillas son muy intuitivas, para la edición y análisis de las estructuras el programa no cuenta con tutoriales o *tips*. La propia ayuda del programa es confusa. Para paliar esto, estamos elaborando nuestro propio manual de uso educativo básico del programa, de modo que se pueda reducir el tiempo de dedicación al manejo del *software*. En cualquier caso, este *software* nos está ayudando a mostrar la Bioquímica y la Biología Molecular desde una perspectiva estructural e interactiva y es una potente herramienta educativa cuyas aplicaciones, gracias a la abundancia de datos estructurales de los que disponemos, sólo están limitadas por la imaginación.

CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIANTES

El uso de *ChimeraX*, en combinación con otras herramientas y con el manejo de fuentes de datos, es muy bien recibido por los estudiantes de asignaturas de Bioquímica en los primeros cursos de grado. Con el tiempo, lo incorporan a su arsenal de herramientas y lo utilizan en otros cursos, para hacer representaciones de macromoléculas en sus trabajos de fin de grado, e incluso en algunos casos, les motiva a profundizar en la bioinformática. He querido que sean los propios estudiantes que más han usado estas herramientas quienes comenten sus conclusiones, de las que comparto algunos ejemplos:

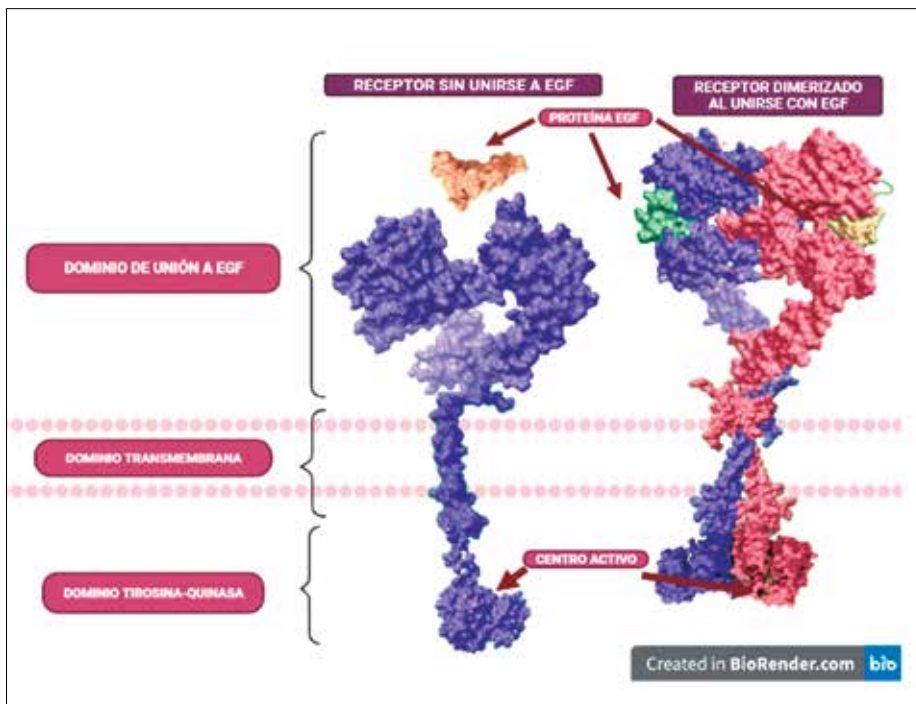


Figura 3

Arquitectura del receptor de EGF. Preparada por Lucía Rodríguez Martín y Sonia Ramírez Duque con *ChimeraX* y *Biorender* a partir de PDB 3NJP, 2JWA, 2GS7, 1NQL y 1M17.

“A pesar de que algunos conceptos estudiados en Bioquímica pueden resultar complicados de visualizar, hay ciertas herramientas que pueden ayudar en el proceso de aprendizaje. Este es el caso de la aplicación denominada *ChimeraX*. Esto se debe a que el programa permite que los estudiantes podamos ilustrar la estructura de las proteínas que se nos introducen, facilitando la comprensión de la disposición de sus elementos y la relevancia que tienen en la funcionalidad de esta. Además, no solo reproduce el esqueleto de la molécula, sino que incluso permite señalar con distintos colores, texturas y tamaños partes concretas de la proteína a estudio (aminoácidos concretos, cofactores, sustratos). De este modo, facilita el análisis de los componentes y permite una más profunda comprensión. La mayor ventaja que cabe destacar es, que al tratarse de un software libre y utilizar códigos del PDB accesibles a cualquier estudiante, alienta a aquellos que les interese la bioquímica y la proteómica, a aprender de una forma interactiva y práctica. Esto también supone, que, a nivel formativo, se les acerca a las bases de campos laborales como la investigación biomédica o farmacéutica, brindándoles una perspectiva de futuro que quizás es más difícil de dilucidar cuando solo se cuenta con las clases teóricas”.

María Arranz Burón. Primer curso del grado en Biología Sanitaria, UAH.

“Como estudiantes de Biología Sanitaria, se espera de nosotros el estudio y la comprensión de las biomoléculas y las dinámicas de los organismos biológicos, en particular las del cuerpo humano. Dedicamos cuatro años a aprender sobre química, biología celular, microbiología, anatomía, y otras ramas de la ciencia relacionadas con nuestra disciplina. Pero la bioquímica sin duda ocupa un papel central: es la ciencia subyacente a todas las demás.

Es por eso que programas bioinformáticos como *ChimeraX* son una herramienta extremadamente

útil en el estudio de las proteínas y los procesos del metabolismo. Hemos tenido la oportunidad de utilizar a fondo este programa, y aprender y descubrir una gran parte de sus funcionalidades. Es una aplicación muy completa, que permite conocer y dar a conocer todas las particularidades de cada proteína.

Como aspecto a mejorar, destacaríamos la complejidad de las guías de uso. Nos parecen un tanto liosas y poco claras, y buscar un simple comando puede complicarse a veces.

Por lo demás, recomendaríamos el uso de *ChimeraX* a cualquier persona en el ámbito de la bioquímica, pero en especial a los estudiantes curiosos e investigadores que, como nosotros, encuentran la inspiración y la diversión en los pequeños elementos que componen las grandes cosas”.

Javier Rubalcaba Arroyo, Lidia Parras Ramallo y Esther Torres Vasalo. Primer curso del grado en Biología Sanitaria, UAH.

“Teníamos que hacer un trabajo para bioquímica explicando la estructura y función biológica de una proteína. Nosotras escogimos el EGF. Gracias a *ChimeraX* y los datos de *PDB*, hemos comprendido la unión entre la proteína y su receptor, además de los distintos dominios del receptor. Asimismo, hemos podido observar los puentes disulfuro y los residuos de cisteína de la proteína, ayudándonos a comprender

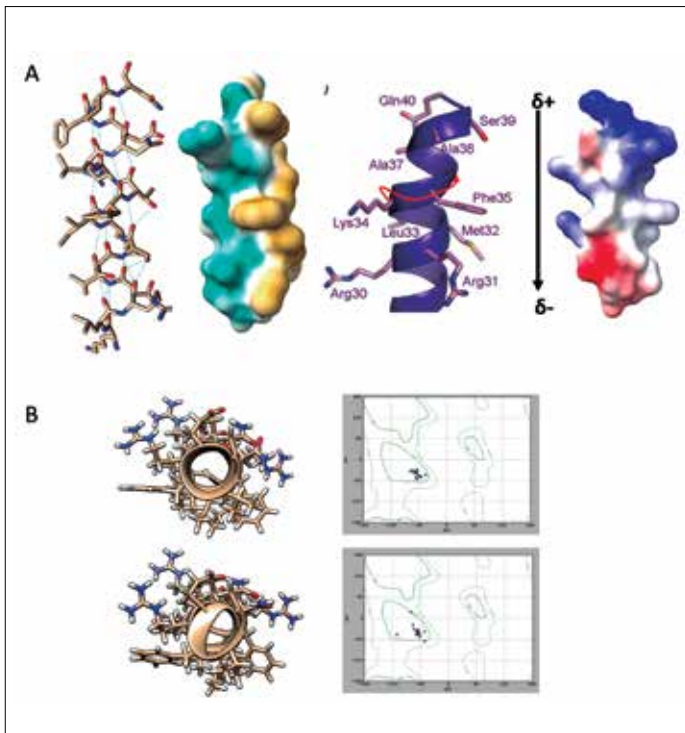


Figura 4
A: visualización de una hélice alfa mostrando diversas características. B: la racemización de los aminoácidos en la hélice alfa introduce una distorsión en la estructura.

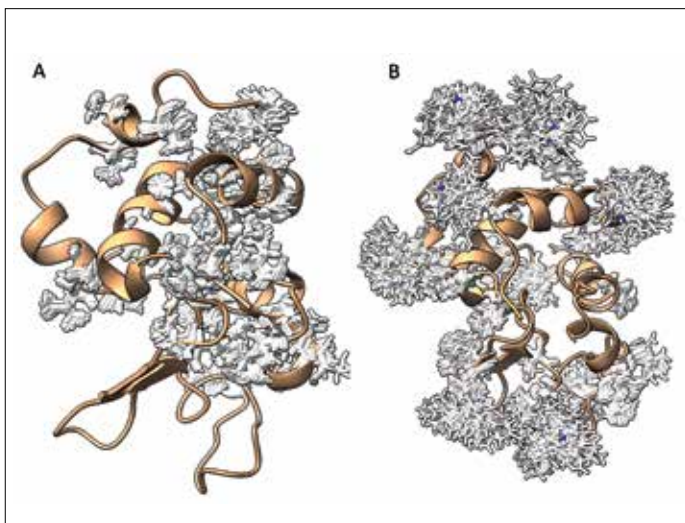


Figura 5
Efecto hidrófobo y plegamiento proteico. A: visualización de los grupos R hidrófobos en la estructura. B: visualización de los grupos R de aminoácidos cargados.

mejor su funcionalidad. Realizar este trabajo nos ha enseñado en una profundidad que no se puede lograr a través de la teoría”.

Sonia Ramírez Duque y Lucía Rodríguez Martín.
Primer curso del grado en Biología Sanitaria, UAH.

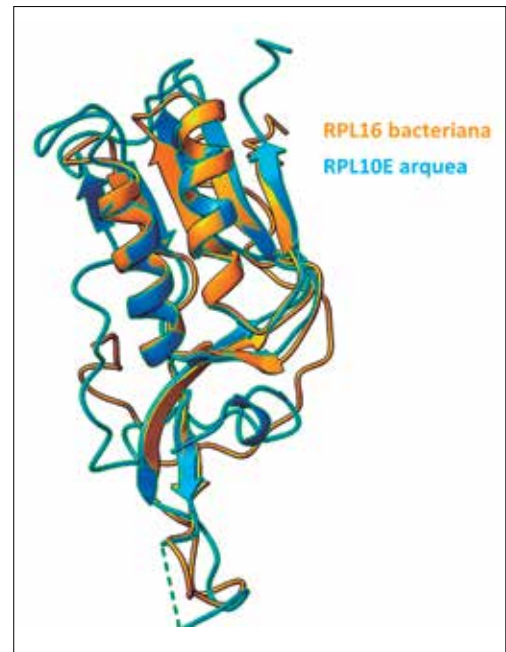


Figura 6
Alineamiento estructural de las proteínas ribosomales L16 y L10E.

EJEMPLOS DE ACTIVIDADES CON CHIMERA X

Ejercicio 1: Propiedades de las hélices alfa

Los estudiantes pueden usar *ChimeraX* para visualizar propiedades básicas de las hélices alfa proteicas. Para ello pueden tomar una estructura en PDB de una proteína y aislar una hélice alfa. Con *ChimeraX* pueden mostrar el modelo de cintas, observar hacia dónde se dirigen los grupos R de aminoácidos y representar las superficies según hidrofobicidad y carga eléctrica. ¿qué se observa? (*Figura 4A*).

Un ejercicio avanzado consiste en la observación de la importancia de la homquiralidad en la estructura secundaria. Para ello, se modifican uno o varios aminoácidos de la hélice de su enantiómero L a D, y se minimiza de la energía de la estructura. ¿Qué se observa? ¿Qué podemos concluir si realizamos la representación de Ramachandran de la hélice? (*Figura 4B*)

Ejercicio 2: Aspectos claves en el plegamiento proteico.

Descargar y representar PDB 1E8L. Seleccionar los aminoácidos hidrófobos y, sobre el modelo de cintas, superponer los grupos R. ¿qué se observa y por qué? Repetir la misma operación con los aminoácidos con carga y polares (*Figura 5*).



Ejercicio 3: Comparación por alineamiento estructural de RPL16 procariótica y RPL10E arqueal.

En este ejercicio se puede comprobar el estudio del laboratorio de Ada Yonath sobre la similitud estructural de la proteína ribosomal implicada en el posicionamiento del tRNA en el sitio A en los diferentes reinos biológicos. Abrir IPDB 6PJ6 (subunidad mayor del ribosoma de *E. coli*). Seleccionar la cadena U y borrar el resto de los átomos de la estructura. Guardar como un nuevo PDB la proteína L16. Abrir PDB 1JJ2 (subunidad mayor del ribosoma de la arquea halofílica *Haloarcula marismortui*). Repetir el proceso con la cadena H, y separar la proteína L10E. Abrir la proteína L16 que hemos guardado anteriormente y realizar un ejercicio de alineamiento estructural con la herramienta *matchmaker* (Figura 6) ¿hay coincidencia de los motivos estructurales en ambas proteínas? Compara la similitud estructural con las secuencias de ambas proteínas. ¿hay residuos conservados? Este ejercicio se puede repetir para observar la conservación de motivos estructurales en diversos organismos y en familias de proteínas.

Ejercicio 4: Comparación de una predicción de Alphafold y una estructura experimental.

Continuando con el ejercicio anterior, utilizar Alphafold para generar el archivo PDB de la estructura predicha para la proteína ribosomal L10e de *Haloarcula*. Descargar los datos en *ChimeraX* y alinear estructuralmente con los datos obtenidos a partir de PDB 1JJ2. ¿Qué podemos afirmar acerca de la predicción?

Ejercicio 5: investigando la homología entre el factor de transcripción IIB humano y los factores sigma bacterianos.

Descargar los PDB 5IY7, 5I2D y 5BYH y realizar un alineamiento estructural con las cadenas A, D y D respectivamente. Después, ocultar todas las cadenas proteicas, excepto las cadenas M, F y M respectivamente. ¿Qué podemos observar? ¿Qué podemos afirmar acerca

de la homología, la preservación de los plegamientos HTH y la co-localización de los factores de transcripción? Este ejercicio demuestra el parentesco entre todos los organismos del planeta y muestra la relación cercana entre arqueas y eucariotas. Este ejercicio lo propuso a quien esto escribe el profesor Zachary Burton, de Michigan State University, durante un encuentro sobre evolución y origen de la vida en 2018. El Prof. Burton estudia los factores de transcripción y fue quien me sugirió introducir *Chimera* en la docencia. Desde entonces se ha convertido en la base para presentaciones de clase y multitud de ejercicios para seminarios. ■

PARA SABER MÁS

- Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, Hassabis D, (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583-9.
- Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Meng EC, Couch GS, Croll TI, Ferrin TE, (2021). UCSF *ChimeraX*: Structure visualization for researchers, educators, and developers. *Protein Science*, 30(1), 70-82.
- Zardecki C, Dutta S, Goodsell DS, Lowe R, Voigt M, Burley SK, (2022). *PDB-101*: Educational resources supporting molecular explorations through biology and medicine. *Protein Science*, 31(1), 129-40.
- <https://www.cgl.ucsf.edu/chimerax/> - Información y descarga del software *ChimeraX*.
- <https://theconversation.com/como-aumenta-la-infectividad-del-sars-cov-2-conforme-aparecen-variantes-154666> - Un ejercicio realizado con *ChimeraX* para mostrar cómo las mutaciones virales pueden mejorar la unión a los receptores
- <https://chemevol.web.uah.es/wp/estructuras-moleculares/catalogo-de-estructura-y-funcion-de-proteinas/> - Estructura y función de proteínas. Proyecto de los estudiantes de primer curso del grado en Biología Sanitaria de la UAH.

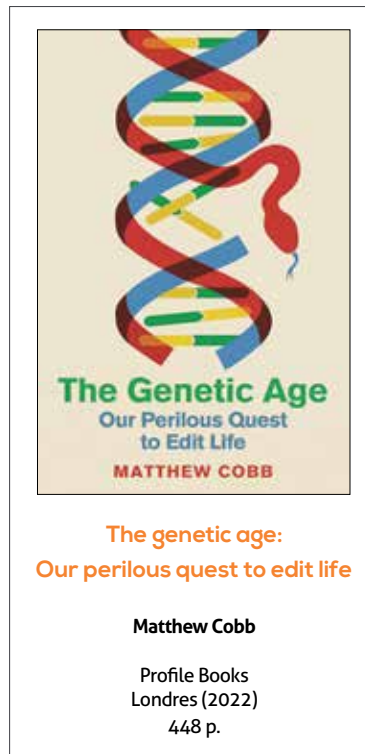
COMO DIOSES

El progreso en biomedicina es imparabile y en los últimos 50 años ha sido vertiginoso. Propuestas que antaño sonaban como fantasiosas o producto de la imaginación de los más reputados escritores de ciencia ficción han acabado siendo reales, posibles o, por lo menos, técnicamente abordables. Los sucesivos hallazgos disruptivos en genética se solapan en nuestra mente de tal manera que nos falta muy a menudo tiempo para detenernos a reflexionar sobre lo que ahora podemos hacer. Y, especialmente, sobre lo que deberíamos, o no, hacer. Por recordar solamente algunos episodios clave: el descubrimiento de los enzimas de restricción, que dio paso a la ingeniería genética, al ADN recombinante, y la famosa reunión en Asilomar en 1975; la transgénesis animal y vegetal; la amplificación de moléculas de ADN con la técnica de la PCR; la mutagénesis dirigida a partir de células embrionarias pluripotentes; la terapia génica; la clonación de mamíferos; y, naturalmente, las técnicas de edición genética con su estrella rutilante: la tecnología CRISPR.

Todo lo anterior ha sido el caldo de cultivo necesario para que un zoólogo británico, experto en estudios de comportamiento de *Drosophila* y divulgador científico como Matthew Cobb, de la Universidad de Manchester, nos proponga tomarnos un tiempo para reflexionar sobre el pasado, presente y futuro de esta era de la genética en la que vivimos, en su libro titulado “La era de la genética: nuestra peligrosa búsqueda para editar la vida” publicado a finales de 2022, todavía no traducido al español.

Cobb centra su preocupación en tres aplicaciones potenciales de la edición genética con CRISPR, cuyas consecuencias ya hemos empezado a vislumbrar: (1) la creación de seres humanos con características genéticas determinadas, incorporadas en la fase embrionaria y, por lo tanto, irreversibles y heredables; (2) la tentación de usar las propuestas de impulso génico (gene drive en inglés) para controlar el ambiente y, por ejemplo, combatir la malaria atacando a los insectos que diseminan el parásito que la causa; y (3) la posibilidad de aplicar todas las técnicas actuales de modificación genética para crear agentes patógenos todavía más peligrosos, con potencial de ser usados como armas biológicas.

El primero de sus miedos ya es una realidad. En noviembre de 2018 conocimos los desvaríos mesiánicos de He Jiankui, al anunciar el nacimiento de los primeros seres humanos con su genoma editado con CRISPR en embriones, con la inane idea de crear una estirpe de personas resistentes al VIH, causante del SIDA. Tal despropósito, que no logró, puso en riesgo la vida de tres



niñas, que deberán ser supervisadas médicamente el resto de sus vidas, y generó una cascada de reacciones y reflexiones que tienen su continuidad también en este libro de Cobb. La pasta de dientes ya había salido del tubo, y ya era imposible volver a meterla.

El segundo de los temores de Cobb es todavía especulativo pero real. Los expertos en impulso génico confiesan su desconocimiento sobre cómo reaccionaría un ecosistema cuando se eliminara, súbitamente, una especie del mismo. Por ejemplo, el mosquito que suele transmitir el plasmodio, causante de la malaria. Hasta los biotecnólogos más optimistas aceptan que lo más probable sería el resurgir de alguna otra especie de mosquito con presencia limitada en el entorno que, en ausencia de la primera, ocuparía su lugar y pasaría a ser preponderante, para seguir dispersando el parásito. Ejemplos de resultados inesperados en fallidos intentos de controlar un ecosistema no

nos faltan, como la introducción del sapo de caña, originario de Centroamérica, en Australia, para combatir el escarabajo de la caña de azúcar. Esa idea nunca funcionó: el sapo no logra llegar a la altura donde se sitúa el insecto, pero sí provocó una sobrepoblación extraordinaria del anfibio cuyas consecuencias ambientales siguen hoy en día, al no existir en Australia depredadores que lo acosaran.

El tercero de sus miedos es el más atractivo para los amantes de las conspiraciones y de las más horribles catástrofes biotecnológicas jamás imaginadas. El uso de las nuevas tecnologías para crear virus mortíferos contra los que la humanidad sea incapaz de luchar. Tenemos la pandemia Covid-19 demasiado reciente como para que Cobb no mencione la hipótesis (nunca demostrada y actualmente ya desechada, el mismo autor lo deja claro) del posible origen humano del coronavirus SARS-CoV-2, con la falsa especulación de que podría haber escapado al control de algún laboratorio a través de un vertido accidental.

Cobb, reconocido autor de libros de divulgación científica de gran éxito, se adentra en este último título en los ámbitos de la bioética, situándonos ante una realidad, a veces incómoda, a la que hemos llegado con avances científicos que, ciertamente, nos dan un poder (y una responsabilidad) que nunca antes tuvimos como especie en este planeta. No es casual que su tradicional contención británica salte por los aires en el título más explícito con el que aparece su libro en Estados Unidos: “Como dioses: una historia moral de la era de la genética”.

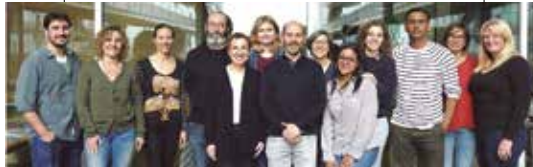
Lluís Montoliu

CNB-CSIC y CIBERER-ISCIII

LAS CÉLULAS SENESCENTES ACUMULADAS EN TEJIDOS DAÑADOS RETARDAN LA REGENERACIÓN

Las células senescentes se caracterizan por un fenotipo de detención irreversible del ciclo celular y de acumulación de lesiones en su DNA. Aunque puedan tener efectos beneficiosos como supresoras de tumores, entre otros, la acumulación de células senescentes con la edad puede relacionarse con el envejecimiento y con anomalías acompañantes tales como la menor capacidad regenerativa de los tejidos. El estudio en detalle de su función ha estado limitado por su bajo número, incluso en tejidos viejos. Esta limitación ha estado soslayada en el presente estudio, realizado por grupos de varias instituciones, con especial protagonismo del de Pura Muñoz-Cánoves y Eusebio

Perdiguero, de la Universitat Pompeu Fabra. El trabajo utiliza una betagalactosidasa expresada específicamente en células senescentes para, mediante técnicas de separa-



ción de células fluorescentes, cuantificar y enriquecer las poblaciones de células senescentes en un modelo de ratón en el que se induce la acumulación de las mismas por daño en el músculo esquelético. Con estas herramientas, los autores trazan un mapa de células senescentes en músculo dañado en regeneración en base al patrón transcriptómico y a análisis

de cromatina, revelando tres tipos de células senescentes que comparten la sobreexpresión de genes para factores proinflamatorios y profibróticos. La secreción de estos factores frena la regeneración de los tejidos al dificultar la función de las células madre vecinas. El estudio también demuestra que la reducción farmacológica de células senescentes acelera la regeneración del tejido dañado en ratones tanto viejos como jóvenes, mientras que el trasplante de células senescentes a tejidos dañados enlentece su regeneración. Dado que las células senescentes también se acumulan en tejido muscular humano dañado, el estudio va a tener claras aplicaciones en medicina regenerativa. ■

Moiseeva V, Cisneros A, Sica V, Deryagin O, Lai Y, Jung S, Andrés E, An J, Segalés J, Ortet L, Lukesova V, Volpe G, Benguria A, Dopazo A, Aznar Benitah S, Urano Y, Del Sol A, Esteban MA, Ohkawa Y, Serrano L, Perdiguero E, Muñoz Cánoves P, 2023. Senescence atlas reveals an aged like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature*. 613(7942):169-178. doi: 10.1038/s41586-022-05535-x.

ARQUITECTURA MOLECULAR DE Cdc13, UNA PROTEÍNA CENTRAL EN LA REPLICACIÓN TELOMÉRICA DE LEVADURAS

El complejo CST es una pieza clave en la replicación de los telómeros y la regulación de la longitud de estas estructuras. Dos de sus componentes, Stn1 y Ten1, están muy conservados en todas las especies. Sin embargo, la subunidad de mayor tamaño, denominada CTC1 en humanos y Cdc13 en levaduras, presenta grandes diferencias a nivel de secuencia. Se ha descrito la estructura del complejo CST humano, pero no la de su homólogo en levaduras. Además, la información disponible de fragmentos de proteínas Cdc13 de distintas especies de levaduras es limitada y en algunos casos contradictoria. Una colaboración entre los grupos de Oscar Llorca (CNIO) y Fernando

Moreno (CNB) financiada por los proyectos *NanoBioCancer* y *Tec4Bio* de la Comunidad Autónoma de Madrid ha logrado determinar la arquitectura molecular y el modo de oligomerización de la proteína Cdc13 de la levadura *Candida*



glabrata. El estudio, publicado en la revista *Nucleic Acid Research*, ha utilizado una amplia combinación de técnicas de biología molecular y biofísica para investigar la oligomerización de Cdc13 y su influencia en la interacción con el DNA telomé-

rico. La proteína Cdc13 está formada por cuatro dominios "OB-fold" y un dominio de reclutamiento. Empleando numerosas proteínas mutantes en las que se han delecionado 1, 2 o 3 de los dominios "OB-fold" para su posterior análisis biofísico, se ha determinado que la proteína forma dímeros que a su vez forman oligómeros de alto peso molecular. Para la correcta interacción con el DNA se ha observado que todos los dominios son indispensables. El estudio ha permitido además proponer un modelo de la función de Cdc13 en los telómeros y sugiere que las distintas especies de levaduras comparten principios comunes en la arquitectura de sus proteínas Cdc13. ■

Coloma J Gonzalez Rodriguez N, Balaguer FA, Gmurczyk K, Aicart Ramos C, Nuero ÓM, Luque Ortega JR, Calugaru K, Lue NF, Moreno Herrero F, Llorca O. Molecular architecture and oligomerization of *Candida glabrata* Cdc13 underpin its telomeric DNA binding and unfolding activity. 2023. *Nucleic Acids Res*. 51(2):668-86. doi: 10.1093/nar/gkac1261.

LA ESTRUCTURA DE UNA PROTEÍNA AMILOIDE FUNCIONAL APORTA NUEVAS CLAVES SOBRE EL ORIGEN DE UNA ENFERMEDAD RARA

La distrofia muscular de cinturas (LGMD D3) es una enfermedad rara que provoca debilidad muscular progresiva causada por mutaciones en la proteína hnRNPDL-2. Esta proteína pertenece a la familia de las ribonucleoproteínas humanas y que tiene la capacidad de formar fibras amiloides. Este tipo de macroestructuras proteicas se ha asociado tradicionalmente con enfermedades neurodegenerativas, pero, sorprendentemente, también es utilizada con fines funcionales por algunos organismos. Investigadores del grupo del Dr. Salvador Ventura del Instituto de Biotecnología y Biomedicina de la Universidad Autónoma de Barcelona han utilizado técnicas de criomicroscopía electrónica para determinar la estructura de las fibras amiloides formadas por hnRNPDL-2. Esta es la primera vez que se ha resuelto la estructura completa de un amiloide funcional humano mediante esta técnica y la primera fibra amiloide determinada a alta resolución por un grupo español. Las fibras amiloides formadas por hnRNPDL-2 son estables, monomórficas y no tóxicas, siendo capaces

de unir ácidos nucleicos. Se trata por tanto de estructuras funcionales, que a diferencia de los amiloides patológicos se sostienen gracias a un núcleo altamente hidrofílico. Los resultados sugieren que LGMD D3 es causada por la incapacidad de la proteína mutada de formar estructuras amiloides funcionales, descartando que su agregación sea la causante de la patología, como se creía hasta el momento. Esta observación tiene importantes implicaciones para su tratamiento. A partir de este trabajo, el objetivo será determinar los estados fibrilares de otros amiloides funcionales y el impacto de su mutación con el fin de comprender las implicaciones de estas estructuras en la salud y la enfermedad. ■



García Pardo J, Bartolomé A, Chaves Sanjuan A, Gil García M, Visentin C, Bolognesi M, Ricagno S and Ventura S. Cryo EM structure of hnRNPDL 2 fibrils, a functional amyloid associated with limb girdle muscular dystrophy D3. 2023. *Nat Commun* 14, 239. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35854-0>

MEX3A, UNA PROTEÍNA NECESARIA PARA MANTENER EL RESERVORIO DE CÉLULAS MADRE

La generación de nuevas neuronas en el cerebro de la mayor parte de los mamíferos continúa a lo largo de la vida adulta gracias a la presencia de células madre neurales en microambientes específicos. El mantenimiento y funcionamiento de estas células madre requiere de un control molecular muy complejo y estricto que coordine su proliferación con la correcta toma de decisiones para su diferenciación en progenie neural. En un estudio publicado en la revista *Nature Communications*, el equipo liderado por la Dra. Isabel Fariñas, Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina

(BIOTECMED) de la Universitat de València, demuestra la importancia de MEX3A en el control de la activación de las células madre y el proceso de neurogénesis adulta.



MEX3A es una proteína de unión a ARN (RBP: RNA binding protein) que actúa a nivel postranscripcional como regulador molecular maestro, capaz de influir en la traducción de grandes grupos de

ARN mensajeros de forma simultánea y producir cambios globales en la identidad y el funcionamiento de distintas células. El control por MEX3A de una firma de ARNs asociados a quiescencia en células madre neurales activadas es necesario para el mantenimiento a largo plazo del reservorio de células madre, así como para la correcta diferenciación en nuevas neuronas en un modelo de ratón. El trabajo se ha realizado en el contexto del consorcio CIBERNED, en colaboración con grupos de la Universitat de València, la Universidad Complutense de Madrid y el Institut de Recerca Biomèdica (IRB, Barcelona). ■

Domingo Muelas A, Duart Abadía P, Morante Redolat JM, Jordán Pla A, Belenguer G, Fabra Beser J, PaniaguaHerranz L, Pérez Villalba A, Álvarez Varela A, Barrigá FM, Gil Sanz C, Ortega F, Batlle E, Fariñas I. Post transcriptional control of a stemness signature by RNA binding protein MEX3A regulates murine adult neurogenesis. 2023. *Nature Communications* 14(1):373. doi: 10.1038/s41467-023-36054-6.

DOLINAS, MECANOADAPTACION CELULAR A FUERZAS DE BAJA INTENSIDAD

Las caveolas, ‘pequeñas cuevas’ en latín, son diminutas invaginaciones de la membrana plasmática presentes en muchos tipos celulares, que detectan estímulos mecánicos al modificar su geometría. En estudios previos de este trabajo no quedaba claro si para este proceso es necesaria la invaginación completa o resulta suficiente con alguna de las moléculas que las integran, principalmente caveolina-1 y cavina-1. En el artículo publicado en *Nature Cell Biology*, liderado por Miguel Ángel del Pozo y Fidel-Nicolás Lolo (CNIC), se demuestra que células que solo expresan caveolina-1 —en ausencia de cavina-1— son capaces de permitir una respuesta mecánica semejante a las células con ca-

veolas. Además, en colaboración con M. Arroyo y N Walani (UB), aportan datos respecto a la diferencia funcional entre caveolas y el papel aislado



de caveolina-1. Estos datos indican que mientras las caveolas solo responden a partir de un determinado umbral de fuerzas relativamente alto, la caveolina-1 es capaz de formar invaginaciones con una geometría diferente y capaces de ‘sentir’ y amor-

tiguar fuerzas de rango bajo y medio. Finalmente, en colaboración con Britta Qualmann, del Jena University Hospital (Alemania) y gracias a una novedosa técnica de microscopía electrónica, se pudo observar las invaginaciones formadas por caveolina-1 en ausencia de caveolas. Para denominar a estas nuevas invaginaciones, los autores acuñaron el término “dolina” (en referencia a la famosa *Gran Dolina* de Atapuerca). Las dolinas podrían ser especialmente importantes en células que no tienen caveolas (como linfocitos o neuronas), pero que sí expresan ciertos niveles de caveolina-1, de forma que su fisiología estaría adaptada a responder a fuerzas más sutiles propias del microambiente en el que viven estos tipos celulares. ■

Lolo FN, Walani N, Seemann E, et al, del Pozo MA (2022). Caveolin-1 dolines form a distinct and rapid caveolae-independent mechanoadaptation system. *Nat Cell Biol.* 25:120-33. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-01034-3>.

ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA INICIADORA DE LA REPLICACIÓN DE UN PLÁSMIDO DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La replicación de ADN es un proceso esencial de los organismos vivos que garantiza la presencia de una copia del material genético en las células hijas. La replicación por círculo rodante (RCR) es un mecanismo sencillo donde un corte en una de las hebras de ADN genera un extremo 3'-OH que sirve como cebador para la ADN polimerasa. La RCR es usada en algunos plásmidos de procariontes, bacteriófagos y virus de ADN. En el artículo publicado en *Nucleic Acids Research* gracias a la colaboración entre los grupos de Miquel Coll (IBMB-CSIC e IRB Barcelona) y Gloria del Solar (CIB Margarita Salas-CSIC), se analiza el mecanismo de reconocimiento

del ADN por la proteína iniciadora de la replicación (RepB) del plásmido pMV158. Se muestra la estructura 3D del dominio de unión al origen (OBD) de RepB



unido a las repeticiones directas que constituyen la región *bind* del origen de replicación. Además, el análisis de la afinidad de unión de mutantes del OBD ha permitido determinar que los residuos localizados en la hélice 2 juegan un papel clave. Por otro lado, se describe una nueva estructura hexamérica de RepB que evidencia la gran

flexibilidad que la proteína muestra en la disposición del dominio OBD en relación al dominio de oligomerización (OD). Esta flexibilidad es esencial para que RepB reconozca el locus *bind* y realice un corte en una de las hebras de ADN dentro del locus *nic* del origen de replicación. El plásmido pMV158, aislado de *Streptococcus agalactiae*, contiene un gen de resistencia a tetraciclina y puede transmitirse a otras bacterias patógenas, con el riesgo que esto conlleva. Conocer el mecanismo por el que este plásmido es capaz de replicar en un amplio rango de bacterias puede ayudar en el diseño de fármacos que dirijan su acción a la proteína iniciadora de la replicación. ■

Machón C, Ruiz Masó JA, Amodio J, Boer DR, Bordanaba Ruiseco L, Bury K, Konieczny I, del Solar G, Coll M. Structures of pMV158 replication initiator RepB with and without DNA reveal a flexible dual function protein. 2023. *Nucleic Acids Research*. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1271>.

La **SEBBM** contribuye al progreso de la Ciencia

Con un crecimiento continuado neto de 50 socios al año, que se traduce en más de 3.000 socios actuales, 19 grupos científicos y 700 inscritos a cada uno de nuestros congresos, promovemos la sociedad basada en el conocimiento

Pero no estamos solos...

**LOS SOCIOS PROTECTORES
CONTRIBUYEN AL PROGRESO DE LA SEBBM**



*Porque son de los nuestros**

Más información sobre la figura de socio protector en: sebbm@sebbm.es o llamando al **+34 681 916 770**

* Serán socios protectores aquellas entidades que quieran contribuir al sostenimiento y desarrollo de la SEBBM y sean aceptadas como tales. Tendrán derecho a voto en las asambleas, pero no podrán ser elegibles para cargos directivos.

JUAN MODOLELL (1937-2023)

Mar Ruiz-Gómez, Joaquim Culi y Sonsoles Campuzano

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa



Juan Modolell, profesor de Investigación ad honorem del CSIC, nos dejó el pasado 28 de febrero a la edad de 85 años y queremos que estas palabras sirvan para reconocer sus aportaciones científicas, su valor personal y como miembro de una comunidad de investigadores y, sobre todo, para celebrar y honrar su memoria.

Juan Modolell nació el 4 de marzo de 1937 en Barcelona aunque pasó gran parte de su juventud en Tenerife. Se licenció en Ciencias Biológicas por la Universidad de Barcelona (1959) y en Ciencias Químicas por la de La Laguna (1962), y obtuvo dos doctorados, uno en Bioquímica por la Ohio State University (USA) en 1966 y otro en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid en 1971. Tras realizar su tesis doctoral en el laboratorio del Dr. R. O. Moore (Department of Biochemistry, Ohio State University, USA) y un exitoso post-doc en el laboratorio del Dr. Bernard Davis (Bacterial Physiology Unit, Harvard medical School, Boston, USA) regresó a España en 1970, incorporándose al Centro de Investigaciones Biológicas como Colaborador Científico del CSIC (1970) y posteriormente (en 1977), al Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), fundado en 1975, donde ha permanecido hasta la actualidad.

El trabajo científico de Juan discurrió en dos áreas totalmente distintas. La primera (1967-1980) fue el estudio de la síntesis de proteínas en *E. coli* y del modo de acción de antibióticos. A partir de 1980, y en una demostración de su naturaleza inquieta y a la búsqueda de nuevos retos, se atrevió a abandonar este campo para iniciar su conversión en un Biólogo del desarrollo. Después de una fructífera conversación con Antonio García-Bellido, escogió como tema de trabajo el estudio de la base molecular de la formación de patrones morfológicos en *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta. La aproximación experimental imperante en ese momento era puramente genética. Sin embargo, viniendo de una tradición más bioquímica, Juan y su grupo utilizaron unas aproximaciones experimentales de Biología Molecular que en esos años empezaban a revolucionar el campo de la Biología del desarrollo, en cuya aplicación fueron pioneros en España. Así, llevaron a cabo el clonaje y la caracterización funcional de los genes del complejo *achaete-scute*, cuya expresión confiere a las células la capacidad de formar precursores neuronales y a los que bautizaron como “genes proneurales”. De este trabajo se derivaron múltiples conclusiones que han resultado ser de un valor general en Biología. Así, se identificaron las unidades de transcripción y la naturaleza de las proteínas que codifican, se visualizó la expresión espacial y temporal de los genes proneurales y se demostró que ésta depende de la existencia de elementos reguladores de ADN que actúan como “enhancers” (los primeros identificados en genes reguladores del desarrollo). Estos trabajos fueron paradigmáticos para entender cómo la generación de patrones morfológicos de elementos nerviosos estaba “codificada” en el ADN, y permitió la posterior identificación de este tipo de genes en otros invertebrados y vertebrados, demostrando la universalidad de la función proneural. El trabajo de Juan no terminó ahí, y en los últimos 15 años de su vida profesional contribuyó de manera significativa a la caracterización de genes reguladores de la expresión y función de los genes proneurales, como son *emc*, *pnr*, los genes del complejo *iroquois* (también implicados en la especificación de territorios tanto en vertebrados como en invertebrados), *ed*, *msh*, *chn* y *tup*. El conjunto de estos trabajos permitió elaborar un modelo de desarrollo del sistema nervioso de validez universal en Biología del desarrollo, en el que los genes se ordenan en jerarquías de

regulación que conducen a la generación ordenada de los diferentes tipos celulares que conforman un organismo.

Además de estar plenamente implicado con el trabajo de su laboratorio, Juan utilizó su creciente reputación y prestigio para participar en diferentes iniciativas internacionales, entre las que queremos destacar la elaboración del mapa físico y la secuenciación del genoma de *Drosophila*. Juan desarrolló una importante función de mentor de varias generaciones de científicos, tanto de los miembros de su laboratorio, a los que consideraba su segunda familia, como de otros investigadores que se beneficiaron de la experiencia y del excelente ambiente científico de su laboratorio a través de estancias. Todos estos científicos hoy forman una escuela activa en diferentes centros de investigación tanto españoles como extranjeros, y todos ellos fueron en cierta medida marcados por el entorno científico de calidad, atrevimiento y excelencia que Juan supo mantener durante décadas en su laboratorio del CBMSO.

Afortunadamente, su labor científica fue reconocida con muchos premios y distinciones: Premios de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1993), de la Fundación Carmen y Severo Ochoa en Biología Molecular (1994), DuPont para el Fomento de la Ciencia (2000), Rey Jaime I de Investigación Básica

(2002), Fundació Catalana per a la Recerca (2003) y Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal en Biología (2006) y medalla Narcís Monturiol al Mérito Científico y Técnico de la Generalitat de Catalunya (1996). Juan Modolell era además miembro electo de la SEBBM, SEBD, SCB, EMBO y Vavilov Genetic Society (Rusia), y formó parte de los comités científicos asesores de EMBL, IRB, CRG, CABD, Alto Consejo Consultivo de la Generalitat Valenciana y del Consejo evaluador de ICREA. También ha sido delegado del MICINN en la EMBO Conference y en el EMBL Council.

Finalmente queremos destacar que Juan fue capaz de compaginar su intensa y excelente actividad científica y su dedicación a su familia con sus múltiples aficiones entre las que destacan su amor por la fotografía, las mariposas (las coleccionaba y las fotografiaba), la astronomía, a un nivel casi profesional, sus viajes, que planeaba con detalle y mimo para él y para sus amigos, y su amor por los libros antiguos, especialmente libros de viajes. Todos los que tuvimos la suerte de conocerle, le recordaremos no sólo como un excelente científico sino sobre todo como a una gran persona que a pesar de su prestigio nunca perdió su capacidad de escuchar y aconsejar, de compartir su tiempo y sus conocimientos y ser siempre respetuoso con las opiniones de los demás, en suma, un caballero de la ciencia al que recordaremos siempre con afecto y admiración. ■



Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina a David Baker, Demis Hassabis y John Jumper

El premio, en su decimoquinta edición, ha sido concedido a David Baker, Demis Hassabis y John Jumper “por sus contribuciones al uso de la Inteligencia Artificial para la predicción exacta de la estructura tridimensional de las proteínas”, un avance con un enorme potencial biomédico para impulsar el desarrollo de nuevos tratamientos contra múltiples enfermedades. David Baker, catedrático de Bioquímica de la Universidad de Washington e investigador del Howard Hughes Medical Institute, es el creador del programa RoseTTAFold. Demis Hassabis y John Jumper –CEO e investigador senior, respectivamente, de la compañía de Inteligencia Artificial DeepMind– son los autores de AlphaFold2. “Ambos métodos computacionales están basados en una sofisticada técnica de aprendizaje automático denominada aprendizaje profundo para predecir la forma de las proteínas con una precisión sin precedentes, similar a la de las estructuras determinadas experimentalmente, y a una velocidad excepcional”. El jurado ha resaltado que “las contribuciones de Baker, Hassabis y Jumper nos van a permitir avanzar mucho más rápidamente en el desarrollo de terapias para múltiples enfermedades”.

Las candidaturas de los nominados fueron presentadas en nombre de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) y el CIC bioGUNE (Centro de Investigación Cooperativa en



Biociencias). El jurado, presidido por Angelika Schnieke (Universidad Técnica de Múnich, Alemania), ha contado con Óscar Marín (King’s College London, Reino Unido) como secretario y con los vocales Dario Alessi (Universidad de Dundee, Reino Unido), Lélia Delamarre (Genentech, EEUU), Robin Lovell-Badge (Instituto Francis Crick, Reino Unido), Ursula Ravens (Universidad de Friburgo, Alemania), Ali Shilatifard (Universidad Northwestern, Chicago, EEUU) y Bruce Whitelaw (Universidad de Edimburgo, Reino Unido). Fuente: Fundación BBVA

En el próximo 45º Congreso SEBBM tendremos la oportunidad de asistir, en la sesión de clausura, a la conferencia *Applying machine learning to computational biology* a cargo de Alexander Pritzel, miembro de DeepMind y del equipo de AlphaFold2. La conferencia de clausura tendrá lugar el 8 de septiembre de 2023 a las 12:30h.

Premios a Jóvenes Investigadores Fundación BBVA-SEBBM

En 2023 celebramos el 60 aniversario de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM). En este contexto, y con el patrocinio de la Fundación BBVA, la SEBBM convoca un premio de nueva creación a la Mejor Comunicación Joven, durante el 45º Congreso de la SEBBM, para cada uno de los dieciséis grupos científicos temáticos. Se concederá un premio de 1.500€ para cada uno de ellos (la dotación total de la convocatoria es de 24.000 €). Los premios están dirigidos a las/los Socias/os ad-



heridos de la SEBBM, tanto doctorandos como doctores recientes (dos años máximo), que se inscriban en el Congreso y presenten sus comunicaciones orales y/ o póster durante el mismo. Los aspirantes deben enviar la documentación, en formato digital, a través del formulario electrónico o bien por correo electrónico a sebbm@sebbm.es, indicando en el mensaje el listado de documentos que se adjuntan o enlazan. Las bases del premio se pueden consultar en <https://sebbm.es/noticias/premios-a-jovenes-investigadores-fundacion-bbva-sebbm/>

III edición del Premio a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular patrocinado por la Fundación Lilly

La SEBBM convoca la III edición del Premio a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular con el patrocinio de la Fundación Lilly en reconocimiento a los trabajos de iniciación a la carrera investigadora



que destaquen por su calidad científica. La convocatoria está dirigida a las/los socias/os de la SEBBM que hayan defendido su Tesis Doctoral en 2022. Se dará preferencia a los trabajos realizados por socias y socios con una antigüedad de al menos dos años y que hayan sido dirigidos por socias/os de la SEBBM. Se concederá un Primer Premio dotado con 2.000 € y dos accésits de 500 €.

Las Tesis Doctorales que opten a los premios deberán tratar temáticas vinculadas con el área de la Bioquímica y la Biología Molecular, siendo en cualquier caso el jurado quien determine el cumplimiento de

este requisito. El plazo máximo para la recepción de candidaturas finaliza el 31 de marzo de 2023.

El jurado, formado por los miembros de la Comisión de Admisiones de la SEBBM, comunicará los premios a los ganadores antes del 1 de julio de

2023. El jurado se reserva el derecho de declarar desierto el Premio Fundación Lilly a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular, así como los accésits. La entrega del premio tendrá lugar durante el acto de clausura del 45º Congreso de la SEBBM – Zaragoza 2023.

Los candidatos deben enviar al correo de la secretaría técnica (sebbm@sebbm.es) la documentación que se detalla en las bases del premio publicadas en la web de la SEBBM: <https://sebbm.es/premios-sebbm/premio-fundacion-lilly-a-la-mejor-tesis-doctoral-en-bioquimica-y-biologia-molecular/>

III Jornadas sobre la Carrera Investigadora, una colaboración de UCM y SEBBM

La Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) organizan una nueva edición de las Jornadas de la Carrera Investigadora. Al igual que en las ediciones anteriores, se pretende que sean unas jornadas transversales y multidisciplinarias enfocadas principalmente a estudiantes de programas de doctorado e investigadores/as de diferentes áreas del conocimiento.

En esta tercera edición se abordarán cuestiones de actualidad relevantes que son necesarias para orientar una carrera investigadora. Las jornadas constarán de diez sesiones distribuidas en dos módulos: “La carrera investigadora y la nueva ley de la ciencia” (I), y “Retos en investigación” (II). En el primer módulo se incluyen temas relacionados con “la nueva Ley de la Ciencia”, la perspectiva de género en la ciencia, la evaluación de la divulgación científica, el liderazgo, y el plan estatal de investigación. En el segundo módulo se hablará de la capacitación del personal para trabajar con animales, de las plataformas colaborativas de salud, los proyectos de cooperación al desarrollo y la Inteligencia Artificial. Los

temas complementan las sesiones que tuvieron lugar en la primera y segunda edición, y se pueden consultar en el enlace <https://veterinaria.ucm.es/jornadas-sobre-la-carrera-investigadora>

Las jornadas de esta tercera edición se realizarán del 2 de febrero al 20 de abril de 2023. Tendrán un formato de mesa redonda con preguntas y debate al final. Todas las sesiones se retransmitirán online a través de la plataforma Zoom de la SEBBM. Las personas interesadas en obtener el certificado de asistencia deberán inscribirse a cada sesión y asistir a la misma. Aunque el acceso a las sesiones por Zoom está limitado a 500 personas, también se podrán seguir en directo a través del canal de *YouTube* de la SEBBM y formular las preguntas a través del chat. Las sesiones serán grabadas y estarán disponibles en las páginas web y el canal de *YouTube* de la SEBBM y de la Facultad de Veterinaria.

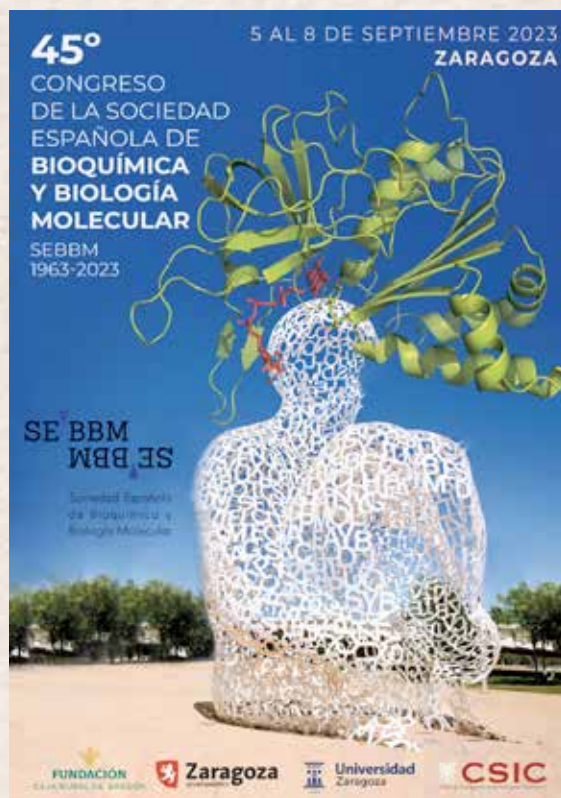
El programa completo se puede consultar y descargar en formato pdf desde la página web de las Jornadas y en https://sebbm.es/wp-content/uploads/Jornadas-carrera-investigadora-2023_final2.pdf

El 45° Congreso de la SEBBM celebrará el 60° aniversario de la fundación de la Sociedad

El 45° Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) conmemora el 60° aniversario de su fundación, llamada entonces Sociedad Española de Bioquímica (SEB) y que dio paso a la SEBBM. El Congreso, organizado por las Dras. Inmaculada Yruela (EEAD / CSIC) y Milagros Medina (Universidad de Zaragoza) se celebrará del 5 al 8 de septiembre en Zaragoza, ciudad que acogió el Congreso SEBBM en dos ediciones anteriores, en 1986 y 2005.

La conferencia inaugural “Alberto Sols Fundación BBVA” será impartida por la Prof. Dame Caroline Dean del John Innes Centre (Reino Unido), experta en mecanismos de regulación epigenética y adaptación en las plantas, y en cómo las plantas sienten el ambiente. La conferencia de clausura “Fundación Ramón Areces” será impartida por el Dr. Alexander Pritzel de DeppMind (Reino Unido), experto en el desarrollo y aplicaciones de AlphaFold y AlphaFold2. Así mismo, el congreso contará con nueve simposios científicos y un simposio de educación, y las conferencias plenarios FEBS Lecture a cargo del Prof. Peter Rehling de la Georg-August-Universität de Göttingen (Alemania), IUBMB Lecture a cargo del Prof. Antonio Vidal-Puig del MRC-Institute of Metabolic Science de la Universidad de Cambridge (Reino Unido), “Niemeyer” a cargo del Dr. Vicente A. Torres del Institute for Research in Dental Sciences de la Universidad de Chile, “Mujer y Ciencia” a cargo de la Dra. Nunilo Cremades del Instituto BIFI-Universidad de Zaragoza (España) y “Leloir” a cargo de la Dra. Ángeles Zorreguieta del Instituto Leloir de Buenos Aires (Argentina).

La SEBBM concederá ayudas de inscripción al congreso para facilitar la asistencia de sus socios y socias noveles (socios adheridos u ordinarios). Las bases para conseguir estas ayudas se pueden consultar en la web



del congreso. Se priorizará para estas becas a los socios que hayan presentado o sean coautores de una comunicación (oral o poster). Junto a las diferentes entidades colaboradoras se otorgarán los premios: “Premios a Jóvenes Investigadores Fundación BBVA-SEBBM”, “Premio Fundación Lilly a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular”, “Premio SEBBM ‘María Teresa Miras’ al Mejor Artículo del mes”, “Premio Bruker José Tormo”, “Premio CerTest BIOTEC a la Mejor Imagen Científica del Año” y “Premio SEBBM Redes Sociales”.

Así mismo, tendrá lugar la tradicional exposición comercial con nuestras empresas colaboradoras, que también impartirán conferencias y seminarios durante las jornadas del Congreso. Se han organizado las actividades satélite: “Curso Iniciación a la investigación en Bioquímica y Biología Molecular” para estudiantes de los dos últimos años de cualquier Grado que tenga contenidos en Bioquímica o Biología Molecular; “Foro de desarrollo profesional para jóvenes investigadores”, “Taller de Mentores”, “Taller de formación *Peer Mentoring* Mujer y Ciencia”, la mesa redonda «Inteligencia Artificial en Biociencias: expectativas y realidad», y las actividades “Bioquímica en la ciudad” que incluyen las exposiciones «Las moléculas que comemos», el juego «Bacterfield», el espectáculo científico-artístico «Molecular Plasticity» y el taller «Apreciación sensorial de cerveza».

Con motivo del 60° aniversario SEBBM se exhibirá la exposición «Revista SEBBM: un observatorio de la actividad y política científicas en España» que hace un repaso histórico desde sus inicios en 1963.

Las inscripciones con tarifa reducida estarán abiertas hasta el 31 de mayo de 2023. El programa completo del Congreso se puede consultar en <https://congresos.sebbm.es/zaragoza2023/>

45°

5 AL 8 DE SEPTIEMBRE 2023

ZARAGOZA

CONGRESO
DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
**BIOQUÍMICA
Y BIOLOGÍA
MOLECULAR**

SEBBM
1963-2023



SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

11F una oportunidad para visibilizar las barreras que impiden romper el techo de cristal

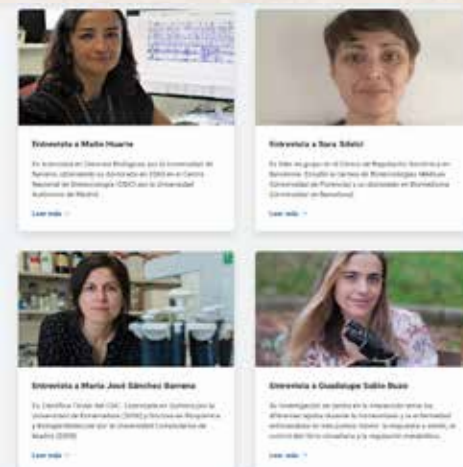
Hace un año, por estas fechas, firmamos Guadalupe Sabio y yo misma un artículo en el periódico *El País* en el que destacábamos desde su título una barrera invisible que dificulta la presencia de la mujer en las etapas más avanzadas de la carrera investigadora: “Sí, tu también tienes sesgos de género”. Es importante que todas y todos seamos conscientes que cada uno de nosotros tenemos sesgos de género. Existen numerosos

estudios científicos que demuestran el efecto de los estereotipos y los sesgos de género en la concesión de premios relevantes, en la capacidad de captar fondos o en el avance de la carrera científica.

Seguimos necesitando un 11F por muchas razones, una de ellas es que cada vez hay más mujeres que se dedican a la ciencia, pero la presencia de las mujeres en puestos de liderazgo sigue sin alcanzar el 25%. Los datos indican que las mujeres están haciendo el trabajo de fondo en la ciencia, pero no están representadas en los puestos de liderazgo y en la toma de decisiones. Desde el grupo de Mujer y Ciencia de la SEBBM hemos realizado un video donde se exponen algunos de los obstáculos que nos impiden avanzar a la velocidad deseada para alcanzar la igualdad de género en ciencia y en el ámbito STEM. El video se ha colgado en el canal de *YouTube* de la SEBBM donde podéis visualizarlo. Para su realización hemos contado con la colaboración de varias socias y con la Presidenta de la SEBBM, Isabel Varela-Nieto.

El lunes 13 de febrero tuvo lugar una sesión online de la Sociedad Mexicana de Bioquímica organizada en colaboración con la SEBBM, en la que tuve la oportunidad de participar junto a Marina García Macía, investigadora Ramón y Cajal en la Universidad de Salamanca. Durante esta sesión se puso de relevancia lo perspicaz y perseverantes que son tanto las científicas mexicanas como las que ejercemos nuestra profesión en España. Además de los estereotipos, la maternidad y otros obstáculos que vamos saltando a lo largo de nuestra carrera, la poca financiación disponible genera la tormenta perfecta para crear grandes fugas de talento femenino en la tubería de la ciencia. Como destaca Catherine Fox, en su libro *Stop Fixing Women*, el sistema necesita humanizarse y adaptarse a la presencia de ambos, hombres y mujeres en el entorno laboral. No necesitamos mejorar las habilidades o comportamiento de las mujeres, necesitamos nuevas reglas para un entorno que ha cambiado radicalmente.

Necesitamos campañas de concienciación, mentores y mentoras, promotores y promotoras, referentes en las que



inspirarnos, una co-responsabilidad y conciliación familiar equilibrada, guarderías en nuestros centros, flexibilidad en el trabajo y ayudas estratégicas para cubrir los tiempos de permisos de maternidad, paternidad o de cuidados de familiares, entre otras muchas acciones. Este tipo de medidas son las que deberían estar presentes en los planes de igualdad y deberían implementarse en las entidades, las universidades y los centros de investigación, en definitiva para asegurar la igualdad de oportunidades.

Tenemos un problema y parece que tardaremos en resolverlo. Véase, centros de investigación donde el porcentaje actual de investigadoras jefas de grupo no supera el 15% del total, o programas de captación de talento como el Ikerbasque o Icrea cuyos datos podrían mejorarse. Asegurar la presencia de la mujer en puestos de liderazgo y responsabilidad, cuando las mujeres forman parte de más del 50% del personal investigador, no es regalar nada a las mujeres, es impulsar de forma activa la tan deseada igualdad.

Para terminar este artículo os animaría a leer con atención las entrevistas de varias socias en la sección “Hablan nuestras investigadoras” del grupo de Mujer y Ciencia, donde podréis conocer la opinión de grandes líderes y referentes de la SEBBM como Laura Soucek (VHIO, Peptomyc S.L.), Malú Martínez Chantar (CIC bioGUNE), Maite Huarte (CIMA), Nuria López-Bigas (IRB), Sara Sdelci (CRG), Guadalupe Sabio (CNIC) o Berta Lopez Sanchez-Laorden (CSIC-UMH) entre muchas otras.

Aprovecho para destacar la importancia de las referentes locales, esas grandes personas que tenemos en nuestro entorno y conocemos en etapas tempranas. En mi caso, mis dos grandes referentes las conocí en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela, y a día de hoy siguen inspirándome y guiándome. Gracias a Mabel Loza y a María José Alonso por romper barreras e inspirarnos a las que hemos tenido la suerte de disfrutarlas como científicas y profesoras.

María Dolores Mayán Santos

Coordinadora del Grupo Mujer y Ciencia de la SEBBM

QX600 DROPLET DIGITAL PCR SYSTEM

With more colors for greater
multiplexing capabilities



Droplet Digital PCR delivers ultra-sensitive, absolute quantification of nucleic acids providing the ability to easily analyze targets that often fall below the detection threshold of other technologies.

The new QX600 delivers best-in class performance for which Droplet Digital PCR systems are known, plus:

- Six-color multiplexing to maximize targets per well
- An efficient workflow that provides same-day results
- User-friendly, intuitive software for rapid data analysis
- A technology proven in over 6,300 publications covering a vast spectrum of applications

For more information please visit us on [bio-rad.com](https://www.bio-rad.com) or get in contact with Jose Maria Fernandez on josemaria_fernandez@bio-rad.com

BIO-RAD is a trademark of Bio-Rad Laboratories, Inc. in certain jurisdictions.
Trademarks used herein are the property of their respective owner.

BIO-RAD



Promega

Cellular Metabolism Assays

Glucose-Uptake | Glucose | Lactate | Glutamate
Glutamine | Triglyceride | Glycerol | Cholesterol/Cholesterol Ester
NAD(P)H | Oxidative Stress



Highly sensitive, plate-based bioluminescent methods
Simple "Add-mix-measure" protocols

Measurement of individual intracellular metabolites or
multiple secreted metabolites at different time points