



HIDDEN NATURE

Tu espacio para la Divulgación Científica

Número 19 · 3C/2023

Congreso Estatal de Estudiantes de Biociencias

Especial CEEBI

El número 19 de nuestra revista de divulgación científica se presenta como una colección de conocimientos, destacando los últimos avances y descubrimientos en el ámbito de las biociencias. Esta edición, en particular, trae consigo una riqueza de artículos originados de las ponencias presentadas en el Congreso Estatal de Estudiantes de Biociencias, celebrado en Granada en el año 2023. Cada artículo es una ventana a las complejidades y maravillas de la biología, la medicina y la tecnología, reflejando el fervor investigativo de la nueva generación de científicos.

Comenzamos con un estudio sobre la "Dinámica Molecular a través de ASgard", donde se descifran sus entresijos moleculares, una pieza clave para entender procesos biológicos fundamentales. Seguimos con un análisis profundo sobre la "Plasticidad en interneuronas en un modelo de esquizofrenia", aportando luces sobre esta compleja enfermedad mental.

El impacto de la música en los tumores cerebrales se explora en un artículo que desafía nuestras concepciones tradicionales de la medicina y la terapia. Mientras tanto, la Silibinina(A) se presenta como un potencial inhibidor natural de la lipasa pancreática, abriendo nuevas vías en el tratamiento de la obesidad.

La relación entre los plásticos en nuestra dieta, la microbiota y la salud humana es otro tema crucial abordado, evidenciando cómo nuestras elecciones diarias afectan nuestra salud a niveles microscópicos. La importancia de *Candida* como agente etiológico de la meningitis es también discutida, resaltando la necesidad de una comprensión más profunda de patógenos subestimados.

El uso de la inteligencia artificial en el descubrimiento de fármacos es un campo prometedor, y nuestra revista presenta un artículo que explora cómo la interpretación de subestructuras moleculares puede revolucionar este proceso. Además, dos artículos finales se sumergen en el mundo de la genética y ecología para entender la adaptación local y el sistema inmune de los anfibios, respectivamente, mostrando cómo estos campos se entrelazan



1. **Descifrando los entresijos moleculares de la Dinámica Molecular a través de ASgard**- pág. 3
2. **Estudio de la plasticidad en interneuronas de un modelo de esquizofrenia de doble impacto** - pág. 6
3. **¿Influye la música en el desarrollo de los tumores cerebrales?** - pág. 9
4. **¿Silibinina(A): Un potencial inhibidor natural de la lipasa pancreática para tratar la obesidad** - pág. 13
5. **Plásticos en la dieta y su impacto en la microbiota y salud Humana** - pág. 15
6. ***Candida* como agente etiológico de la meningitis** - pág. 19
7. **Descodificando la caja negra: Mejorando y guiando el descubrimiento de fármacos usando inteligencia artificial e interpretabilidad de las subestructuras moleculares** - pág. 23
8. **Genética y ecología para estudiar la adaptación local** - pág. 27
9. **Revisión del sistema inmune y sus compromisos ecológicos en anfibios** - pág. 31
10. **Colaboradores** - pág. 35

para dar forma a nuestro entendimiento del mundo natural.

En conjunto, estos artículos no solo destacan la importancia de la investigación continua y la curiosidad científica, sino también la necesidad de abordar los desafíos actuales con una perspectiva multidisciplinaria. Estamos orgullosos de presentar estos hallazgos y esperamos que inspiren tanto a los expertos en el campo como a los entusiastas de la ciencia.



Descifrando
los entresijos
moleculares
de la
Dinámica
Molecular a
través de
ASGARD

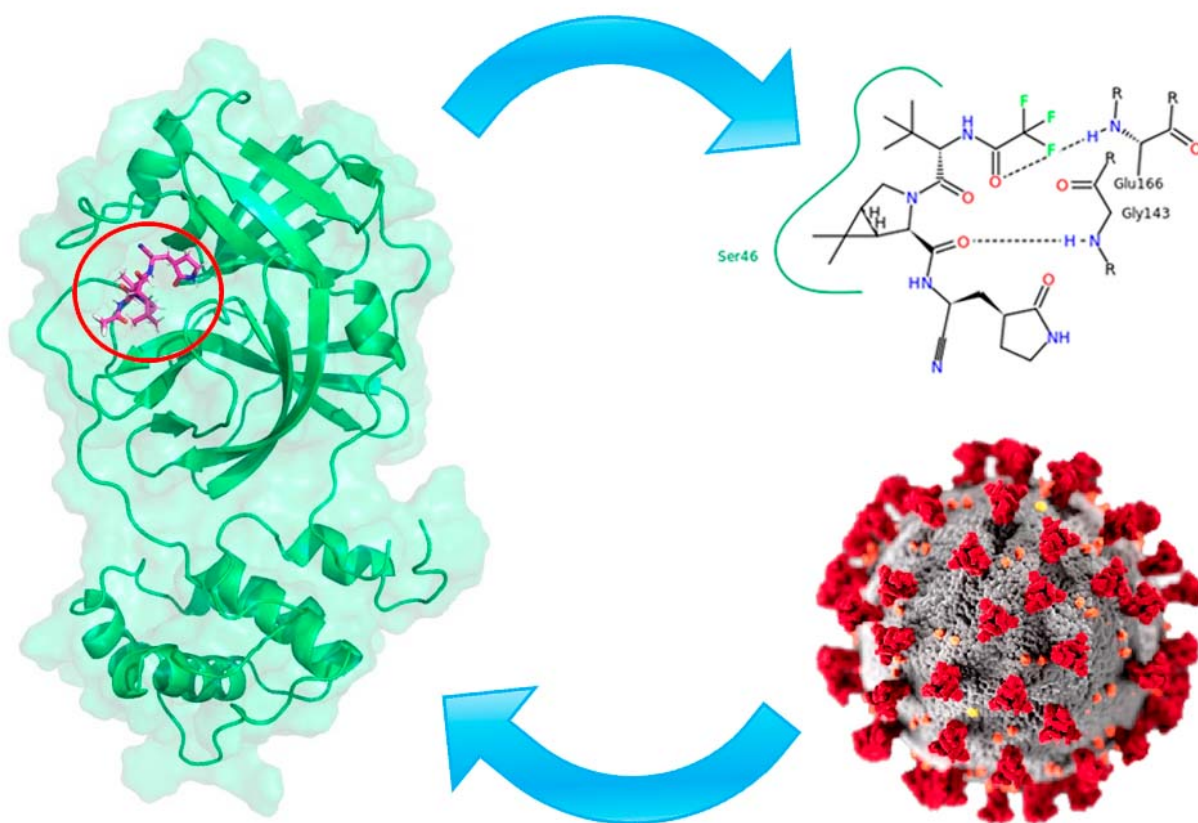
<< ASGARD >>

La Química Computacional y la Bioinformática han adquirido un papel fundamental en el descubrimiento de fármacos y compuestos bioactivos. Estas disciplinas utilizan metodologías computacionales para buscar moléculas con propiedades específicas dentro de grandes librerías de compuestos. Sin embargo, estas técnicas son estáticas y no brindan información sobre la evolución temporal y los mecanismos moleculares involucrados. Para superar estas limitaciones, se recurre a la Dinámica Molecular (MD, por sus siglas en inglés), una técnica que permite simular y comprender el movimiento de las moléculas en detalle.

La Dinámica Molecular es ampliamente utilizada en el descubrimiento de fármacos y la Bioinformática Estructural. Esta técnica simula la dinámica de biomoléculas en disolución acuosa durante un periodo de tiempo determinado, explorando las diferentes conformaciones que pueden adoptar. Entre los diversos softwares disponibles para realizar este tipo de simulaciones, destaca GROMACS, un paquete de software libre y de código abierto muy popular.

El análisis posterior de las simulaciones de Dinámica Molecular es crucial para validar la simulación y obtener resultados relevantes. Permite identificar interacciones clave entre fármacos y proteínas diana, así como comprender la flexibilidad estructural de las proteínas al unirse a moléculas específicas. Sin embargo, el análisis de los archivos generados por GROMACS puede resultar complicado para usuarios sin experiencia en programación y línea de comandos. Por esta razón, hemos desarrollado una herramienta llamada ASGARD, que simplifica y automatiza el análisis de simulaciones de GROMACS.

ASGARD, una herramienta programada principalmente en Python y diseñada para sistemas Linux, permite a los usuarios realizar el análisis mediante una sola línea de comando, en lugar de tener que utilizar comandos individuales de GROMACS. Además, ASGARD incluye varios módulos que calculan aspectos esenciales de la simulación, como la estabilidad del sistema, la flexibilidad y las interacciones proteína-ligando. También genera automáticamente un informe que resume todos los análisis realizados,



facilitando la comprensión de las interacciones y cambios estructurales en el sistema estudiado.

Para evaluar la utilidad de ASGARD, se realizaron pruebas utilizando los tutoriales proporcionados en el sitio web de GROMACS, los cuales describen los pasos para ejecutar una simulación de Dinámica Molecular en sistemas de lisozima en agua y el complejo lisozima-2-propilfenol.

Posteriormente, se simuló el sistema formado por la proteasa principal del SARS-CoV2 (MPro), involucrada en la replicación del virus, y el fármaco antiviral Paxlovid™ desarrollado por Pfizer. Después de esto, se analizaron las interacciones moleculares entre el fármaco y la proteína para comprobar la unión entre ambos. Estos casos de estudio demostraron que ASGARD es capaz de analizar automáticamente simulaciones de Dinámica Molecular en GROMACS, obteniendo resultados coherentes y generando un informe completo con los resultados obtenidos.

Al comparar los resultados obtenidos por ASGARD con datos experimentales en sistemas biológicos, se ha observado una notable correspondencia en términos de interacciones y estructura de proteínas. Los análisis de simulaciones de la lisozima en agua, el complejo lisozima-2-propilfenol y la proteasa principal del SARS-CoV2 con el fármaco antiviral Paxlovid™ han mostrado resultados consistentes con las observaciones experimentales previas. Estos hallazgos respaldan la fiabilidad y precisión de ASGARD como una herramienta para el análisis de simulaciones de Dinámica Molecular en GROMACS, brindando una comprensión concisa de las interacciones moleculares y los cambios estructurales en los sistemas estudiados.

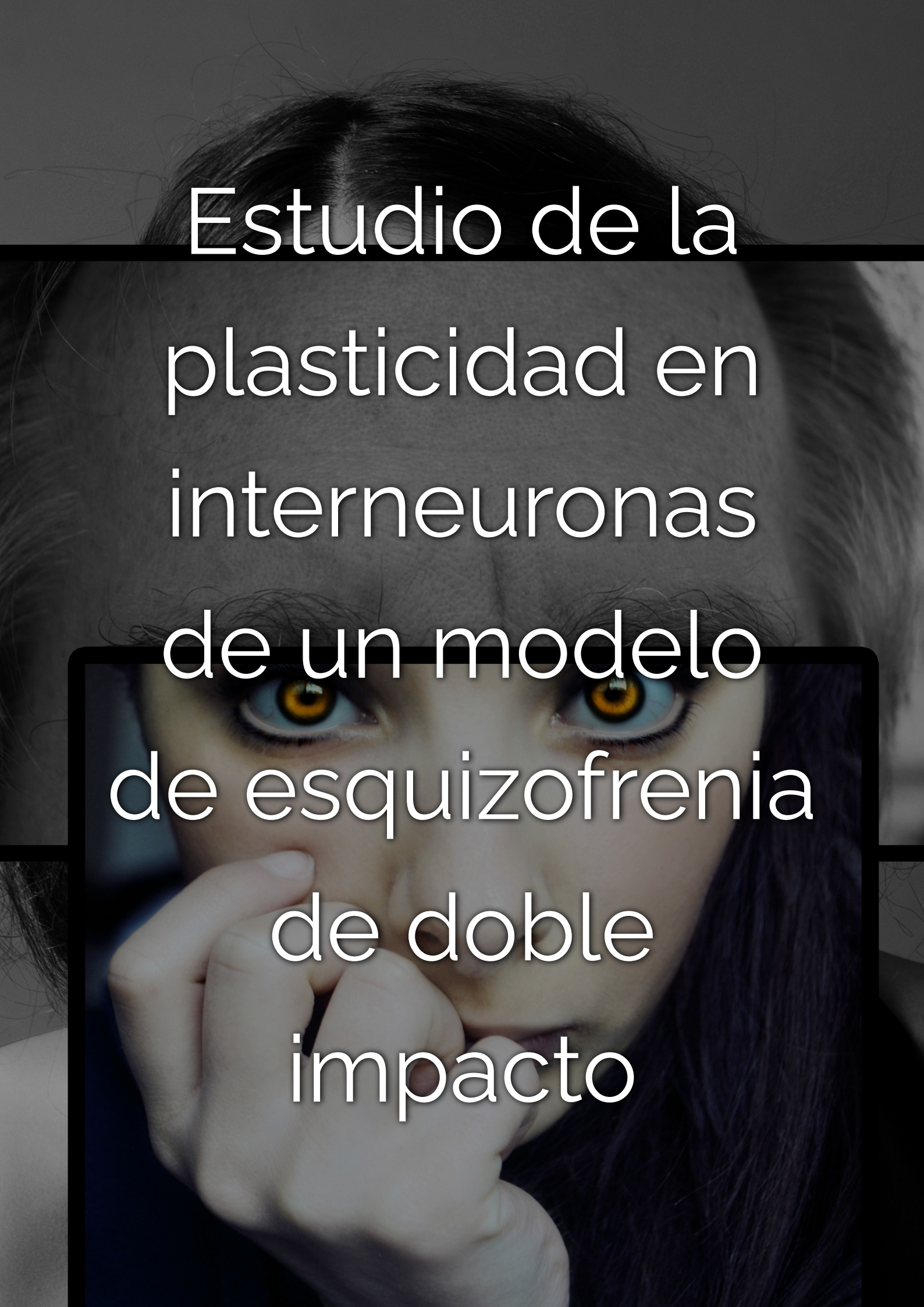
En resumen, la combinación de la Química Computacional, la Bioinformática y la Dinámica Molecular ha revolucionado el campo del descubrimiento de fármacos. ASGARD, una herramienta desarrollada para simplificar el análisis de simulaciones de GROMACS, ha demostrado su eficacia al generar informes automáticos que permiten comprender las interacciones moleculares y los cambios estructurales en sistemas biológicos, como por ejemplo la unión de un fármaco con

su diana o la evolución de un proceso molecular relacionado con una determinada enfermedad. De esta forma, esta herramienta promete facilitar la investigación en el descubrimiento de fármacos y la comprensión de procesos biológicos a nivel molecular.

Alejandro Rodríguez Martínez

Egresado del Grado de Bioquímica por la UMU y estudiante de Doctorado en la UCAM con el grupo BIO-HPC





Estudio de la
plasticidad en
interneuronas
de un modelo
de esquizofrenia
de doble
impacto

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, grave y con una etiología multifactorial, circunstancia que dificulta el descubrimiento de los mecanismos subyacentes a la aparición de la enfermedad, así como la generación de un tratamiento efectivo. Actualmente, se ha puesto el foco en su origen por alteraciones del neurodesarrollo y la posible implicación que tiene la alteración en el desarrollo de la corteza prefrontal. La maduración de la corteza prefrontal es un periodo de plasticidad cortical gobernado por las células PV, cuya alteración en esquizofrenia ha sido ampliamente documentada. La capacidad de estas células de controlar los ventanos de plasticidad está condicionada por diferentes mecanismos entre los que destaca OTX2. La hipótesis planteada en este trabajo es que OTX2 podría estar implicado en las alteraciones funcionales y la inestabilidad del genoma en células PV de la mPFC de un modelo de doble impacto de esquizofrenia en rata.

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que cursa con síntomas positivos y negativos junto con afectación cognitiva. Este trastorno neuropsiquiátrico afecta a un 1% de la población con una mayor prevalencia en hombres que en mujeres y con un debut en la adolescencia tardía o primeros años de la edad adulta. Aunque su etiología es desconocida, hay indicios de que se trata de una enfermedad multifactorial en la que se ven implicados componentes genéticos, ambientales y del neurodesarrollo.

Estudios actuales sugieren que la aparición de la sintomatología podría estar influenciada por alteraciones en la plasticidad sináptica, mecanismo relacionado con la maduración de las interneuronas inhibitorias GABAérgicas que expresan parvalbúmina (PV). Más concretamente, las investigaciones se han centrado en la corteza prefrontal (PFC) puesto que su maduración consolida funciones cognitivas alteradas en la enfermedad y, coincide temporalmente con el inicio de los síntomas.

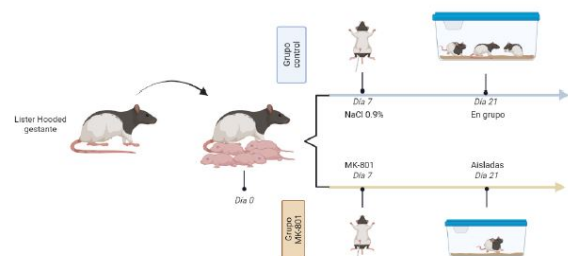
La actividad y funcionamiento de las PV está condicionado por las redes perineuronales (PNNs), así como factores externos a la célula entre los que destaca OTX2. La homeoproteína OTX2 es un factor transcripcional que, a través de su interacción con las PNNs regula la apertura y cierre de los periodos críticos, y en la

edad adulta la plasticidad, motivo por el que se ha empezado a estudiar en relación con trastornos mentales.

El objetivo principal de este proyecto es el estudio del papel de la homeoproteína OTX2 sobre células PV en la corteza prefrontal de ratas modelo de esquizofrenia y su caracterización comportamental.

A continuación, se expondrán los resultados comportamentales preliminares del modelo doble (DH) de esquizofrenia en rata *Lister Hooded*, desarrollado y caracterizado en el laboratorio, así como los resultados histológicos preelminares de los marcadores de OTX2 y PNN en células PV de la PFC.

Esquema de la realización del modelo experimental



Los animales empleados fueron ratas Lister Hooded divididas en 4 grupos experimentales diferenciados por sexo y por control o modelo doble (inyección de MK 801 y aislamiento).

El estudio comportamental y la caracterización del modelo de doble impacto se realizó a través de la prueba de preferencia de sacarosa (SPT) empleado para estudiar el nivel de anhedonia, y el test de campo abierto (OP) para analizar la existencia de comportamientos ansiosos y/o hiperactividad locomotora.

Para realizar las pruebas histológicas, se obtuvo el tejido mediante perfusión intracardiaca y se cortó mediante microtomo de congelación. Tras esto se realizó una inmunofluorescencia de los marcadores de PV, OTX2 y PNNs que posteriormente se fotografió en un microscopio confocal Leica y se analizó estadísticamente mediante GraphPad.

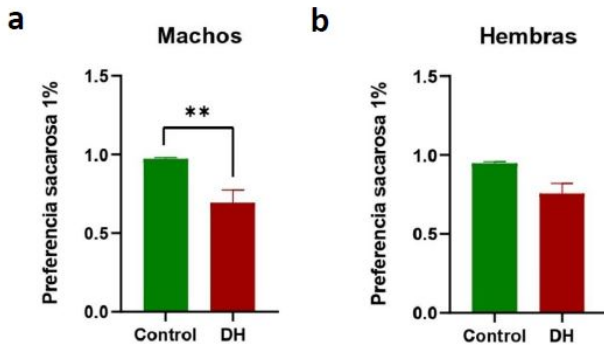
RESULTADOS

Los machos DH presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los machos control:

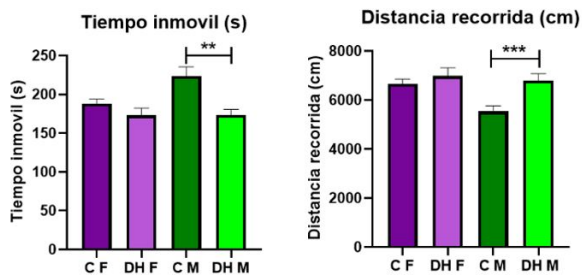
« ESQUIZOFRENIA »

- Presentaron una menor preferencia por sacarosa al 1%.
- Recorrieron una distancia mayor y permanecieron menos tiempo inmóviles en el OP.
- Permanecieron más tiempo en el centro del OP.

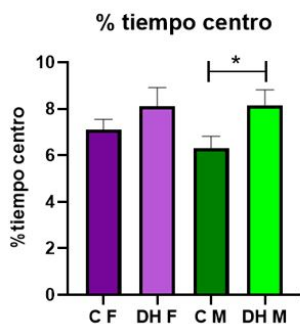
Resultados del test de preferencia de sacarosa en ratas Lister Hooded



Resultados del test de campo abierto



Resultados del test de campo abierto (2)



Aunque las hembras DH no presentan diferencias significativas con respecto a las hembras control, tienen una tendencia similar a la observada en machos.

A su vez, los machos DH presentan un aumento de intensidad de OTX2 en células PV de la mPFC en las regiones PL e IL. Así como un

incremento en los niveles de PNN únicamente en la región IL.

El modelo de doble impacto de esquizofrenia desarrollado en machos, con la misma tendencia en hembras, aunque sin ser estadísticamente significativa, presenta indicios claros de anhedonia, síntoma negativo observado en pacientes con esquizofrenia, así como otros modelos animales de la enfermedad. A su vez, presenta hiperlocomoción, un comportamiento ampliamente observado en modelos de esquizofrenia en roedores. Por último, manifiesta un comportamiento hipoansioso, pocas veces descrito en la literatura y que consideramos que puede estar relacionado con apatía y despreocupación.

Es relevante resaltar la presencia de una mayor variabilidad en el grupo DH, tanto en machos como en hembras, que seguramente se deba al desarrollo del modelo, ya que la combinación de alteraciones en el neurodesarrollo y factores ambientales es posible que haya generado afectaciones conductuales heterogéneas debido a la variabilidad individual inherente.

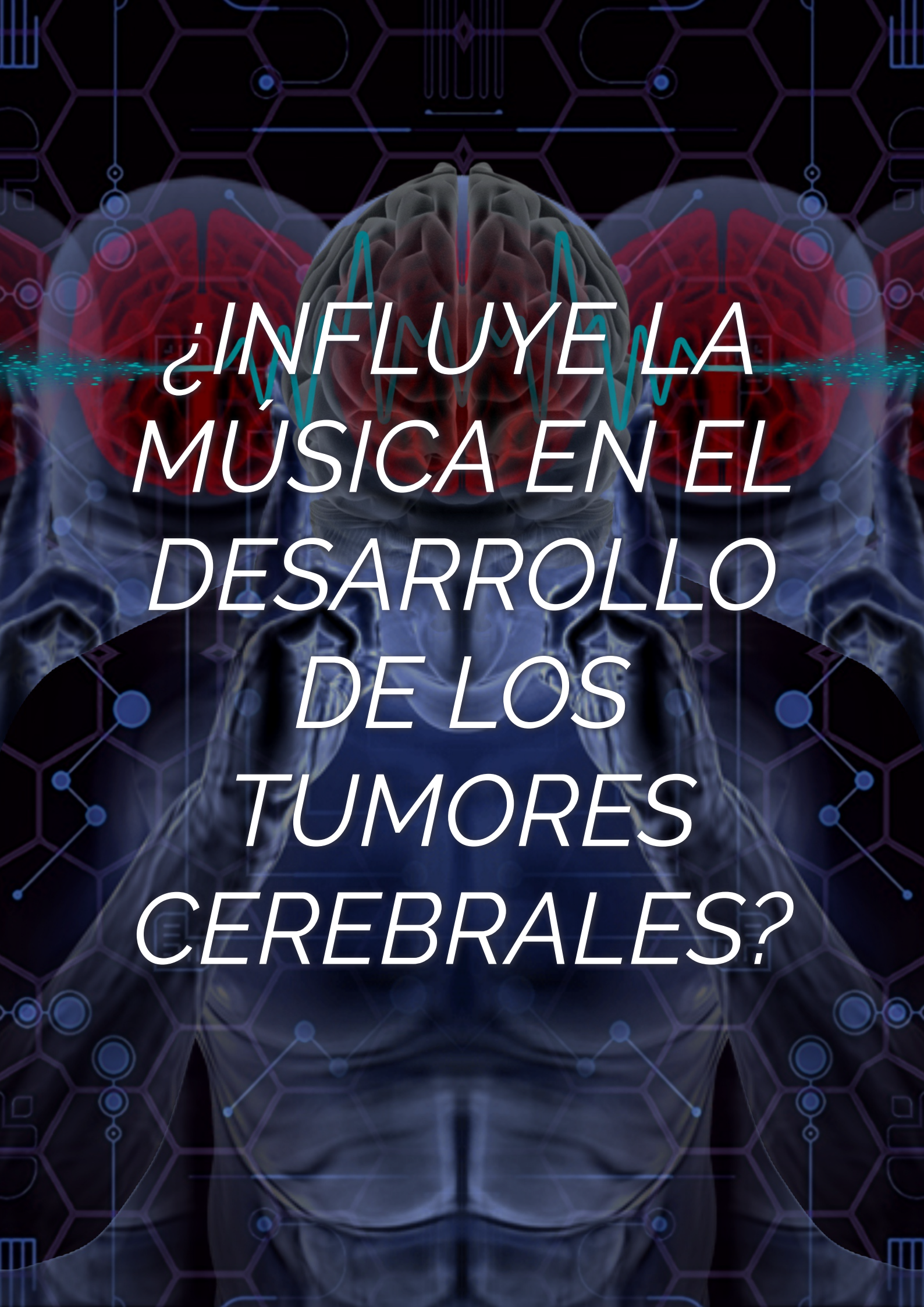
En lo que respecta al estudio de inmunofluorescencia, se han detectado variaciones en los niveles de PV, OTX2 y PNN en células PV de la región PL, y de PV y OTX2 en la IL de los machos DH. Estos marcadores se correlacionan entre sí, indicando una asociación entre los parámetros, y cuya variación podría estar relacionada con alteraciones de la plasticidad sináptica en el modelo de esquizofrenia.

Estudios futuros podrán esclarecer si estas diferencias de intensidad observadas en machos también se replican en hembras y si están correlacionados con cambios epigenéticos y, posiblemente, con el inicio de la sintomatología en pacientes con esquizofrenia.

Ana Isabel Fraga Sánchez

Máster en Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia.



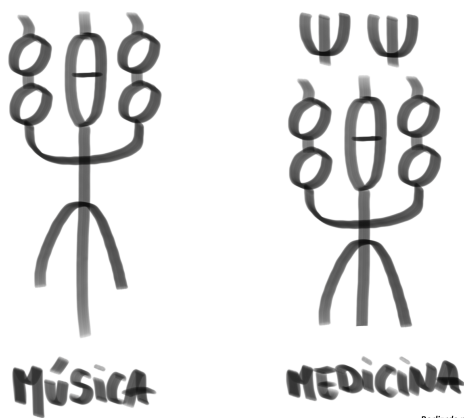


*¿INFLUYE LA
MÚSICA EN EL
DESARROLLO
DE LOS
TUMORES
CEREBRALES?*

« MÚSICA TUMORES »

Entras en una tienda de ropa, suena el último álbum de Rosalía, andas por la calle y hay un grupo de adolescentes escuchando Bad Bunny, coges el autobús y está sonando *Los 40-classic*, y eso sin tener en cuenta lo que escuchas de *motu proprio*. Toda esta exposición constante a la música ¿podría afectar a nuestra salud?

Nuestros ancestros creían que la música tenía el poder de armonizar nuestra alma de una forma inalcanzable por la medicina tradicional. En la antigua china, uno de los primeros usos de la música fue la curación, es más, el ideograma que representa “medicina” deriva del ideograma “música”.



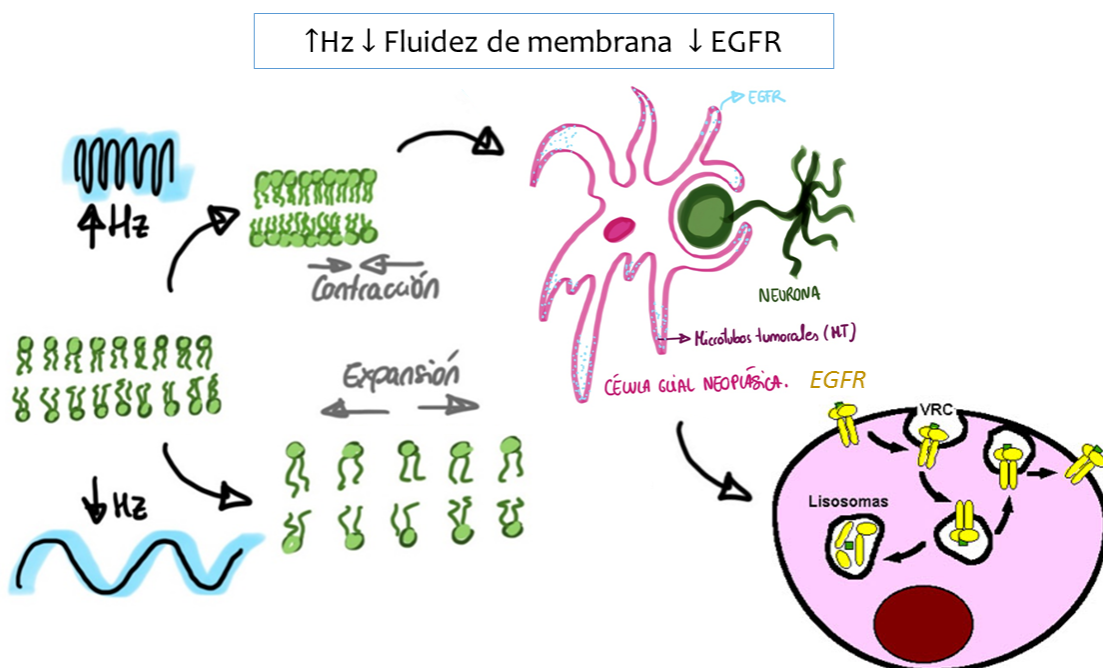
Realizado por A.S. Castells-Nieto

Desde entonces, la música se ha empleado como terapia complementaria a la medicina tradicional, principalmente para disminuir el estrés o mejorar el estado de ánimo, pero

también para recuperar algunos recuerdos en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer o disminuir los temblores en la Enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la terapia musical está centrada en los gustos y costumbres musicales del paciente y por tanto es subjetiva y poco reproducible, lo que dificulta su implantación en los hospitales.

En vista de eliminar o disminuir las limitaciones que presenta la musicoterapia, surge el interés por estudiar las características físicas de las ondas que conforman los sonidos y sus efectos sobre los organismos vivos, a esta ciencia se la conoce como “mecanobiología”. Así, se ha visto que la aplicación de ondas simples, frecuencias concretas, y ondas complejas, como la música o el ruido blanco, alteran la fluidez de los fosfolípidos de la membrana celular y, por ende, las proteínas que contiene, lo que se ha visto que resulta en una mayor migración y proliferación celular en cultivos celulares, características presentes en las células cancerígenas. También se ha observado que incrementa la velocidad de crecimiento de las plantas y regula la expresión de ciertos genes. En este contexto, nos planteamos si las ondas complejas periódicas, o la música, sería capaz de influir sobre el desarrollo del cáncer cerebral, concretamente sobre el glioblastoma.

El glioblastoma (GB) es el tumor cerebral más común y agresivo del Sistema Nervioso Central, según la Organización Mundial de la



Salud, con una media de supervivencia de 14 meses tras el diagnóstico. Se origina en las células de glía, el segundo grupo celular que aparece en nuestro cerebro junto a las neuronas, que van a crecer de manera descontrolada emitiendo unas prolongaciones de su membrana celular, denominadas microtubos tumorales (MT), para rodear las neuronas sanas adyacentes, robarles proteínas y permitir el crecimiento del tumor.

Juntando las características biológicas del tumor y las características físicas de las ondas sonoras, planteamos la hipótesis de que las ondas de alta frecuencia serían capaces de contraer los fosfolípidos de los MT y, por tanto, disminuir la constante internalización del Receptor del Factor del Crecimiento Epidérmico (EGFR), localizado en los MT y encargado de iniciar una ruta de señalización que desemboca en el crecimiento descontrolado de la glía.

Para resolver esta hipótesis empleamos como modelo de investigación a *Drosophila melanogaster*, comúnmente conocida como la mosca de la fruta, porque tiene un ciclo de vida corto y bien definido, con gran cantidad de descendientes. Su sistema auditivo está altamente conservado con el del ser humano y contamos con las herramientas genéticas necesarias para inducirle un GB.

1) Ondas complejas periódicas con mayoría de frecuencias **graves**: el 1º movimiento de la Sonata op.27 nº2 de Beethoven;

2) Ondas complejas periódicas con mayoría de frecuencias **agudas**: el Arabesque1 de Debussy,

3) Ondas complejas aperiódicas: Ruido blanco que genera un incubador. 4) Sin exposición sonora, tanto a los individuos sanos como con GB.

Pasados estos 7 días extrajimos el cerebro a las larvas en estadio III y cuantificamos el número de células gliales tras realizar una técnica conocida como inmunohistoquímica: marcamos las células gliales con un anticuerpo denominado anti-repo, para su visualización utilizamos un segundo anticuerpo unido a un fluoróforo que emitía en rojo lejano, Alexa-m-647. Los resultados obtenidos mostraron que en los individuos expuestos a la música (ondas complejas periódicas) disminuía el crecimiento del tumor, su número de células era similar al de los individuos sanos. Sin embargo, se observó que con la exposición al ruido blanco se mantenían las capacidades proliferativas del tumor. Por último, resaltar que la exposición a la música no alteraba el número de células gliales en los individuos sanos.

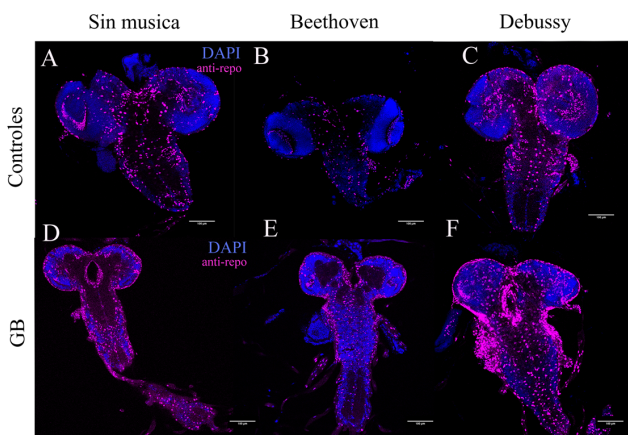


Figura 1. Fotografías más representativas de los cerebros de larva en estadio III tomadas a 20X en un Microscopio Confocal Leica Microsystems SP5. Las células gliales fueron marcadas con el anticuerpo anti-repo (rosa), secuencia promotora dirigida al núcleo de las células gliales, y núcleo de las células con DAPI (azul). (a-c) cerebro de individuos controles o sanos y (d-f) cerebro con GB; (a; d) cerebros que no fueron expuestos a la música, (b; e) cerebros que fueron expuestos a Beethoven y (c; f) cerebros expuestos a Debussy.

Tras inducir o no el GB, expusimos las moscas a 4 condiciones, durante 7 días desde que son embriones:

Células gliales Larva III (Exposición desde el embrión)

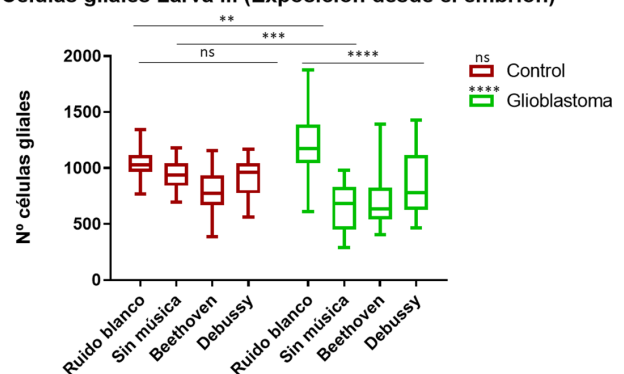


Gráfico 1. Cuantificación del número de células gliales realizada con el software IMARIS 9.2.1 en fotografías de cerebros de larva III tomadas a 20X con un Microscopio Confocal Leica Microsystems SP5 (Ver Figura 1). Después de realizar una prueba ANOVA se observó que hay un menor número de células gliales en los individuos con GB expuestos a ondas complejas periódicas, alcanzando un número de células gliales similar a la de los individuos controles, valor p: **<0,01; <0,0001.

Imágenes y gráfica realizadas por A.S. Castells-Nieto

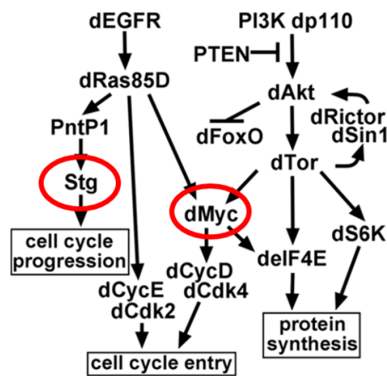


Figura 2. Principales rutas de señalización que inician la proliferación descontrolada de las células de glía en el GB. Se muestran los circuitos de la vía que impulsan la entrada, progresión del ciclo celular y traducción de proteínas. En rojo se señalan los factores de transcripción que se han estudiado en detalle: Stg y dMyc Diagrama de Read et al., 2009

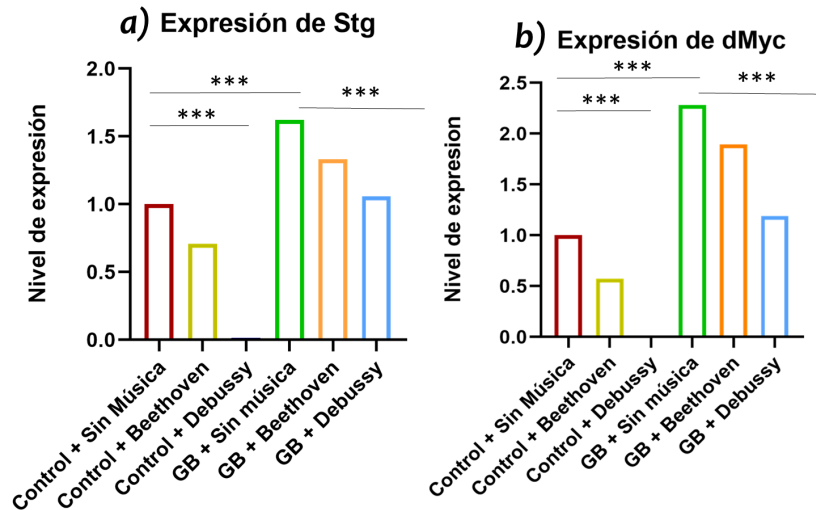


Gráfico 3. RT-qPCR del factor de transcripción (a) Stg y (b) dMyc de la vía de señalización EGFR realizadas en la parte anterior de las larvas III en las diferentes condiciones experimentales. En el caso de los individuos controles y con GB se observa una disminución en la expresión de (a) Stg y (b) dMyc cuando se exponen los individuos a ondas complejas periódicas, especialmente con Arabesque 1 de Debussy, la pieza con las frecuencias altas. N=10 larvas III. Estadística realizada ANOVA p-value=**=0'01

Gráficas realizadas por A.S. Castells-Nieto

Por otro lado, estudiamos si había disminuido la ruta de señalización iniciada por EGFR, la que va a dar lugar a la proliferación celular. Para ello miramos la expresión de los factores de transcripción que aparecen en mitad de la ruta mediante una RT-qPCR. Observamos una disminución en estos factores intermedios tras la exposición a las piezas musicales, independientemente de si tenían o no el GB. Es más, la exposición a las frecuencias altas (el Arabesque 1 de Debussy) igualaba la expresión de la ruta de señalización de EGFR de los individuos con GB a los individuos sanos sin exposición musical, por lo que la exposición a las ondas complejas periódicas disminuye señalización de la ruta de EGFR.

En conclusión, la exposición a las ondas complejas periódicas disminuye el número de células gliales proliferativas en los individuos con GB debido a la disminución de la ruta de señalización de EGFR. Parece ser que la característica que más influye en estos resultados es la periodicidad de la onda y no tanto el estilo musical elegido, el ritmo o la armonía.

A modo de reflexión, el desarrollo de la tecnología ha revolucionado aún más el impacto de la música sobre nuestra salud. Con

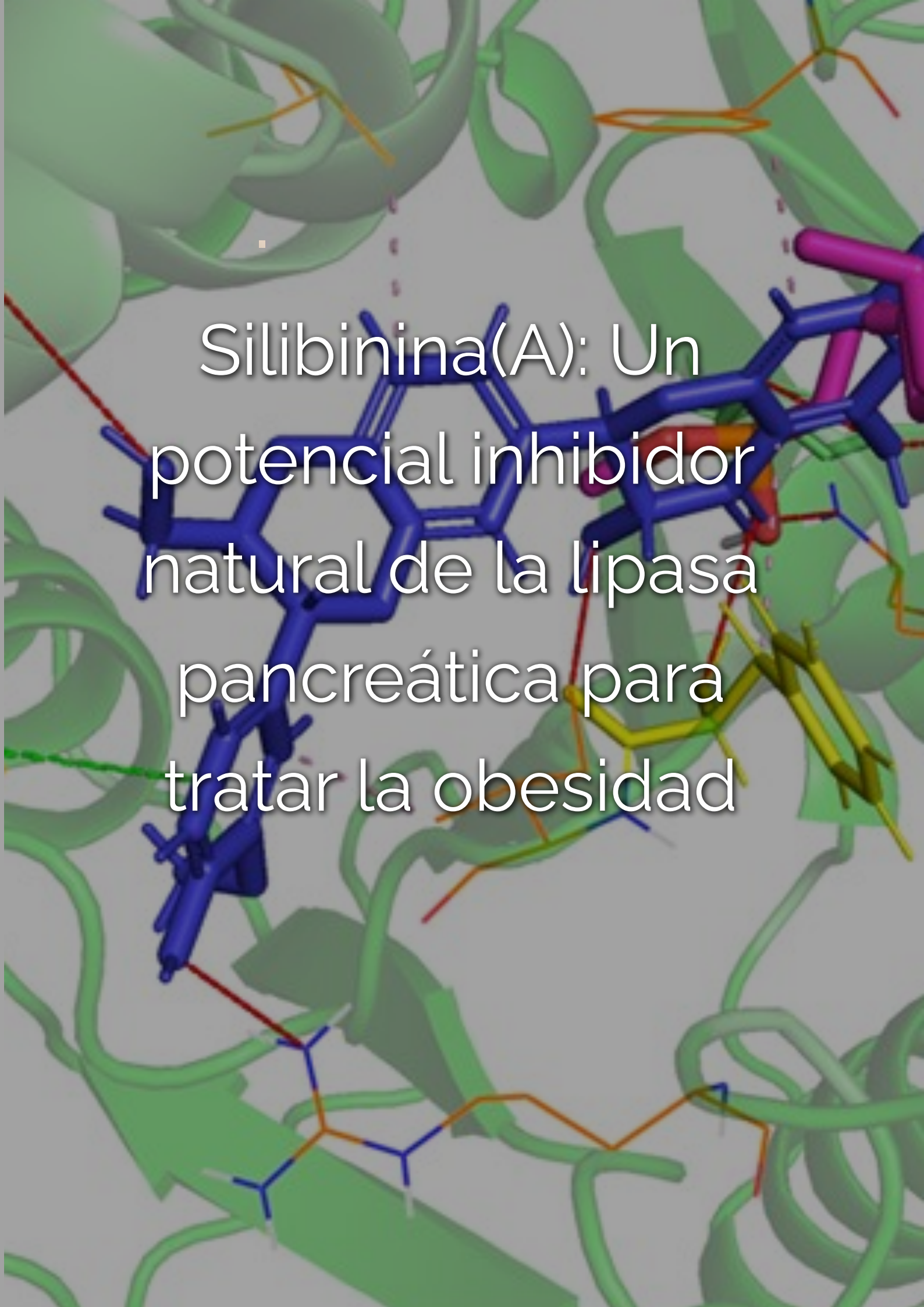
la invención de los reproductores de música portátiles y los auriculares, la música se ha convertido en una herramienta fácilmente accesible y personalizable para la relajación, la reducción del estrés y el bienestar emocional, ampliado aún más el alcance y la disponibilidad de música con fines terapéuticos. Por ende, las personas tenemos un mayor control sobre la música que nos afecta, siendo la exposición musical a la que nos vemos sometidos mucho más heterogénea que hace 50 años ¿puede esto correlacionarse con la heterogeneidad de este tumor cerebral?

Aún quedan muchas cuestiones que abordar, pero en este Trabajo de Fin de Master se muestra la importancia que tiene abordar las preguntas de forma multidisciplinar.

Anna Sofía Castells Nieto

Graduada en Biología por la Universidad Complutense de Madrid y pianista especializada en composición, por el Conservatorio Profesional de Música de Alcalá de Henares.



A 3D molecular model showing a protein structure in light green ribbon representation. A ligand molecule, Silibinin(A), is shown in a dark blue stick representation, bound to the protein. Other parts of the protein are shown in pink and yellow stick representations. The background is a light gray gradient.

Silibinina(A): Un potencial inhibidor natural de la lipasa pancreática para tratar la obesidad

« SILIBININA »

Actualmente, existen medicamentos como la semaglutida y la tirzepatida que se utilizan para tratar la obesidad y parecen ser prometedores. Sin embargo, existe un debate sobre si estos tratamientos son útiles a largo plazo debido a los efectos secundarios que pueden surgir, como el cáncer y los cambios hormonales. Por eso, los científicos están buscando alternativas naturales que puedan aportar soluciones.

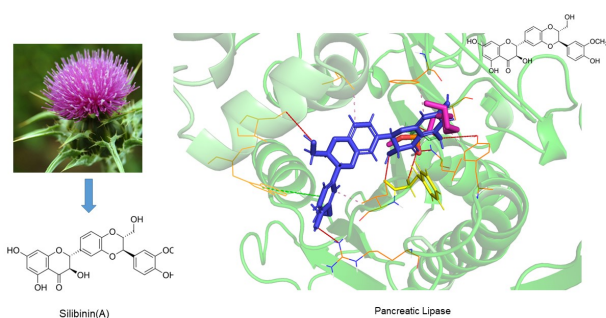
El descubrimiento de compuestos de origen natural podría ser una buena opción. Por ejemplo, se ha estudiado el uso de inhibidores de la lipasa, que son compuestos que ayudan a bloquear la absorción de grasas en el cuerpo. Para encontrar estos compuestos, se ha empleado una herramienta llamada MetaScreener, que utiliza técnicas de química computacional para analizar una gran cantidad de moléculas.

El primer paso fue seleccionar una base de datos de medicamentos adecuada para realizar este análisis. En este caso, se ha usado la versión más reciente de DrugBank, que incluye información sobre miles de medicamentos ya probados en humanos. Después, se prepararon estas moléculas para las simulaciones utilizando un software llamado AmberTools.

A continuación, se realizaron simulaciones de acoplamiento utilizando el software Autodock, que permitió evaluar cómo interactuaban las moléculas con una enzima llamada lipasa

pancreática. Para ello, se usó la estructura cristalina de esta enzima para crear un modelo de proteína y simular las interacciones. Después de realizar todas las simulaciones, se seleccionaron los 100 compuestos con mejor docking score para realizar un análisis visual adicional. En este estudio, se observó que la silibinina, un compuesto natural derivado del cardo mariano, mostró una fuerte afinidad de unión con un residuo importante en la lipasa pancreática. Este residuo es crucial para descomponer las grasas procedentes de los alimentos.

En resumen, los estudios de acoplamiento revelaron que la silibinina(A), un compuesto natural derivado del cardo mariano, muestra una actividad inhibidora prometedora contra la lipasa pancreática. Actualmente se están realizando más investigaciones para determinar su utilidad en el tratamiento de la obesidad, tanto en experimentos de laboratorio como en ensayos en humanos.




Representación 3D de los resultados del acoplamiento molecular de Silibinina con la lipasa pancreática (Protein Data Bank: 1lpb). Los enlaces de hidrógeno se muestran en rojo, las interacciones hidrofóbicas en morado y las interacciones de apilamiento pi en verde. Los residuos relevantes dentro del centro catalítico se muestran como varillas delgadas de color amarillo. Los demás residuos que interactúan con los compuestos se muestran como líneas de color naranja.

Elena Murcia García

Graduada en Nutrición Humana y Dietética por la UMU y estudiante de doctorado en la UCAM dentro los Grupos de investigación BIO-HPC y UITA.



A close-up photograph of a woven basket filled with numerous white plastic spoons. The spoons are stacked and piled together, creating a dense, repetitive pattern of white plastic against a slightly darker, textured background of the basket. The lighting is soft, highlighting the smooth, slightly reflective surface of the plastic.

Plásticos en la dieta y su impacto en la microbiota y salud humana

« PLÁSTICOS »

El bisfenol A (BPA) es uno de los compuestos sintéticos más producidos y usados en el mundo en la industria del plástico de botellas de agua, latas de comida, biberones, tapas de botellas, tuberías de agua, también abundan en objetos de uso cotidiano como electrodomésticos, equipos médicos, materiales de construcción, etc.

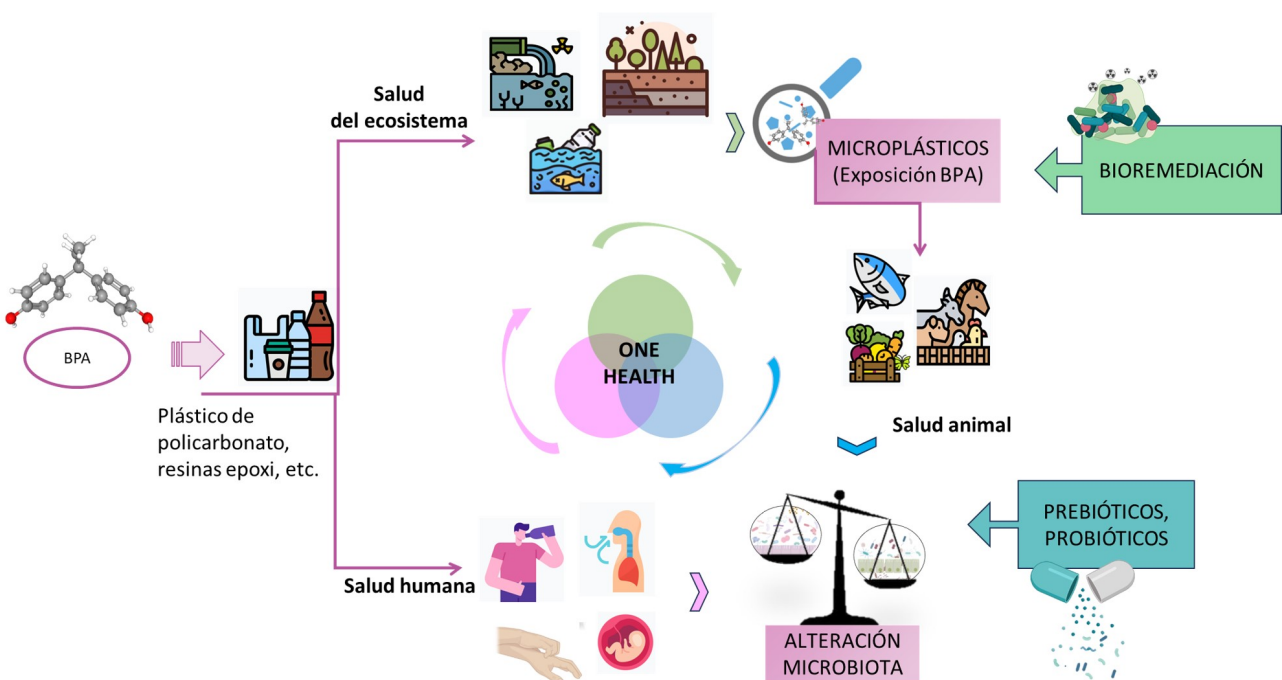
La exposición humana al xenobiótico BPA resulta a día de hoy casi inevitable. El problema principal de salud se podría dar cuando este compuesto llega directamente al organismo a través de la cadena alimentaria, por ingestión, o exposición por inhalación, absorción cutánea, e incluso por transmisión a través de la placenta al feto. Cuando eso pasa, este se considera un xenobiótico, definido como sustancias químicas extrínsecas al metabolismo normal de un organismo y que podrían causar un efecto negativo en el mismo a unas concentraciones y tiempo de exposición altos.

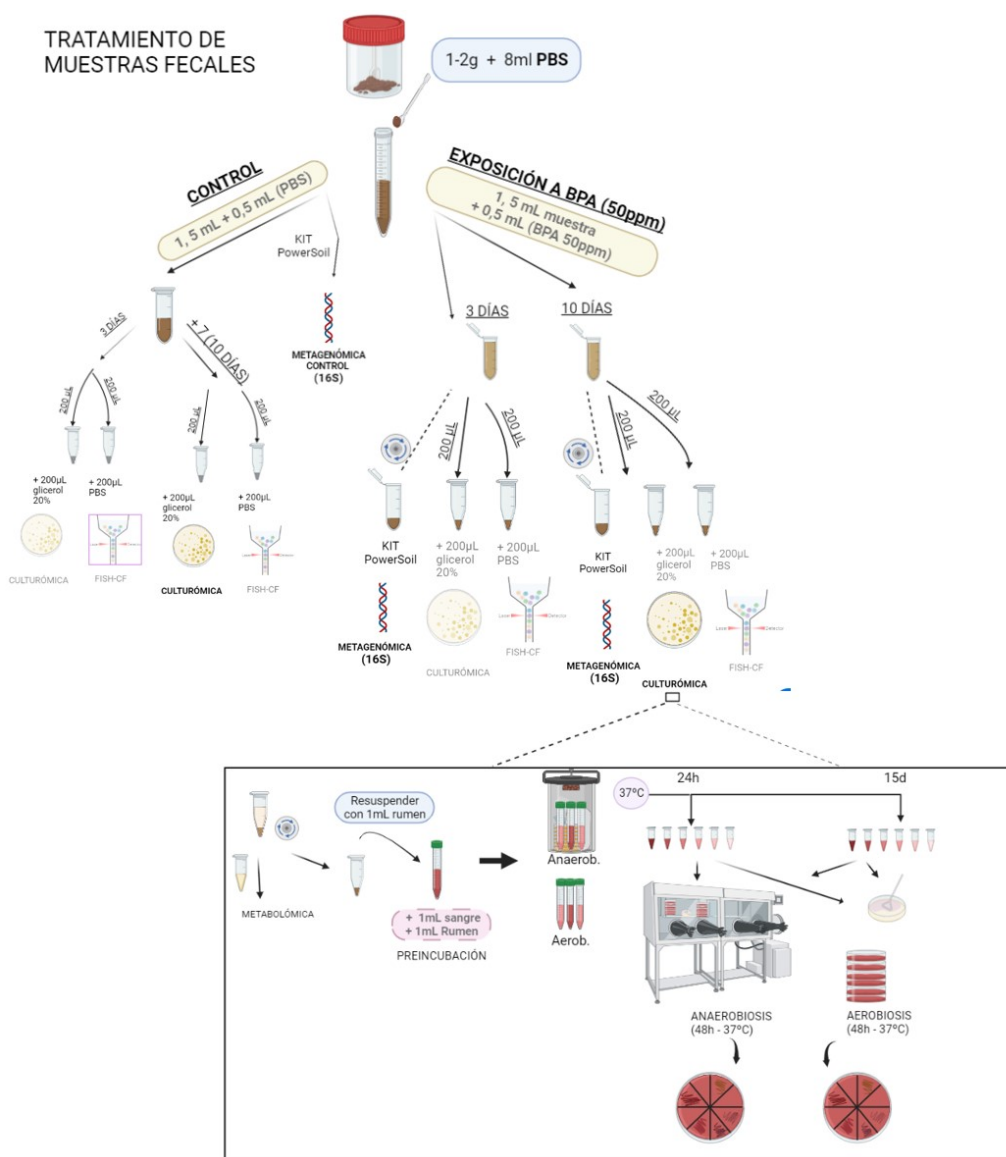
Debido a su producción generalizada, continua y ubicuidad, este se filtra continuamente al medio. La contaminación de microplásticos en el ambiente ha favorecido la difusión y exposición del BPA afectando al desarrollo de plantas y animales que habitan en él por su efecto tóxico nivel celular y tisular.

En los últimos 20 años, numerosos estudios han encontrado relación entre la exposición al

BPA con el desarrollo de múltiples enfermedades, como diabetes, obesidad, asma y desarrollo de cáncer entre otras. Incluso se ha relacionado con un mayor riesgo de infertilidad tanto masculina como femenina. Y es que, el BPA, se considera un disruptor endocrino por su similitud a la estructura molecular del estrógeno, permitiendo que pueda llegar a interactuar con los receptores de esta hormona.

Cada vez hay más evidencia de que los xenobióticos, principalmente los que llegan a través de la ingesta, tienen un impacto perjudicial en el desarrollo y composición de la microbiota intestinal. Estos pueden alterar la microbiota a través de cambios en la abundancia de los taxones microbianos y/o interviniendo en sus rutas metabólicas. Un gran desequilibrio en la microbiota ha sido definido como estado de disbiosis, el cual se relaciona con el desarrollo de diversos trastornos y enfermedades en el huésped. Estos pequeños microorganismos que viven en nuestra flora intestinal, la llamada microbiota, desempeñan un papel esencial en la digestión ya que posee enzimas y vías metabólicas capaces de degradar diferentes compuestos provenientes de la dieta. Por ejemplo, fermenta carbohidratos de la fibra produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que favorecen el mantenimiento de la integridad y fortaleza del intestino. Además de





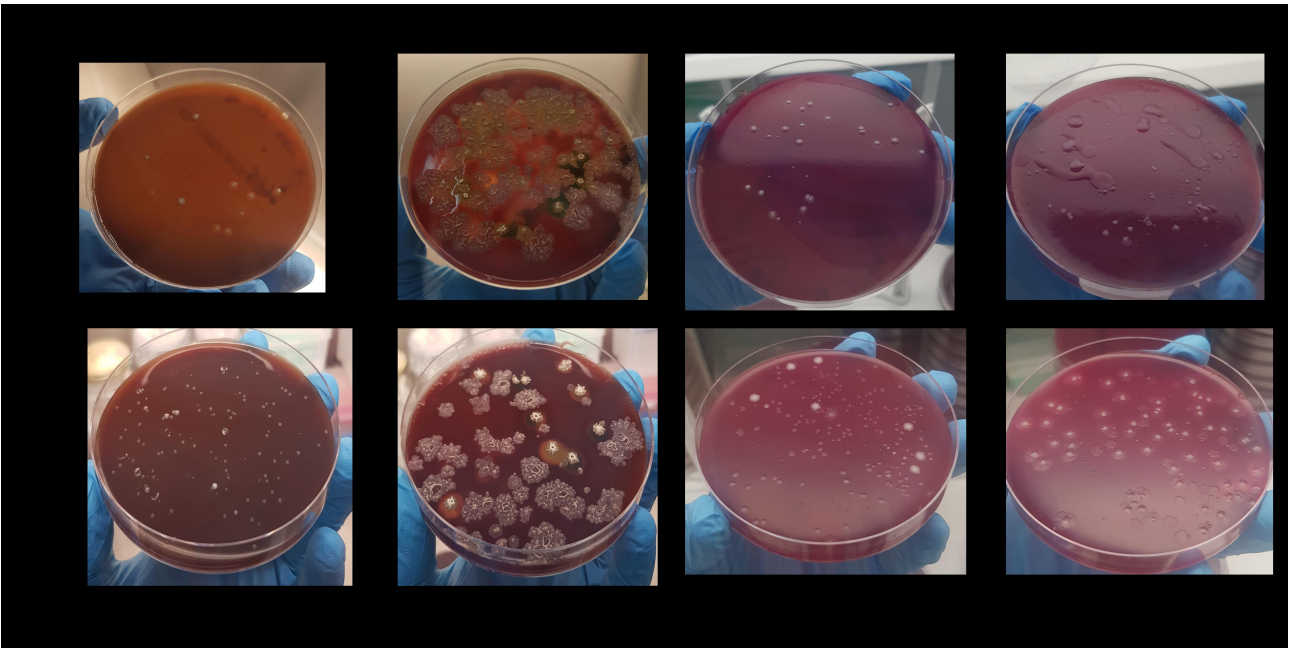
participar en la biosíntesis de vitaminas necesarias como la K y algunas del complejo B. Por otra parte, un equilibrio en la composición de la microbiota tiene función de protección contra patógenos al competir por el sitio de colonización o nicho contra ellos y producir sustancias antimicrobianas, lo que previene infecciones.

Por todo esto, es importante estudiar el estado de la microbiota y como se relaciona con la exposición a un estrés extrínsecos como es la exposición a xenobióticos procedentes de la dieta.

Por tanto, desde un enfoque “One Health” la microbiota está relacionada con el estado de salud y viceversa. Pero además es clave mantener nuestra salud, cuidar la salud del ecosistema reduciendo los efectos de la contaminación de plásticos, lo que ayudará a

favorecer el equilibrio de las especies de animales y plantas que viven en él y de las que dependemos. Para paliar esta exposición, se ofrecen alternativas biotecnológicas basadas en la biorremediación y biomédicas a través del cuidado de la microbiota y restauración de la misma con el uso de probióticos.

Para estudiar la microbiota intestinal esta se obtiene principalmente de muestras fecales, las cuales contienen una importante representación de los microorganismos que habitan en el intestino y el acceso a ella es menos invasivo que una biopsia directa del intestino. Hay varios métodos para analizar la composición y estructura microbiana, pero los más utilizados son mediante la secuenciación de su ADN o por cultivo bacteriano en condiciones de anaerobiosis. Ambas técnicas son complementarias y juntas nos ofrecen una información más representativa.

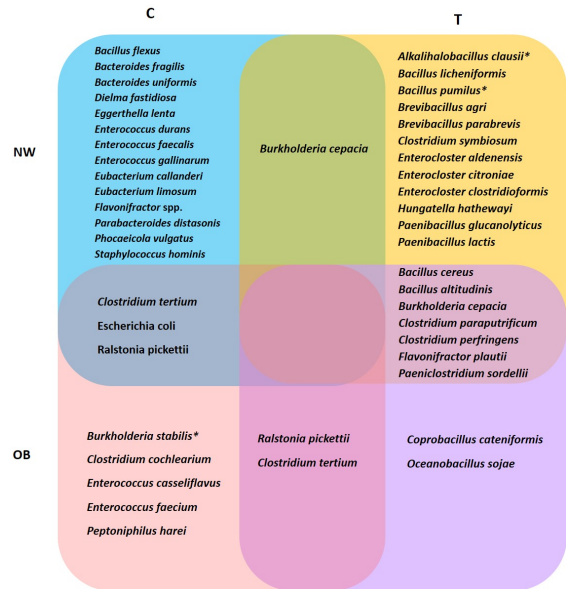


Tras un análisis por secuenciación de una región variable del ADN ribosómico (subunidad 16S), se observó que la composición habitual de la microbiota representada principalmente por los filos *Bacteroidota* y *Bacillota* se alteraba por la exposición al BPA reduciéndose los primeros y aumentando el filo *Actynomycetota*. Y que la biodiversidad se reducía significativamente, lo que es un indicador de disbiosis.

Para la búsqueda, aislamiento e identificación de especies resistentes al BPA y con posible capacidad de biodegradación del mismo, se cultivaron las muestras de heces expuestas al xenobiótico tanto en anaerobiosis en cabinas especializadas como en aerobiosis, bajo condiciones estériles para evitar la contaminación de bacterias ambientales. Además, se incubaron en medios enriquecidos previamente durante 24h y 15d para abarcar las bacterias de crecimiento lento en el cultivo.

Tras ello, gracias a la tecnología de espectrometría de masas MALDI-TOF se identificaron numerosas especies de heces de personas con normopeso y obesidad (Figura 4). Encontrando que la mayoría de especies identificadas en el tratamiento producían endosporas, lo que las hacen resistentes a la exposición a BPA o tienen potenciales genes implicados en el metabolismo de esta molécula.

Por lo que, las investigaciones en esta dirección podrían dilucidar la posibilidad de

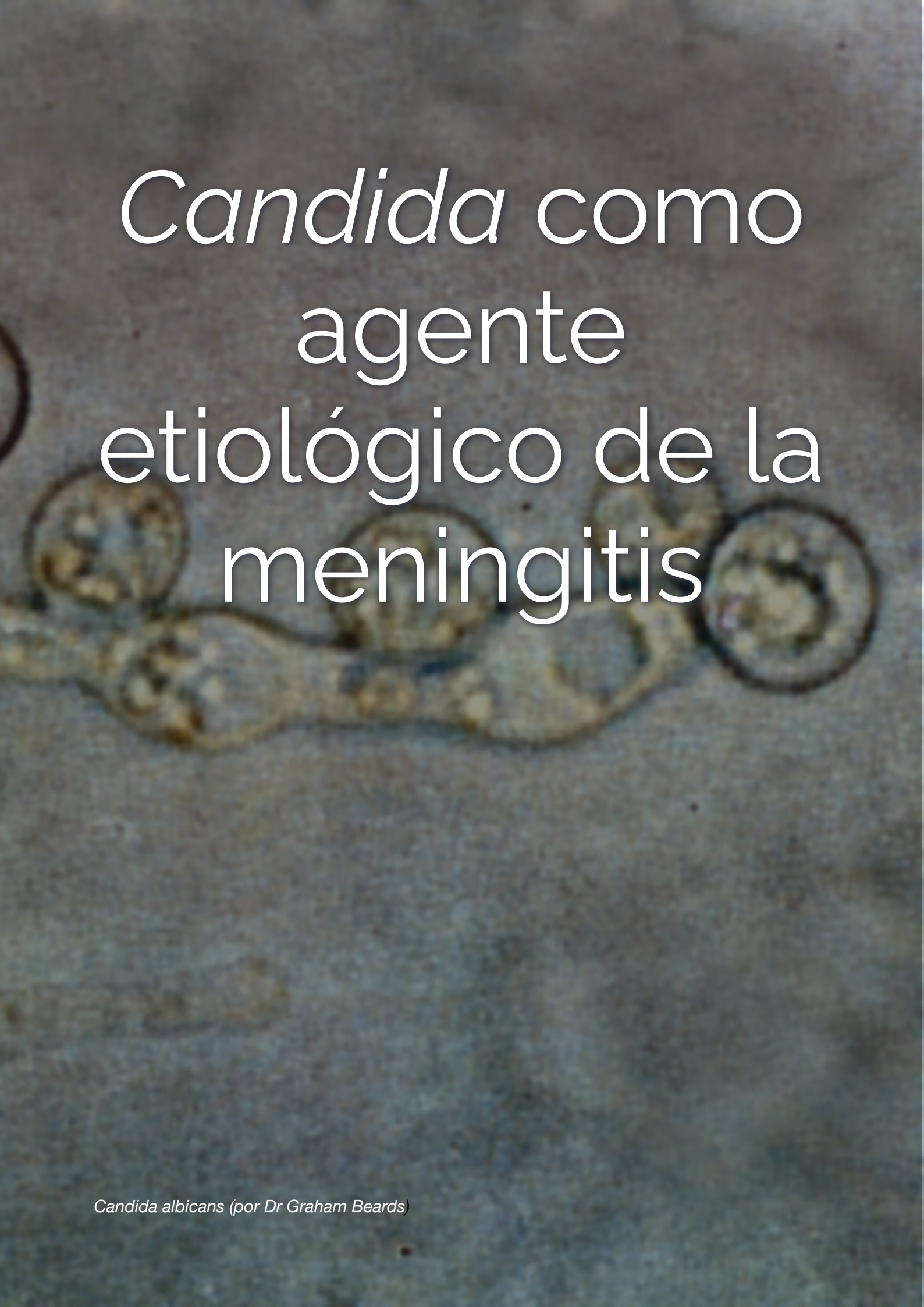


usar estas bacterias o los mecanismos de biodegradación o biotransformación en aplicaciones biotecnológicas como la biodegradación en ambientes contaminados o para determinar si presentan propiedades como probióticos con aplicaciones biomédicas para favorecer la eliminación de este compuesto del organismo.

Gracia Luque Aquilera

Bióloga con proyecciones futuras tanto a nivel industrial en el ámbito de la Biotecnología como interés en la investigación Biomédica.





Candida como
agente
etiológico de la
meningitis

1. INTRODUCCIÓN

La meningitis se caracteriza por la inflamación de alguna de las capas meníngeas (duramadre, aracnoides y piamadre) provocando alteraciones funcionales del sistema nervioso central que pueden producir daños en los nervios craneales y medulares. En función de la persistencia de los síntomas se puede clasificar en meningitis aguda (duración de un par de semanas) y crónica (duración superior a 4 semanas). También se clasifica en función del origen de la inflamación, encontrando gran variedad de factores etiológicos. De forma general la inflamación deriva de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. Estas tienen especial relevancia en pacientes inmunodeficientes, pues son más susceptibles de padecer infecciones oportunistas. También se han observado casos derivados de enfermedades autoinmunes inflamatorias (como la artritis reumatoide), neoplasma y sarcoidosis, entre otras. Dentro de las infecciones fúngicas destacan las causadas por especies de *Cryptococcus*, mientras que la infección por *Candida* es la más infrecuente en adultos, si bien es más común en neonatos, especialmente en prematuros. Cabe mencionar que las tres causas más comunes de la meningitis crónica son infecciones fúngicas, tuberculosis y neoplasma.

2. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

2.1. Sintomatología

La paciente es una mujer de 25 años residente en Nueva Inglaterra, cuyos síntomas comenzaron 6 semanas antes de ser ingresada. Inicialmente padecía fotofobia y tinnitus, además de cefalea que no se aliviaba con la toma de ibuprofeno. Una semana antes de ser ingresada, comenzó a tener náuseas y vómitos, además de pérdida total de la visión durante unos segundos.

Por otro lado, se destacan ciertos antecedentes personales con relevancia etiológica: obesidad, trastorno por consumo de opioides vía intravenosa, carencia de historial

de infecciones de transmisión sexual e inmunodeficiencias, además de no haber viajado al extranjero.

2.2. Pruebas diagnósticas

Entre las pruebas realizadas destacan las pruebas de campo visual en las que se aprecia una disminución de la visión en los campos periféricos, además de visión doble al mirar hacia el extremo izquierdo, asociada a la parálisis del sexto nervio izquierdo. También se observa papiledema (inflamación alrededor del disco óptico) en ambos ojos.

En las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética nuclear (RMN), mostradas en la **Figura 1**, se puede observar un ensanchamiento del cuarto ventrículo, además de la presencia de estructuras aberrantes en forma de tabique en el tercer ventrículo. Las anomalías en las imágenes del tronco encefálico se deben a la hidrocefalia resultante de la obstrucción del flujo de salida del líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de los ventrículos, lo que se asocia al exudado basilar inflamatorio. A esto se le conoce como meningitis basilar con hidrocefalia. También se aprecia un aumento leptomeníngeo difuso, es decir, un aumento de volumen en las capas

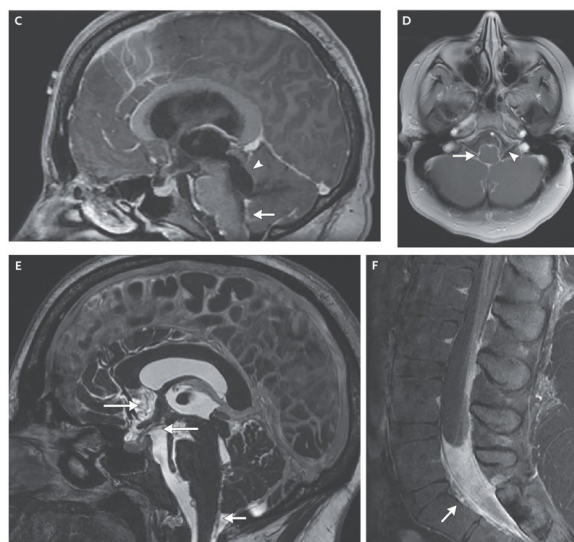


Figura 1. Imágenes obtenidas mediante RMN. **C.** Se observa hidrocefalia con obstrucción de LCR. Las flechas muestran el ensanchamiento del cuarto ventrículo. **D.** Flecha: aumento leptomeníngeo difuso en torno al tronco encefálico. Punta de flecha: alteración de los nervios. **E.** Flechas largas: múltiples tabiques en el tercer ventrículo. Flecha corta: salida cuarto ventrículo. **F.** Flecha: aumento leptomeníngeo difuso en torno a la médula espinal en el espacio L5-S2. Extraída y modificada de Marra CM, Rohatgi S, Bloom AK, Kahle KT, Haj AK. Case 25-2022: A 25-Year-Old Woman with Headache and Blurred Vision. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 18;387(7):641–50.

internas de las meninges, tanto a nivel medular como encefálico.

A nivel bioquímico, no se apreciaron alteraciones iniciales en los niveles del 1,3 β -D-glucano (estructura propia de las paredes bacterianas y fúngicas), si bien esta prueba no es suficiente para descartar una posible infección. También se hicieron dos análisis del LCR obtenido por drenaje ventricular externo revelando pleocitosis neutrofílica persistente, tal y como se aprecia en la **Tabla 1**. En el primer análisis, el número de células nucleadas se encuentra dentro de los límites establecidos como normales (entre 0 y 5) si bien aparecen eritrocitos, lo cual es inusual en dicho fluido. Sin embargo, en el segundo análisis, realizado cinco días después del ingreso de la paciente, se observan valores celulares peligrosamente altos, además de proteínas altas y glúcidos bajos. Esta variación en ambas pruebas es frecuente en pacientes con meningitis basilar con hidrocefalia, cuyo LCR ventricular aparentemente es normal mientras que el LCR de la zona lumbar sí presentaría las anomalías mencionadas.

| | Primer día | Quinto día |
|----------------------------|------------|------------|
| Nº cels nucleadas/ μ l | 2 | 1120 |
| Neutrófilos | 90% | 77% |
| Monocitos | 10% | - |
| Nº eritrocitos/ μ l | 768 | 23 |
| Proteínas | Normales | Altas |
| Glucosa | Normales | Baja |

Tabla 1. Análisis del líquido cefalorraquídeo obtenido por drenaje ventricular externo. Se reflejan los resultados de las pruebas realizadas en el primer y quinto día de ingreso.

2.3. Diagnóstico

Teniendo en cuenta los resultados de las pruebas anteriores y la duración de los síntomas se establece que la paciente presenta meningitis crónica. En cuanto al agente causante de la inflamación, considerando los antecedentes de la paciente y la falta de indicios que sugieran otros microorganismos, se determina que la infección es causada por *Candida albicans*.

Para confirmar el diagnóstico se realizó la secuenciación del genoma completo del LCR, un cultivo en placas de agar-sangre y espectrometría de masas MALDI-TOF (ionización por desorción láser asistida por matriz-tiempo de vuelo) identificando al organismo como *C. albicans*.

3. MECANISMO DE INFECCIÓN DE *Candida albicans*

Candida es una especie fúngica natural que tenemos en la cavidad oral, el sistema gastrointestinal y el tracto urinario. Sin embargo, determinadas situaciones pueden provocar la invasión de otros tejidos derivando en candidiasis.

A nivel del sistema nervioso las infecciones por *Candida* suelen manifestarse clínicamente como meningoencefalitis. Esta se produce como consecuencia de una infección sistémica invasiva debida a la diseminación de una infección local o a la inoculación directa de la sangre o SNC. La patogenicidad de *C. albicans* reside en su plasticidad metabólica, de modo que puede sobrevivir en el interior de macrófagos y neutrófilos al usar sus recursos celulares como sustratos. A nivel del SNC, *C. albicans* es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica por endocitosis inducida gracias a la expresión de invasinas (AlsIII y Ssa1), las cuales se unen a receptores de la superficie endotelial vascular (Gp96), tal y como se aprecia en la **Figura 2**. Posteriormente, este hongo libera hidrolasas que facilitan la adquisición de nutrientes y la invasión del tejido nervioso y el LCR. Esto provoca la respuesta del sistema inmune, mediada en primer lugar por los neutrófilos y la microglía que sintetizan una serie de moléculas proinflamatorias. La inflamación ocasionada lleva a la acumulación de LCR (hidrocefalia) alterando estructuralmente el tronco encefálico, además de aumentar la presión intracraneal.

Este es el origen de la sintomatología observada en el caso anterior, pues el tronco

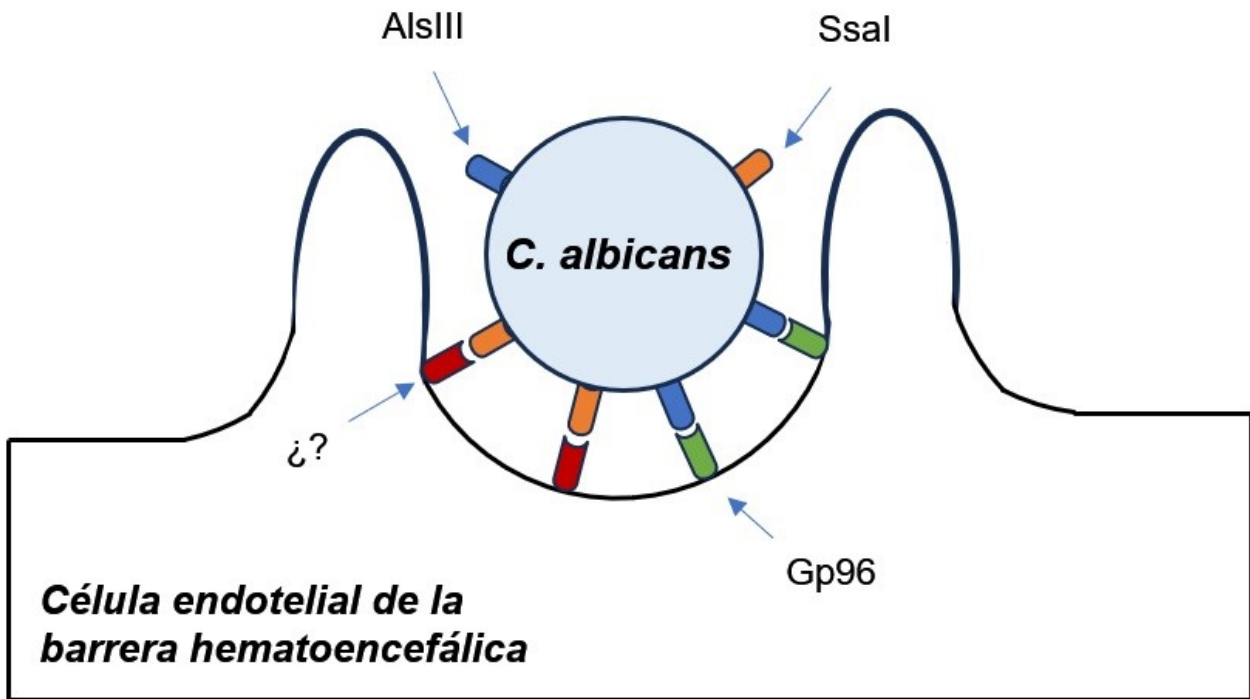


Figura 2. Mecanismo de endocitosis inducida mediado por la invasinas expresadas en la superficie de *C. albicans*

encefálico controla varios procesos fisiológicos que incluyen la digestión y los reflejos auditivos y oculares. Además, la presión intracraneal genera papiledema y cefalea.

Por otro lado, comentar la importancia de la realización de varias pruebas diagnósticas pues hay que considerar los errores del propio instrumento.

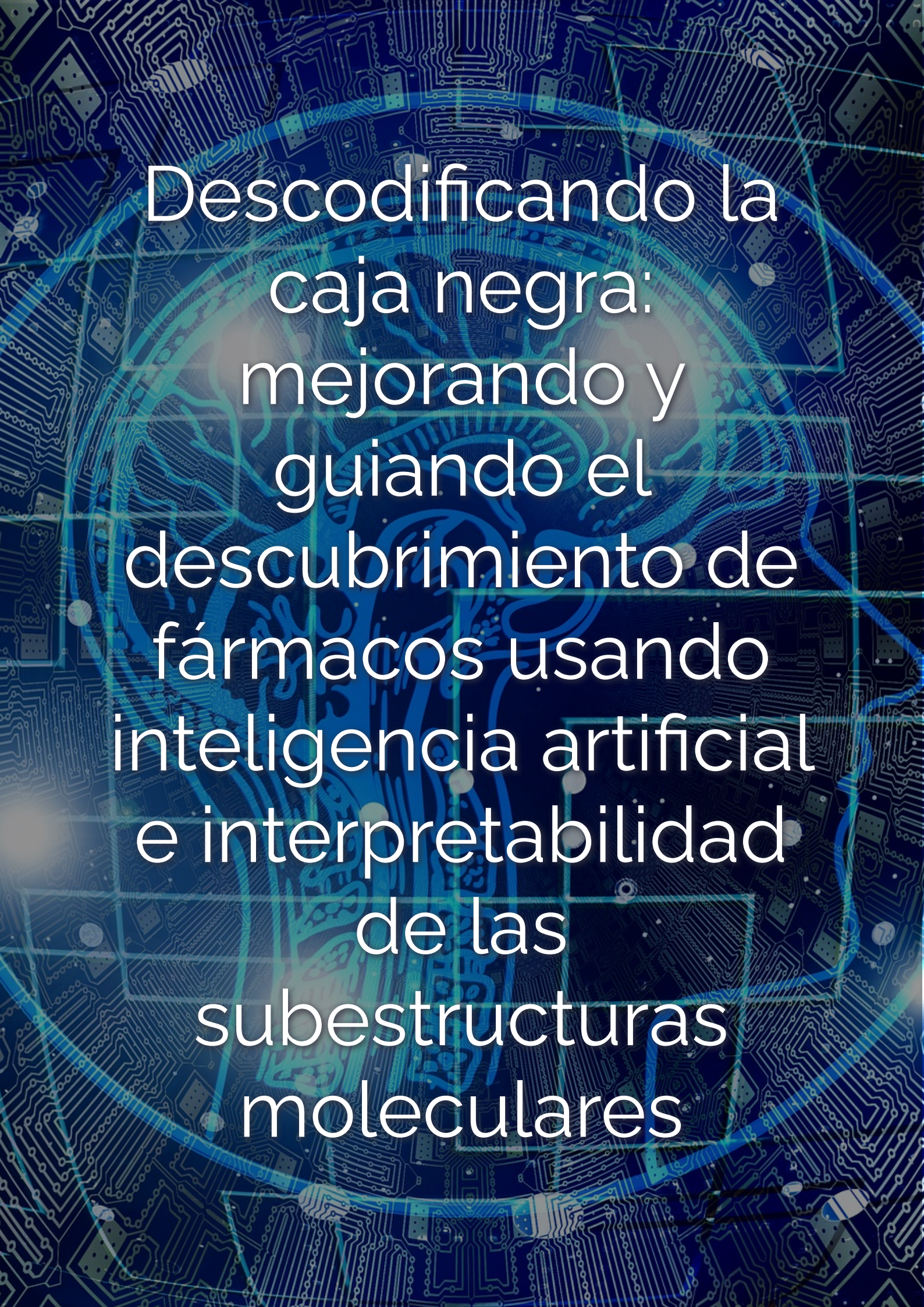
4. CONCLUSIONES

Considerando la gran variedad de factores etiológicos, el tratamiento suele ser complejo pues, aunque esté dirigido a contrarrestar la infección o reducir la inflamación, este no siempre logra revertir las alteraciones producidas. Esto se observó al tratar a la paciente del caso clínico expuesto, ya que se tuvo que probar con varios terapias diferentes para poder reestablecer la normalidad en los parámetros medidos en el LCR y en las imágenes de RMN. Por tanto, se aprecia la necesidad de mayor investigación en los mecanismos que conllevan la alteración de las meninges y la acumulación del LCR a nivel encefálico. De esta forma se podrán emplear tratamientos más personalizados y adaptados a cada paciente.

Sánchez Morcillo Isabel

Estudiante de Tercer Curso del Grado en Bioquímica en la Universidad de Granada.





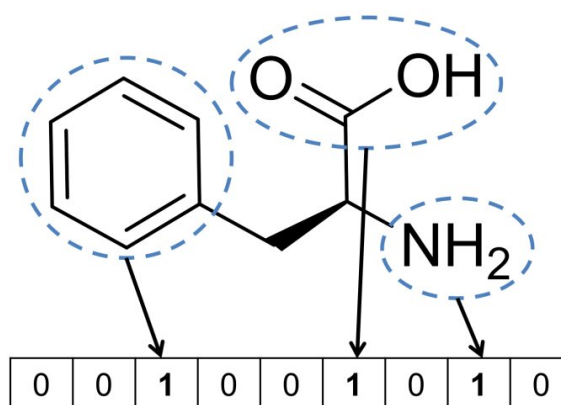
Descodificando la
caja negra:
mejorando y
guiando el
descubrimiento de
fármacos usando
inteligencia artificial
e interpretabilidad
de las
subestructuras
moleculares

Crear medicamentos nuevos es un camino difícil y, no voy a mentirles, también muy caro. Además, la mayoría de las veces, no se obtienen los resultados esperados. Pero no todas son malas noticias; han surgido técnicas de cribado virtual capaces de mejorar la eficiencia y reducir el costo de este largo y difícil proceso. Sin embargo, todavía estamos aprendiendo a usarlas de la mejor manera para aumentar su precisión y eficiencia.

Existen diferentes tipos de estas técnicas de cribado virtual. Algunas se basan en la estructura de las proteínas. Un ejemplo de estas es el acoplamiento molecular, donde un programa por ordenador intenta predecir la posición de unión óptima y también calcula una puntuación de acoplamiento para que los diferentes compuestos acoplados puedan clasificarse entre sí. Otro tipo de cribado virtual es el basado en ligandos, donde el objetivo es encontrar compuestos con propiedades químicas similares a las de un ligando objetivo. Ejemplos de esto son la detección farmacofórica y la búsqueda de similitud de huellas dactilares. El último método principal de cribado virtual se basa en algo de lo que todos hemos oído hablar alguna vez: la inteligencia artificial. Las técnicas basadas en estructuras y ligandos ya llevan tiempo en el ruedo y se han aplicado en muchos contextos. Sin embargo, el cribado utilizando la Inteligencia Artificial es el "recién llegado" y ha experimentado un gran aumento en popularidad y eficacia en los últimos años. El principio básico es bastante sencillo: utilizamos una gran cantidad de datos de laboratorio (por ejemplo, datos de actividad IC50) y los empleamos para entrenar modelos de aprendizaje automático. Una vez entrenados los modelos, podemos utilizarlos para examinar bibliotecas virtuales y comprobar qué compuestos se prevé que sean activos. Lamentablemente, las cosas no suelen ser tan sencillas, y normalmente hay muchos más pasos y complejidad en juego.

Por ejemplo, ¿cómo podemos representar una molécula y sus características de forma que un ordenador pueda entenderla y trabajar con ella? Una forma de hacerlo es convirtiéndolas en lo que llamamos huellas dactilares o descriptores moleculares. Pensad en las huellas dactilares moleculares como el DNI de la estructura de una molécula. Existen muchos

métodos diferentes para codificar la estructura de una molécula en una huella dactilar. Un ejemplo son las huellas dactilares de subestructura, como las claves MACCS o la huella dactilar Pubchem. En la imagen 1 puedes ver un ejemplo de cómo se componen estas huellas dactilares.



Ejemplo de una huella dactilar de subestructura. Hay características predefinidas que representan diferentes subestructuras. Si una determinada subestructura está presente, el valor de esa característica se establece en 1; de lo contrario, permanece en 0. (Figura tomada de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12345-5>)

Otro tipo son las huellas hash, como las huellas de conectividad extendida (ECFP). Existen muchas más huellas dactilares, pero todas tienen como objetivo representar la estructura de una molécula y sus características. Esto permite compararlas entre sí (búsqueda de similitudes), pero también las hace utilizables para entrenar modelos de aprendizaje automático.

Hoy en día existen muchas arquitecturas diferentes de aprendizaje automático, desde las más sencillas, como los modelos de regresión lineal y los árboles de decisión, hasta modelos más avanzados, como las redes neuronales artificiales. Muchos de estos modelos avanzados pueden dar lugar a predicciones muy precisas. Pero aquí viene el problema: a menudo se consideran una "caja negra". Esto significa que, aunque hagan bien su trabajo, normalmente no sabemos muy bien por qué el modelo toma determinadas decisiones.

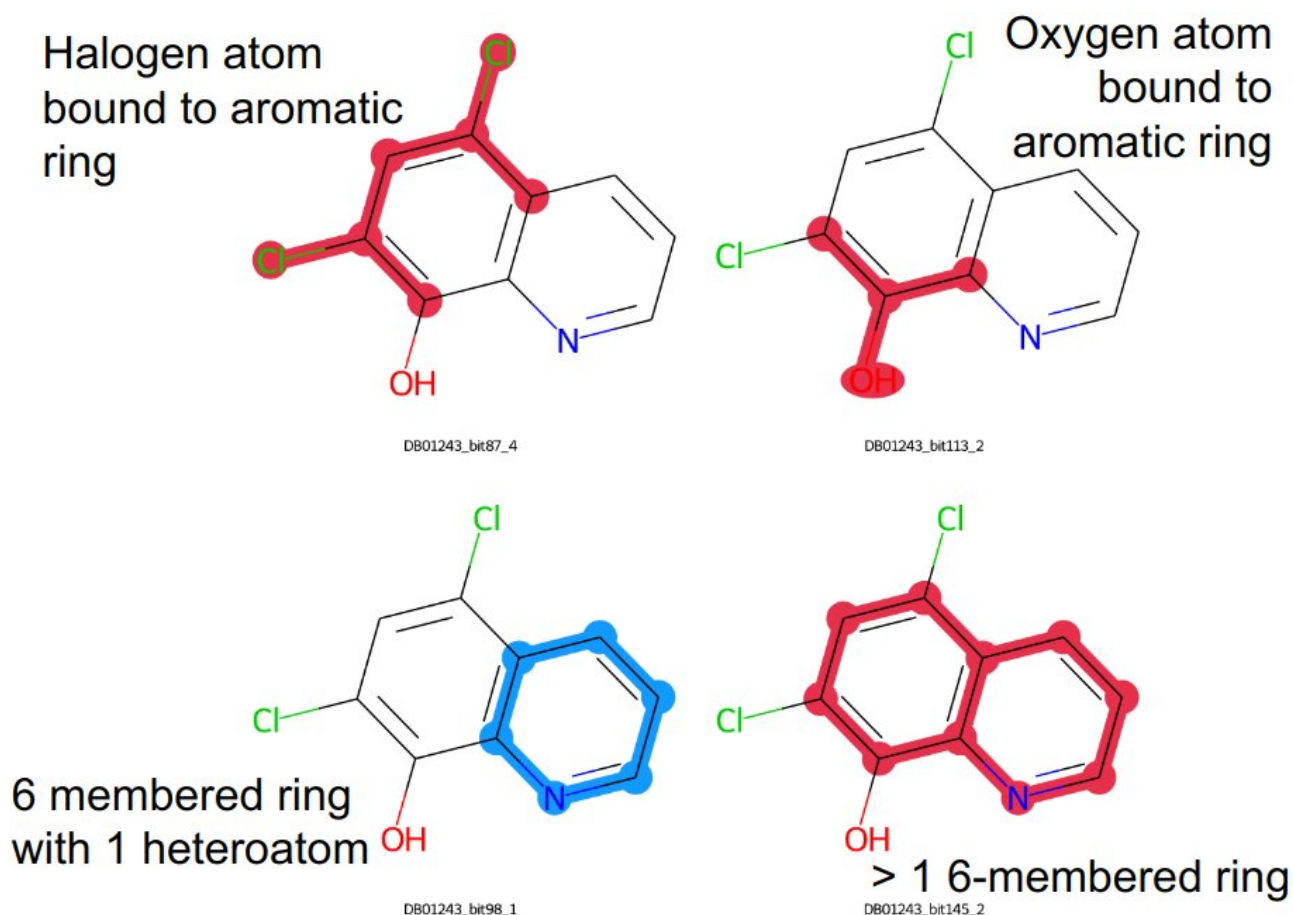
La buena noticia es que se han desarrollado recientemente nuevos métodos capaces de

abrir esta "caja negra". Existen técnicas de interpretación como Shapley y LIME que pueden mostrar el impacto que tienen determinadas entradas. Cuando las huellas moleculares utilizadas para entrenar el modelo están basadas en subestructuras, como las claves MACCS o las huellas de subestructuras Pubchem, estas técnicas de interpretación pueden enseñarnos directamente el efecto que la presencia o ausencia de determinadas subestructuras en las moléculas puede tener sobre su actividad predicha. Este conocimiento es muy poderoso, porque puede ayudarnos a guiar el desarrollo de compuestos hacia inhibidores más potentes.

Para facilitar y agilizar todo este proceso, nuestro grupo de investigación ha desarrollado Sibila, una herramienta de línea de comandos que permite entrenar distintos modelos de aprendizaje automático y aplicar sobre ellos

diferentes técnicas de interpretación de manera automática. Para aumentar la fiabilidad de las técnicas de interpretación, se entrenan diferentes modelos de aprendizaje automático sobre los datos. Una vez entrenados estos modelos, aplicamos técnicas de interpretación como LIME y Shapley. ¿Y cómo sabemos cuáles características de entrada son las más importantes? Mediante el análisis de los resultados de interpretación de todos los modelos. Una vez identificadas las características más relevantes mediante este método de consenso, los resultados pueden visualizarse fácilmente con un script que he escrito. Esto puede ayudarnos a ver con más claridad las subestructuras y cómo pueden influir en la bioactividad del compuesto.

En la imagen 2 se muestra un ejemplo. Como se puede ver, tenemos una estructura química, y sobre ella se han visualizado 4 características



Un ejemplo de subestructuras relevantes visualizadas junto con su efecto. Cuando la subestructura está resaltada en rojo, tiene un efecto positivo en la actividad prevista, mientras que el color azul significa lo contrario. Utilizando esta información, se puede intentar incluir más subestructuras buenas, al tiempo que se intenta eliminar las que tienen un efecto negativo. En este caso, el anillo con un heteroátomo tiene un efecto negativo, por lo que podría mejorarse cambiando el nitrógeno por un carbono o añadiendo otros heteroátomos para que no haya solamente un heteroátomo.

« IA »

de la huella MACCS. Si la subestructura está resaltada en rojo, significa que tiene un efecto positivo en la actividad, mientras que si la subestructura está resaltada en azul, tiene un impacto negativo en la actividad. En este caso, la molécula tiene 3 subestructuras que tienen un impacto positivo en la actividad, pero una de ellas tiene un impacto negativo. En este caso, esto se debe a que la molécula tiene un anillo con 1 heteroátomo. Esto sugiere que si otros átomos de este anillo también fueran heteroátomos, o si el nitrógeno fuera reemplazado por un átomo de carbono convencional, la actividad de este compuesto podría potencialmente mejorar. De este modo, podemos utilizar estas interpretaciones para guiar el diseño de nuevos compuestos con el fin de mejorar la actividad.

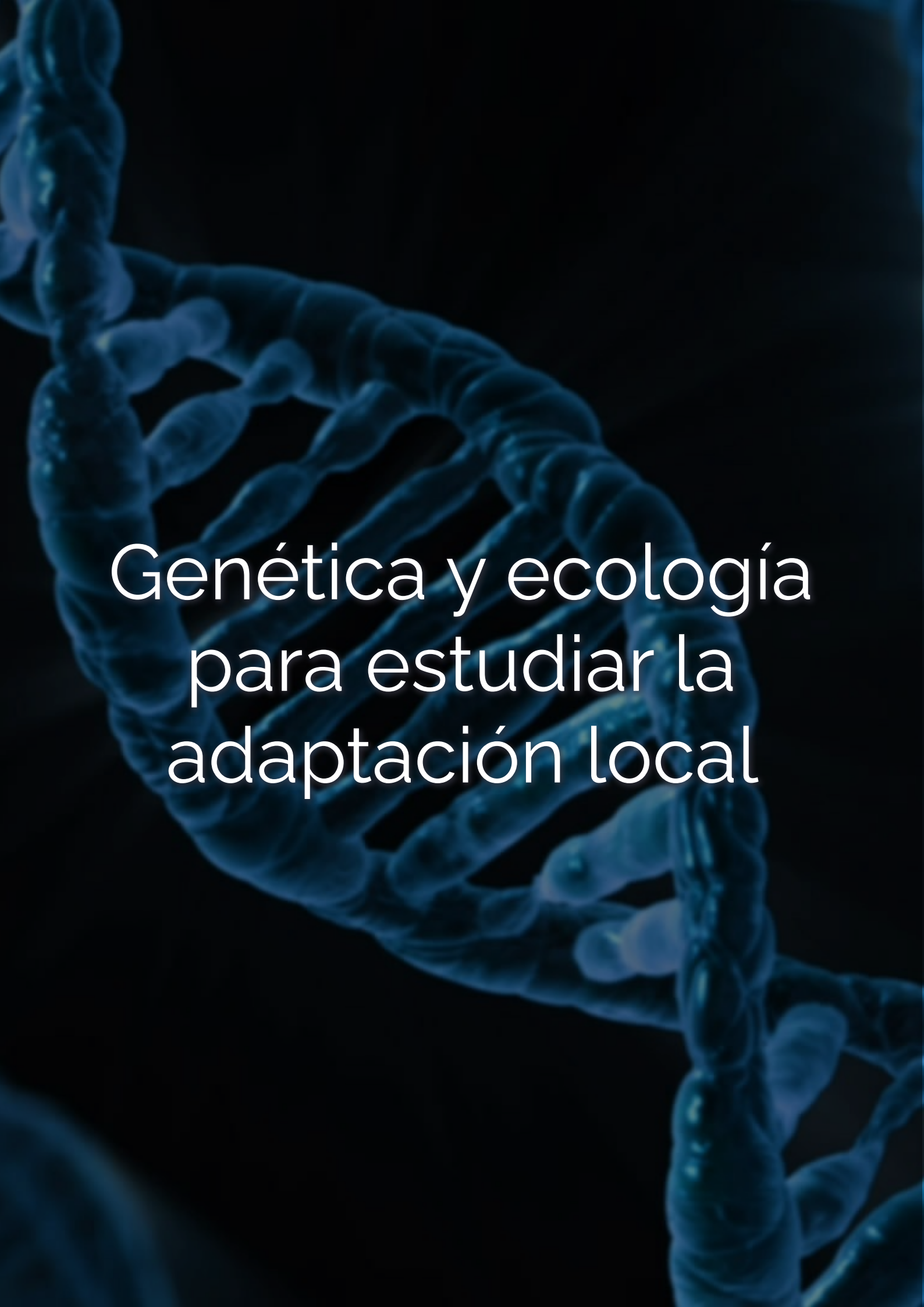
Como puede verse, el futuro del descubrimiento de fármacos mediante el cribado virtual basado en el aprendizaje automático es prometedor. Mediante el uso de técnicas de huella molecular e interpretación, podemos entender y visualizar cómo determinadas subestructuras pueden influir en la actividad inhibitoria del compuesto. Esto puede ayudarnos a desarrollar inhibidores más potentes y específicos. Además, con diversas técnicas de interpretación y aprendizaje automático, podemos confiar más en nuestros hallazgos. Con el desarrollo de herramientas como Sibila, ahora cualquier persona puede entrenar e interpretar estos modelos. En nuestros proyectos anteriores, hemos demostrado que estas herramientas pueden ayudarnos a descubrir nuevas clases de compuestos en diferentes contextos de descubrimiento de fármacos. De esta forma, esperamos que estos avances sirvan de inspiración a otros investigadores de las ciencias químicas para descubrir nuevas químicas y desarrollar fármacos más potentes.

Jochem Nelen

Estudiante de doctorado en el grupo de investigación BIO-HPC de la UCAM. Su investigación se centra en el descubrimiento de fármacos in silico.



Escanea el código QR y lee ciencia desde tu dispositivo preferido.



Genética y ecología
para estudiar la
adaptación local

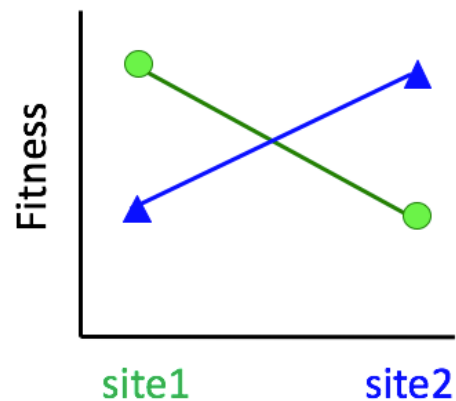
« ADAPTACIÓN LOCAL »

La heterogeneidad caracteriza el mundo que nos rodea: cada lugar, cada rincón del planeta posee unas características ecológicas únicas. No todos los lagos son iguales, ni tampoco todos los bosques ni todos los ríos. Esta heterogeneidad o variabilidad entre hábitats, de hecho, es la responsable de que exista la enorme biodiversidad que tenemos en nuestro planeta: cada hábitat, debido a sus propiedades abióticas y bióticas, ejerce unas presiones selectivas determinadas para las poblaciones y la selección natural actúa en consecuencia. Si todo fuera homogéneo, la selección natural siempre favorecería el mismo fenotipo que maximizara el éxito reproductor. Una misma especie, por ejemplo, puede habitar dos pinares y mostrar un éxito reproductor distinto por muy parecidos que sean ambos pinares. Estas diferencias en el éxito reproductor aparecerán como consecuencia de las diferencias ambientales entre pinares: humedad relativa, temperatura, cobertura arbórea, dosel arbóreo, antigüedad de los árboles o disponibilidad de alimento, entre otros.

Cuando nos encontramos ante esta situación (imagina, por ejemplo, un parcheado de distintos tipos de bosque separados por estepas o campos de cultivo), pueden aparecer varios escenarios evolutivos. Por un lado, las poblaciones que habitan los distintos hábitats pueden ser iguales genéticamente pero exhibir rasgos fenotípicos distintos para maximizar su éxito reproductor, en un mecanismo conocido como plasticidad fenotípica. Por otro lado, ciertas poblaciones pueden exhibir un éxito reproductor considerablemente bajo debido a un proceso de fuente-sumidero, donde algunas poblaciones *exportan* alelos maladaptados a otras poblaciones. Por último, las poblaciones pueden estar localmente adaptadas a cada hábitat, es decir, la selección favorece genotipos distintos que dan lugar a fenotipos distintos según el hábitat. Se dice que una población está localmente adaptada a un hábitat cuando su éxito reproductor es mayor que el de las poblaciones foráneas o externas a dicho hábitat. Es decir, el éxito reproductor está optimizado según el hábitat. En un escenario de adaptación local, la selección natural debería favorecer aquellos genotipos (y, por ende, fenotipos) que sobrevivan y se reproduzcan en su hábitat natal, haciendo que la genética de estos individuos locales sea cada vez más diferente respecto a individuos de otras

poblaciones. No solo la genética, sino también ciertos rasgos fenotípicos serán cada vez más diferentes entre las poblaciones, aunque lo serán solo aquellos que están bajo la mirada de la selección natural y que confieran ventajas reproductivas en el susodicho hábitat. Aunque la adaptación local parezca *a priori* un proceso enrevesado, es relativamente común en la naturaleza. Además, conocer los procesos de adaptación (y maladaptación) local es fundamental para comprender cómo las especies se enfrentarán al cambio climático o a la contaminación, por ejemplo.

Existen diferentes metodologías para estudiar la adaptación local, siendo la más usada los experimentos de *trasplantes recíprocos*. En estos experimentos, algunos individuos de una población de un hábitat son trasplantados en otra población de otro hábitat, y viceversa. Hecho el intercambio, se mide el éxito reproductor de los individuos en su hábitat natal y en el foráneo. Si las dos poblaciones están localmente adaptadas a su hábitat, el éxito reproductor de los individuos locales será superior al de los foráneos (ver figura 1). Sin embargo, esta metodología tiene algunas limitaciones: es útil para organismos sésiles



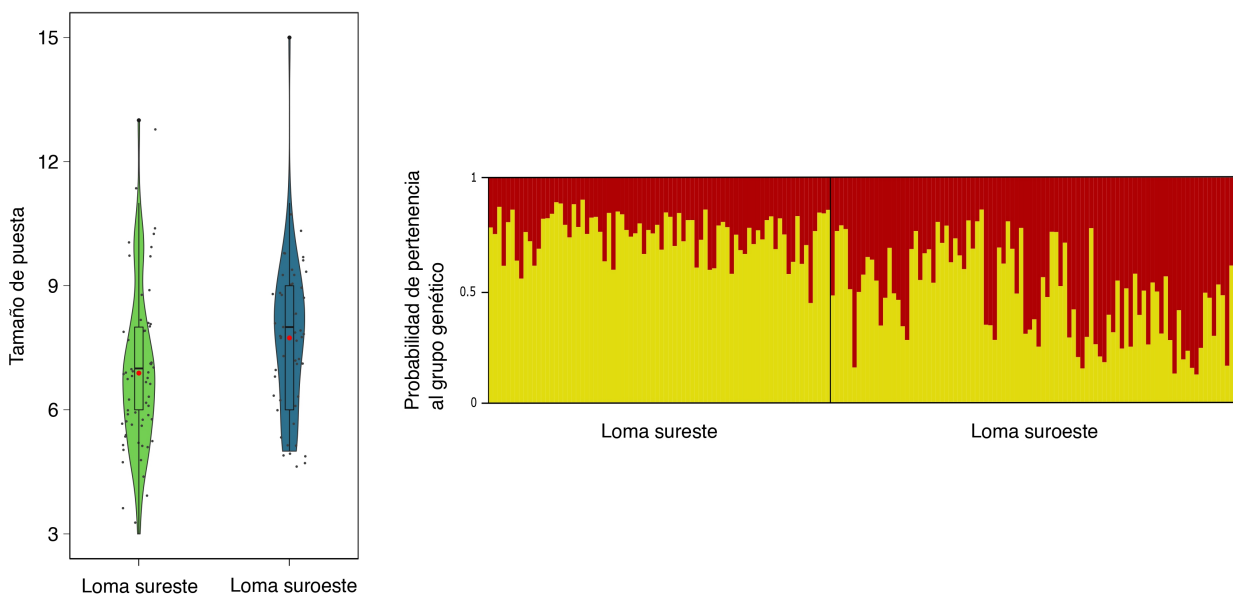
Representación hipotética de los resultados de un experimento de adaptación local. Los individuos del sitio 1 y sitio 2 son trasplantados a ambos lugares para posteriormente medir su éxito reproductor (o *fitness*). Se puede observar que en ambos sitios los individuos locales presentan mayor *fitness* que los foráneos, indicando la existencia de adaptación local en ambas poblaciones. Imagen de Wikimedia Commons, licencia CC BY-SA 4.0.

como plantas, pero difícil de implantar en animales como las aves.

Otras aproximaciones para estudiar la adaptación local usan la genética o genómica y la variabilidad fenotípica entre poblaciones. Esta aproximación es la que usamos en nuestro grupo de investigación para examinar la adaptación local de un animal extremadamente móvil, el herrerillo común (*Cyanistes caeruleus*). El herrerillo es un paseriforme de pequeño tamaño ampliamente distribuido por Europa; en la Península Ibérica se le puede observar fácilmente en distintos tipos de bosque, dehesas e incluso ciudades. Nuestro sistema de estudio se ubica en el Parque Nacional de Sierra Nevada Nevada, en un continuo de bosques localizado a lo largo de dos lomas montañosas enfrentadas. Este sistema actúa a modo de cañón evolutivo¹, como un laboratorio natural donde poder estudiar procesos evolutivos debido a la gran heterogeneidad de hábitats en muy poco espacio. De hecho, ambas lomas difieren en su composición arbórea, radiación solar recibida, temperatura media, humedad relativa o tipo de vegetación. Ante esta situación, la pregunta que nos hacemos es: ¿puede la selección natural favorecer la

adaptación local en tan pequeño espacio y en una especie animal tan móvil?

Tras muestrear los herrerillos durante varios años (tomando medidas reproductoras, morfométricas, ADN, etc.), encontramos que el tamaño de puesta, definido como el número de huevos que pone una hembra en una sola puesta, difería entre las dos lomas: las hembras de una loma, la que se orienta al sureste, ponen en promedio dos huevos menos que las hembras de la loma opuesta, de orientación suroeste. ¿Pero estas diferencias se debían a procesos de plasticidad fenotípica o adaptación local? Para averiguarlo examinamos el ADN de los herrerillos. Tras analizar la variabilidad genética entre ambas lomas usando marcadores genéticos neutros, observamos que había una estructura genética bastante clara en todo el sistema de estudio. La frecuencia de aparición de distintos alelos (o variantes genéticas) era distinta en cada loma. En otras palabras: los herrerillos de una loma son genéticamente distintos a los de la loma opuesta. Y esto solo puede significar que el flujo genético entre ambas lomas es bastante reducido, es decir, los herrerillos de cada loma se reproducen entre sí. Son pocos los que se atreven a cruzar el valle (o bordearlo) para



Izquierda: variación en el tamaño de puesta de los herrerillos entre las dos lomas montañosas del sistema de estudio. El gráfico representa violin plots, donde se muestran la media, mediana y dispersión de los datos. **Derecha:** representación gráfica del análisis genético a partir de los marcadores neutros, que desveló la presencia de dos clústeres o grupos genéticos (amarillo y rojo) correspondientes a las dos lomas. Elaboración propia.

« ADAPTACIÓN LOCAL »

buscar pareja en el *pueblo* de al lado. Por otro lado, llevamos a cabo un análisis de divergencia fenotípica para el tamaño de puesta. Este análisis matemático se basa en la proporción de variabilidad entre poblaciones de un rasgo fenotípico dado (tamaño de puesta en nuestro caso) respecto a la variabilidad genética entre poblaciones (previamente calculada con los marcadores genéticos). El análisis indicó la existencia de una posible adaptación local: la selección natural está favoreciendo distintos tamaños de puesta en cada loma, probablemente porque las presiones selectivas son diferentes en cada localización.

En conjunto, los resultados muestran que la selección natural puede operar a escalas espaciales y temporales muy pequeñas. En nuestro sistema de estudio, los herrerillos ajustan su tamaño de puesta –el cual determina el número de descendientes que deja una pareja– a cada tipo de bosque a lo largo de dos lomas montañosas. Este tamaño de puesta diferente entre lomas parece haberse producido por un proceso de selección natural divergente: distintos tamaños de puesta se están seleccionando en función de las presiones selectivas de cada loma. Los análisis genéticos así lo corroboran: los herrerillos de una loma son distintos a los de la loma opuesta. Además, el flujo genético entre ambas poblaciones genéticas es reducido. De momento desconocemos el agente de selección, el factor o factores causantes de dicho proceso, pero futuros estudios nos ayudarán a descifrar la evolución de los herrerillos de Sierra Nevada.


Notas:

¹ Los cañones evolutivos fueron descritos por el biólogo israelí Eviatar Nevo. En estos sistemas, dos lomas enfrentadas y separadas por una corta distancia exhiben marcados contrastes microclimáticos que hacen que las presiones selectivas sean diferentes entre las lomas. Estas diferencias en factores bióticos y abióticos, junto a su peculiar topografía, hacen de los cañones evolutivos sistemas de estudio ideales para observar procesos evolutivos en escalas temporales y espaciales muy pequeñas.

Jorge Garrido Bautista

Investigador predoctoral en el grupo de investigación Evolutionary Ecology of Mediterranean Fauna de la Universidad de Granada. Creador del proyecto de divulgación científica El Pulgar del Panda. Socio y colaborador en Hablando de Ciencia y Mustela CEM.





REVISIÓN DEL
SISTEMA INMUNE Y
SUS COMPROMISOS
ECOLÓGICOS EN
ANFIBIOS

« ANFIBIOS »

El sistema inmune es de gran importancia para la supervivencia de los organismos y, por ello, ha influido de manera crucial en el transcurso de la evolución. Tanto el sistema inmune, como el resto de procesos que ocurren en el organismo, requieren de gran cantidad de energía y nutrientes para su funcionamiento. Esto lleva a que las funciones que ocurren simultáneamente dentro de un organismo compitan entre sí por los recursos limitados de los que disponen. Los conocidos como “trade-offs” (compensaciones o compromisos) se encargan de determinar qué proceso, en función de su importancia para el fitness del individuo, tendrá acceso de manera prioritaria a los recursos necesarios para su adecuado funcionamiento. También existen otro tipo de compromisos, que surgen cuando el desempeño de una función genera consecuencias negativas para otros rasgos. El principal causante de este tipo de compromiso es el estrés oxidativo, que ocurre cuando no hay suficientes antioxidantes para hacer frente a la cantidad de pro-oxidantes. La mayoría de funciones generan especies reactivas que desempeñan una gran variedad de funciones, pero si no son controladas adecuadamente pueden dañar de manera indiscriminada a las células del individuo.

Los anfibios están sufriendo un declive importante en sus poblaciones debido a la pérdida de hábitat, la introducción de especies invasoras y el surgimiento y expansión de enfermedades infecciosas, como las provocadas por algunos hongos del género *Batrachochytrium* o los ranavirus, y al cambio climático [imagen1]. A este último factor son especialmente sensibles, ya que tienen una capacidad limitada para desplazarse y modificar sus rangos de distribución en busca de las condiciones climáticas adecuadas para ellos. En parte, esto es fruto de su dependencia de las zonas húmedas donde habitan y se reproducen. De entre las enfermedades que están dañando las poblaciones de anfibios, la más devastadora y conocida es la quitridiomycosis, causada principalmente por el hongo *Batrachochytrium dendrobatidis*. Es una enfermedad cutánea que se ha expandido por

todo el globo y es capaz de mermar poblaciones e incluso extinguir especies.

Siendo las enfermedades infecciosas uno de los principales factores que están provocando la desaparición de numerosas poblaciones de anfibios en el mundo, conocer los compromisos que existen entre el sistema inmune y el resto de rasgos en el grupo de los anfibios puede ser clave para averiguar cómo gestionar y conservar a este grupo de organismos. La finalidad de este trabajo era realizar una revisión del conocimiento existente en la actualidad sobre este tema. Tras una completa búsqueda bibliográfica, se realizó una revisión de los 24 artículos experimentales existentes sobre la temática en cuestión, de los cuales 19 encontraban evidencias que respaldan la existencia de compromisos entre el sistema inmunológico y los siguientes rasgos o funciones: desarrollo larvario, reproducción y desarrollo de rasgos sexuales, locomoción y rasgos que favorecen la expansión/dispersión, respuesta frente al estrés, la depredación y el estrés hídrico, entre la inmunidad innata y la adaptativa y aptitud inclusiva. Como el sistema inmune es fundamental para la supervivencia, existen compromisos que favorecen su funcionamiento en caso de infección a costa de otros rasgos. Algunos de una gran importancia para la aptitud del individuo, por ejemplo, la reproducción. Sin embargo, en condiciones de estrés, el sistema inmune se puede ver comprometido a expensas de conseguir sobrevivir a una situación de peligro favoreciendo a otra función. Gran parte de los estudios revisados evidenciaban la existencia de un compromiso entre el sistema inmune y el desarrollo larvario en condiciones de estrés hídrico. Frente a hidroperiodos cortos o una disminución del nivel de agua los renacuajos presentaban una tasa de desarrollo mayor y una menor respuesta inmune. La aceleración del desarrollo y la metamorfosis les permitía escapar de estas condiciones adversas, evitando así la desecación. Sin embargo, la menor respuesta inmunitaria llevaba a una mayor mortalidad de los individuos. Los estudios apuntan a que la elevada concentración de corticosterona, generada como respuesta al estrés, es la que provoca una



« ANFIBIOS »

inmunosupresión que permite al organismo responder a la situación de peligro.

La mayoría de los artículos revisados usaban exclusivamente especies de anuros (orden Anura) como especies de estudio. Sólo unos pocos estudios utilizaban urodelos (orden Urodela o Caudata) y ninguno de ellos usaba especies de cecilias (orden Gymnophiona), a pesar de que sufren las mismas amenazas que el resto de anfibios. Por otro lado, todas las investigaciones están enfocadas en los compromisos basados en el reparto de recursos, sin tener en cuenta al estrés oxidativo como posible causante de los mismos. Por otro lado, sería de interés incluir en estos estudios el efecto de la dieta, ya que no todos los procesos que ocurren en el organismo requieren los mismos nutrientes. Los estudios que relacionan los trade-offs con el efecto del estrés hídrico y la respuesta de los individuos frente a él son de especial relevancia para comprender el efecto que va a provocar el progreso del cambio climático sobre las poblaciones de anfibios. El cambio climático está provocando un aumento de las temperaturas y una disminución de las precipitaciones que proseguirá y se intensificará con el paso del tiempo. Esto dará lugar a una menor disponibilidad de agua que, por medio de los tradeoffs, llevará a un aumento en la tasa de desarrollo y a una reducción de la respuesta inmune. Además, un aumento de las temperaturas puede favorecer a algunas de las enfermedades que están afectando a las poblaciones de anfibios, como la quitridiomycosis. De esta forma, se espera que el declive del grupo se acentúe, presentando las poblaciones de anfibios una menor supervivencia y una menor reproducción. La realización de este trabajo deja ver que los trade-offs relacionados con el sistema inmune han sido escasamente estudiados en el grupo de los anfibios, a pesar de ser un mecanismo esencial para permitir la supervivencia de los individuos en situaciones de riesgo. Es importante potenciar la investigación en este ámbito, ya que puede jugar un papel importante en la conservación y gestión de las poblaciones de anfibios, logrando mejorar la situación de declive que está sufriendo este grupo.

Rosa María Rodríguez Jiménez

Bióloga y estudiante del Máster de Conservación, Gestión y Restauración de la Biodiversidad en la Universidad de Granada. Con una gran vocación por la profesión y con un especial interés por la biología y ecología de los reptiles y anfibios de la Península Ibérica. Iniciándose en la fotografía e ilustración de la naturaleza como medio para divulgar sobre el respeto hacia la naturaleza. Fanática de explorar, identificar y fotografiar especies en el campo.



¿Eres profesor y quieres apoyar el proyecto DodoCiencia?

Tenemos divulgación científica, pero también tenemos una sección con contenidos educativos de los diferentes cursos.

Si eres profe y nos quieres ayudar, por favor, escríbenos a contacto@hidden-nature.com



Colabora en próximos números

Si quieres colaborar en la revista, escríbenos un correo a revista@hidden-nature.com y te enviaremos las normas de publicación para que puedas participar en futuras revistas.

Colaboradores

Alejandro Rodríguez Martínez

Egresado del Grado de Bioquímica por la UMU y estudiante de Doctorado en la UCAM con el grupo BIO-HPC



Ana Isabel Fraga Sánchez

Máster en Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia.



Anna Sofía Castells Nieto

Graduada en Biología por la Universidad Complutense de Madrid y pianista especializada en composición, por el Conservatorio Profesional de Música de Alcalá de Henares.



Elena Murcia García

Graduada en Nutrición Humana y Dietética por la UMU y estudiante de doctorado en la UCAM dentro los Grupos de investigación BIO-HPC y UITA.



Gracia Luque Aquilera

Bióloga con proyecciones futuras tanto a nivel industrial en el ámbito de la Biotecnología como interés en la investigación Biomédica.



Sánchez Morcillo Isabel

Estudiante de Tercer Curso del Grado en Bioquímica en la Universidad de Granada.



Jochem Nelen

Estudiante de doctorado en el grupo de investigación BIO-HPC de la UCAM. Su investigación se centra en el descubrimiento de fármacos in silico.



Jorge Garrido Bautista

Investigador predoctoral en el grupo de investigación Evolutionary Ecology of Mediterranean Fauna de la Universidad de Granada. Creador del proyecto de divulgación científica El Pulgar del Panda. Socio y colaborador en Hablando de Ciencia y Mustela CEM.



Rosa María Rodríguez Jiménez

Bióloga y estudiante del Máster de Conservación, Gestión y Restauración de la Biodiversidad en la Universidad de Granada. Con una gran vocación por la profesión y con un especial interés por la biología y ecología de los reptiles y anfibios de la Península Ibérica. Iniciándose en la fotografía e ilustración de la naturaleza como medio para divulgar sobre el respeto hacia la naturaleza. Fanática de explorar, identificar y fotografiar especies en el campo.



Francisco Gálvez Prada

Socio fundador del Centro de Investigación y Desarrollo de Recursos Científicos - BioScripts. CEO en IguannaWeb y CTO en Hidden Nature.



Agradecimientos y atribuciones de imágenes

- Las imágenes que necesiten atribución las tienen indicada en su pie de imagen, cada autor del artículo es responsable del uso de las mismas y de que las atribuciones sean correctas.

Revista Hidden Nature

Editado por Francisco Gálvez Prada en el Centro de Investigación y Desarrollo de Recursos Científicos **BioScripts** bajo el proyecto Espacio de Divulgación Científica - Hidden Nature en Avda. Reina Mercedes 31 Local Fondo, Sevilla, 41012 (España).

ISSN digital: 2531-0178 ISSN impreso: 2531-0402 Depósito Legal: SE 1592-2017

Número 19· 3C/2023

ISSN 2531-0402 00019



9 772531 040206
Libre como el viento...

Bio
Scripts.net 