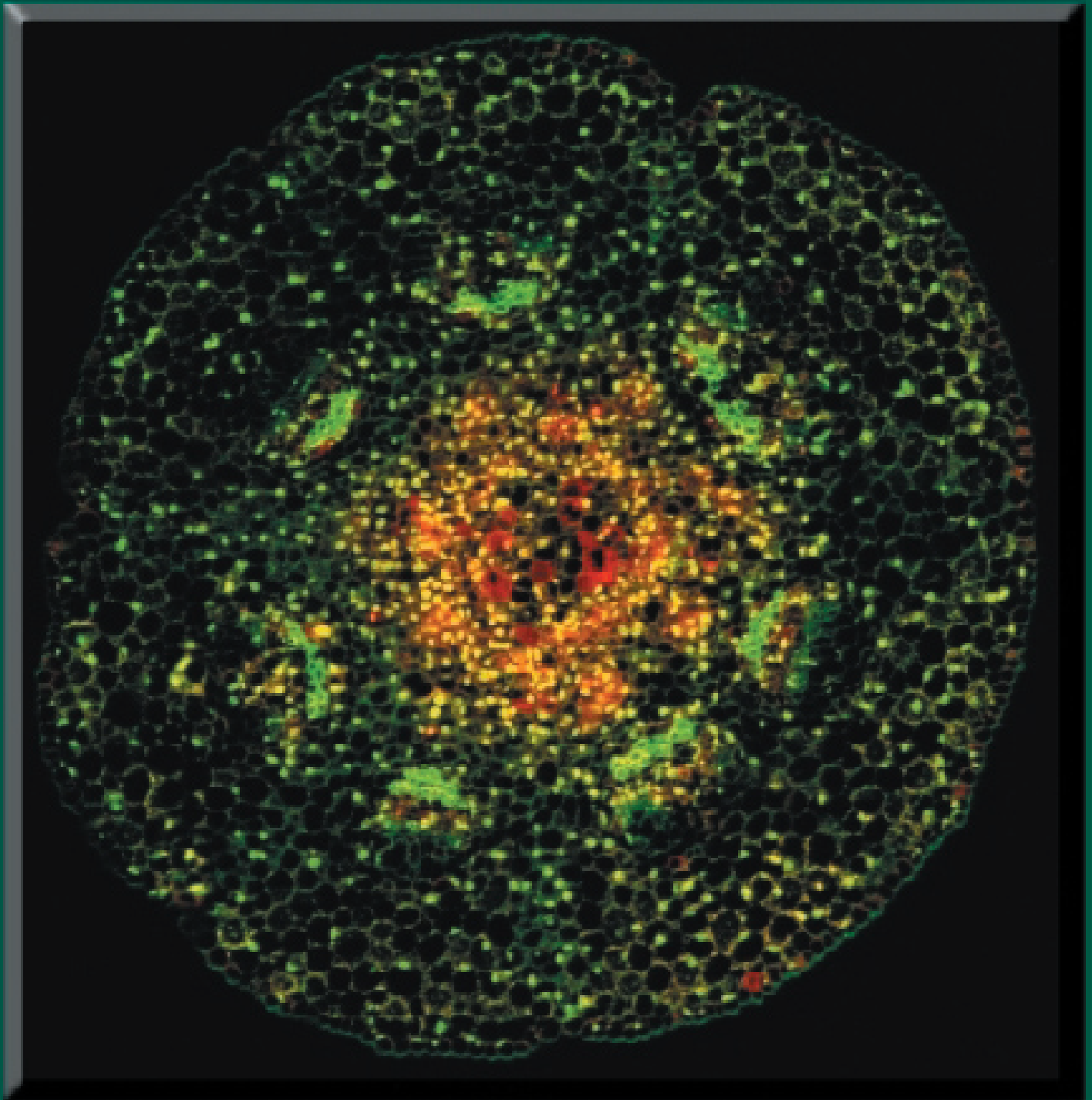


Encuentros en la Biología



Director:
Salvador Guirado

Editor jefe:
M. Gonzalo Claros

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

Diseño de la portada:
M. Gonzalo Claros

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

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

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

D.L.:MA-1.133/94

ÍNDICE

3 **Cuerpo lúteo y atresia folicular**

*José Antonio Velázquez Domínguez y
Enrique Mendieta Márquez*

4 **Conceptos generales sobre la reproducción**

Florencia Correa Fiz

5 **Evolución hacia la pluricelularidad: teoría de juego y metabolismo**

Alicia Esteban del Valle, Juan Antonio Pérez Claros y Juan Carlos Aledo

7 **De homologías y embarazos: cómo se perpetúa un error conceptual en la literatura científica**

Diego González-Halphen

Portada: imagen de epifluorescencia de los cotiledones de *Pinus sylvestris* teñidos con anaranjado de acridina (Foto: M^a Fernanda Suárez, Dpto Biología Molecular y Bioquímica, UMA)

Instrucciones para los autores

La revista Encuentros en la Biología es una publicación mensual durante el curso académico español que pretende difundir, de forma amena y accesible, las últimas novedades científicas que puedan interesar tanto a estudiantes como a profesores de todas las áreas de la biología. Además de la versión impresa, la revista también se puede consultar en línea en <http://www.encuentros.uma.es/>. Cualquier persona puede publicar en ella siempre que cumpla las siguientes normas a la hora de elaborar sus originales:

1. Todos los manuscritos deberán ser inéditos o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos de reproducción. Además, deben tener alguna relación el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.
2. El formato del documento puede ser RTF, SXW (OpenOffice), DOC (Microsoft Word) o ABW (AbiWord). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho de dividirlo en varias partes que aparecerán en números distintos.
3. Cada contribución constará de un título, autor o autores, y su filiación (situación académica; institución u organismo de afiliación; dirección postal completa; correo electrónico; teléfono). Para diferenciar la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (*, #, ¶, †, ‡) después del nombre de cada autor.
4. Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de los genes y las especies aparecerán en cursiva (*ABC*, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva aquellos términos que se citen en un idioma que no sea el castellano.
5. Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos serán en blanco y negro puros, y deberán ir colocados en su posición, dentro del archivo. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formato GIF o JPG, a una resolución mínima de 150 dpi, máxima de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
6. Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas se citarán entre paréntesis dentro del propio texto indicando el apellido del primer autor (se escribirá «y cols» en caso de ser más), el año, la revista o libro donde aparece, el volumen y las páginas.
7. Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico al editor jefe (claros@uma.es) o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al contenido de su contribución. Aunque lo desaconsejamos, también se pueden enviar por correo ordinario (Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un disquete o CD. No se devolverá ningún original a los autores.
8. Los trabajos serán leídos al menos por un editor y/o un revisor externo para asesorar sobre la conveniencia de publicar el trabajo; también se podrán sugerir al autor las mejoras formales o de contenido que harían el artículo más aprovechable. En menos de 30 días se enviará la notificación al autor por correo electrónico.

CUERPO LÚTEO Y ATRESIA FOLICULAR

José Antonio Velázquez Domínguez y Enrique Mendieta Márquez.

Departamento de Ciencias de la Salud, Laboratorio de Biología Molecular y Fisiología Gonadal, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Iztapalapa (México).

Los ovarios se encuentran entre los órganos más dinámicos y plásticos del organismo, ya que en cada periodo estral o menstrual de la vida reproductiva de la hembra de la especie, se inicia un nuevo ciclo de maduración folicular, selección del folículo dominante, ovulación, formación del cuerpo lúteo (CL) y, en ausencia de embarazo, resorción de éste. Por eso, la comprensión de los mecanismos que regulan estos procesos es clave para definir la biología reproductiva de los organismos y, en el caso del humano, para definir nuevos blancos para la manipulación farmacológica de la función ovárica, en busca de nuevas y mejores formas de regular la fertilidad.

I.- Cuerpo lúteo

Una vez que se ha llevado a cabo la ovulación, el cuerpo lúteo (CL) se constituirá a partir de la luteinización tanto de las células de la granulosa, como de las de la teca, formando una estructura que presenta contornos festoneados plegados y cuyo centro se torna hemorrágico. Ambos tipos celulares sufren cambios importantes en su estructura y composición, transformándose en células poligonales que aumentan el citoplasma y contenido lipídico, lo que imprime un color amarillo a la pared del CL, cuya síntesis de progesterona es esencial para el establecimiento y el mantenimiento del embarazo temprano.

La formación del CL depende directamente de la presencia del pico preovulatorio de hormona luteinizante (LH), así como de la cantidad de receptores para esta gonadotropina, presentes previamente en las células de la granulosa murales y en las células de la teca, si bien se ha postulado que la presencia de los estrógenos también es necesaria para la formación y el mantenimiento del CL [Rosenfeld y cols. *Reproduction* **122**: 215-226 (2001)]. La producción *de novo* de progesterona a partir del colesterol se estimula con la *proteína responsable de la respuesta aguda de la esteroidogénesis (StAR)* y la C20,22-desmolasa dependiente del citocromo P450_{sc}, cuya expresión se induce con la LH [Christensen & Devoto. *Reprod Biol. Endocrinol.* **1**: 90 (2003)].

La expresión del receptor de la progesterona (PR) en las células en proceso de luteinización se induce inmediatamente después del pico de LH. Se ha considerado que este proceso podría formar parte de un ciclo autocrino de retroalimentación positiva, indispensable para el mantenimiento futuro del CL, a través de la regulación de la expresión de factores de crecimiento, citocinas y otros factores paracrinos que regularían, a su vez, la función lútea [Hillier. *Mol. Cell. Endocrinol.* **179**: 39-46 (2001)].

Por otra parte, diversos autores han propuesto un papel de las *inhibinas* en la promoción de la producción lútea de progesterona, ya que el CL es una fuente significativa de esta molécula, la cual alcanza un pico de concentración circulante durante la fase lútea media. Este papel sería análogo al que estas moléculas desempeñaban en las células de la teca del folículo terciario aunque, dada la inhibición de las enzimas finales del proceso esteroidogénico, el producto final en las células lúteas ya no serían los andrógenos [Knight & Glistler. *Reproduction* **121**: 503-512 (2001)].

Existen pruebas claras de la producción intraluteínica de *prostaglandina (PGF)*_{2 α} , particularmente en el CL temprano y durante el periodo de luteólisis, dependiente del aumento en la actividad de la fosfolipasa A₂ y de la expresión de la enzima Cox-2. Conforme el CL va madurando, la *PGF*_{2 α} induce en las células lúteas la expresión de sus propios receptores y, a través de una regulación autocrina, disminuye gradualmente la síntesis de progesterona e incrementa la producción de *endotelina-1*, *oxitocina* y algunas quimiocinas, lo que terminará promoviendo la regresión lútea, a menos que se presente un rescate en el caso de que exista un embarazo [Wiltbank & Ottobre. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **1**: 91 (2003)].

II.- Atresia folicular

Solamente una pequeña fracción de los folículos ováricos presente en el ovario fetal logrará completar su maduración hasta alcanzar la etapa de ovulación, de forma tal que su destino más común es el de sufrir atresia. En la etapa fetal, es la degeneración de las células germinales primordiales la responsable de la regulación del número de folículos primordiales que sobrevivirán. En cambio, en folículos ováricos en etapas más tardías de desarrollo, la atresia se inicia con la apoptosis de las CG en respuesta a la privación hormonal, lo que provocará finalmente la muerte del ovocito. Este proceso se puede presentar en cualquier etapa de desarrollo folicular, incluso en folículos preovulatorios, aunque se ha determinado que es en la transición entre folículo secundario y terciario es más probable que aparezcan los folículos atrésicos. Finalmente, en lo que toca al proceso de luteólisis, es muy poco lo que se conoce acerca de la participación de los procesos apoptóticos en la regresión lútea [Kaipia & Hsueh. *Annu. Rev. Physiol.* **59**: 349-363 (1997)].

Una gran cantidad de estímulos, entre ellos las hormonas, factores de crecimiento y citocinas, pueden regular la «decisión de morir», a través de la presencia de receptores celulares específicos. Estos estímulos pueden funcionar, ya sea como factores de supervivencia,

activando diferentes vías de transducción de señales que promuevan la diferenciación y/o proliferación celulares, o bien como ligandos de muerte, promoviendo la ejecución del programa apoptótico.

Como ejemplos de factores que promueven la supervivencia folicular podemos citar las hormonas estimulante del folículo (FSH) y LH y los esteroides (estrógenos y progesterona), así como diversas hormonas (de crecimiento [GH] e insulina) y factores de crecimiento (epidérmico [EGF], el básico derivado de fibroblastos [bFGF], y el semejante a la insulina [IGF]-I), cuyos efectos particulares sobre las estirpes celulares en el folículo en diferentes estadios de desarrollo se han descrito anteriormente [Markström y cols. *Reproduction* 123: 23-30 (2002)].

En cambio, entre los factores que pueden inducir a la atresia folicular podemos citar la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de origen ovárico, los andrógenos, algunos de los factores proinflamatorios, (p.ej., interleucina [IL]-6 y factor de necrosis tumoral [TNF]- α), los radicales libres y, probablemente, las señales específicamente acopladas a la síntesis de ceramidas, como el ligando Fas [Frago y cols. *Endocrinol. Nutr.* 48: 272-280 (2001)].

El balance entre las señales pro- y antiapoptóticas, en cualquier momento de la vida celular, determinará el destino final de la célula. En el caso de que la mitocondria esté involucrada en la ejecución del programa apoptótico, la asociación del citocromo C con el *factor-1 activador de las proteasas apoptóticas (APAF-1)* y la *pro-caspasa 9* para formar el apoptosoma, activará posteriormente la cascada de caspasas. Paralelamente, esta cascada se puede activar directamente con un daño extenso

al ADN celular, o bien a través de los receptores de muerte, responsables de la formación de un complejo de señalización inductor de muerte (DISC). Cualquiera que haya sido el mecanismo de activación, la *caspasa 3* será responsable de la exposición de fosfatidilserina en la superficie celular, una señal que promueve la eliminación de la célula por células con capacidad fagocítica, y la liberación de la ADNasa activada por caspasa, responsable de la fragmentación internucleosómica del DNA [Hengartner. *Nature* 407: 770-776 (2000)].

En contraposición a su función como un regulador crítico de la diferenciación folicular y el mantenimiento de la homeostasia ovárica, la regulación aberrante de la apoptosis puede asociarse a diversas condiciones patológicas. Así, por ejemplo, la sobreexpresión de las proteínas de la familia Bcl2 en células foliculares hace que decrezca la atresia y promueve la tumorigénesis en las células germinales.

Por lo tanto, es particularmente interesante la identificación de las vías que se encuentran activadas en los folículos individuales como un primer paso para definir los que tendrían la capacidad adecuada de respuesta a la estimulación, y en consecuencia, determinar qué mecanismos serían responsables de su selección en perjuicio de otros folículos destinados a convertirse en atrésicos.

De acuerdo a los datos que aparecen en la literatura, la regulación de los patrones de expresión génica específicos de cada estirpe celular (ovocito, CG, CT) en uno o más periodos del desarrollo folicular sería el elemento principal que podría determinar la capacidad de cada folículo individual para responder a la estimulación y el tipo de respuesta que se generaría a partir de ésta.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA REPRODUCCIÓN

Florencia Correa Fiz

Becaria de Investigación, Departamento de Biología molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga

Para la reproducción no es imprescindible el sexo. Los organismos unicelulares pueden reproducirse por simple división mitótica y la mayoría de las plantas lo hacen vegetativamente. Las anémonas y los gusanos de mar pueden dividirse en dos mitades y regenerarse, produciendo la mitad faltante. Aunque esta **reproducción asexual** es simple y directa, da lugar a una descendencia idéntica al organismo paterno. La **reproducción sexual** implica en cambio, la mezcla de genomas procedentes de dos individuos y la generación de progenie, que se diferencia entre sí y de sus dos progenitores. Debido a que la mayoría de plantas y animales ha adoptado la reproducción sexual, ésta debe presentar grandes ventajas frente a la asexual. La razón parece encontrarse en que la redistribución de los genes a través de la reproducción sexual ayuda a la especie a sobrevivir en

un ambiente que sufre alteraciones imprevisibles. Así, si un progenitor produce numerosos descendientes, existirá una mayor probabilidad de que como mínimo uno de ellos posea las características necesarias para sobrevivir.

La **fecundación** es el proceso por el cual dos células sexuales, **los gametos**, se fusionan formando un cigoto diploide que se desarrollará para generar un nuevo individuo. Este proceso cumple dos funciones importantes, ya que permite la transmisión de genes de padres a hijos, y desencadena en el huevo una serie de reacciones metabólicas que permitirán la iniciación de los procesos que dan lugar al desarrollo embrionario. Aún cuando este proceso varía en detalle de una especie a otra, pueden distinguirse acontecimientos comunes a todos los organismos de reproducción sexual:

I: Contacto y reconocimiento entre gametos,

lo que involucra tanto el pasaje de los espermatozoides, la interacción de éstos con las distintas cubiertas extracelulares del ovocito y la puesta en marcha de la reacción acrosómica con la liberación de las enzimas hidrolíticas.

II: Entrada del espermatozoide, que incluye la penetración de las cubiertas del ovocito, la fusión de las membranas, la despolarización de la membrana del ovocito y la reacción cortical, que llevan al bloqueo de la poliespermia.

III: Fusión del material genético de ambas células, regenerando un genoma diploide funcional.

IV: Activación del metabolismo del huevo para comenzar el desarrollo a través de las primeras divisiones mitóticas y la expresión de genes maternos.

Todos los organismos con reproducción sexual poseen células muy especializadas con la mitad de la dotación cromosómica de las células somáticas. Estas células, denominadas **gametos**, se unen en la fecundación para generar un nuevo individuo con una dotación completa de cromosomas. Los animales presentan dos tipos de gametos: el **espermatozoide**—generalmente una célula móvil y pequeño— y el **óvulo**—una célula grande e inmóvil—.

El **espermatozoide**—el gameto sexual masculino— está optimizado para la propagación de los genes paternos: es **móvil**, debido a que tiene un sistema de propulsión para transferir su núcleo; es **aerodinámico**, para conseguir velocidad y eficiencia en la tarea de fecundación.

El espermatozoide suele estar formado por dos regiones morfológicas y funcionalmente diferentes, rodeadas por una misma membrana plasmática: la **cola**, que lo impulsa hacia el ovocito y le ayuda a penetrar a través de su envoltura, y la **cabeza**, con su núcleo haploide condensado. La cola es un largo flagelo situado por detrás del núcleo, que utiliza la energía del ATP generado por las mitocondrias muy especializadas situadas en la parte anterior de la cola del espermatozoide. En la cabeza se encuentra, además, la vesícula acrosómica que contiene las enzimas hidrolíticas, que permiten el paso a través de la estructura externa del ovocito.

El óvulo, ovocito u oocito es la única célula de un animal superior capaz de desarrollarse produciendo un nuevo individuo. Los oocitos de la mayoría de las especies animales son células grandes, con gran cantidad de reservas de todos los materiales necesarios para las primeras etapas del desarrollo. Típicamente estos gametos son ovoides, con un diámetro que varía entre las diferentes especies. El citoplasma del oocito tiene reservas en forma de vitelo, que es rico en lípidos, proteínas y polisacáridos.

Por último, las cubiertas de los ovocitos, constituyen otra peculiaridad. Se trata de matriz extracelular especializada compuesta principalmente por glucoproteínas que recibe distintos nombres de acuerdo a la especie. De esta manera, se la denomina corion en los peces, envoltura o cubierta vitelina en los anfibios y equinodermos, membrana perivitelina en las aves, y zona pelúcida en los mamíferos, siendo todas ellas estructuras homólogas en cuanto a su rol en la fecundación. Los ovocitos de los no mamíferos pueden presentar además otras capas que envuelven a la cubierta. En los anfibios, durante el paso de los ovocitos desde el ovario hasta el oviducto se recubren de una serie de capas de material gelatinoso denominado ganga. Análogamente, los ovocitos de las aves se rodean de albúmina y una cubierta calcárea durante el paso por el oviducto.

Dentro de las funciones más importantes que cumplen estas estructuras se pueden nombrar:

- 1: Unión del espermatozoide.
- 2: Inducción de la reacción acrosómica
- 3: Mediar la especificidad de especie durante la interacción de las gametas, en algunas especies
- 4: Bloqueo de la poliespermia después de la fecundación
- 5: Protección del embrión, anterior a la implantación en mamíferos y durante las primeras etapas en los animales con desarrollo externo.

La mayor parte de estas funciones se han dilucidado en mamíferos, sin embargo el estudio en otras especies avanza año tras año. En el próximo número veremos con más detalle, a modo de ejemplo, la reproducción en un anfibio.

EVOLUCIÓN HACIA LA PLURICELULARIDAD: TEORÍA DE JUEGO Y METABOLISMO

Alicia Esteban del Valle*, Juan Antonio Pérez Claros[†] & Juan Carlos Aledo

**Licenciada en Biología. † Investigador del Departamento de Ecología y Geología. ‡ Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.*

Reza el refrán que más vale sólo que mal acompañado. Aunque no es menos cierto que mejor bien acompañado que sólo. Muy posiblemente estas máximas estuvieron presentes, hace más de 600 millones de años, en el tránsito hacia la pluricelularidad. El paso de organismos

unicelulares a pluricelulares constituye una de las mayores transiciones en la evolución de los organismos complejos. Los principales beneficios de la pluricelularidad se deben a la diferenciación celular, esto es, a la división de trabajo entre los distintos tipos de células que forman

el organismo. Sin embargo, en la transición evolutiva de organismos unicelulares a organismos pluricelulares diferenciados, existirían con toda probabilidad organismos «intermedios» en los que no habría tal diferenciación, pues simplemente se trataría de agrupaciones de células idénticas entre sí. Éstos podrían haber surgido, por ejemplo, por una mutación que impidiera a las células hijas separarse tras la división celular. Aunque es fácil ver cómo estos agregados podrían haber surgido, no está tan claro cuáles podrían haber sido sus ventajas selectivas sobre los organismos unicelulares. Es más, parecen existir claras desventajas, como el aumento de la competencia por el alimento o disminución de la movilidad. Por tanto, en ausencia de especialización ¿qué factores podrían haber conducido la evolución hacia la pluricelularidad?

Una clave reciente proviene de la aplicación de la teoría de juego al metabolismo (Pfeiffer & Bonhoeffer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 1095-1098, 2003). La teoría de juego es una rama de las matemáticas que ha sido profusamente empleada por biólogos. Uno de los juegos más evocados es el llamado «dilema del prisionero». Tenemos dos prisioneros a los que les pueden caer 10 años por una determinada fechoría. El juez interroga por separado a ambos para tratar de averiguar quién fue el inductor. Si ambos se delatan mutuamente, el juez piensa que son dos bribones y les aumenta la condena en 5 años a cada uno (en total 15 años). Si por el contrario ambos mantienen silencio, el juez mantiene la condena. Si uno de ellos acusa al otro, mientras que ese otro mantiene silencio, el juez le rebaja la condena en 5 años al primero y se la aumenta en 10 al segundo. Si tú fueras uno de estos prisioneros ¿qué harías? Para analizar la mejor estrategia vamos a presentar los datos en una matriz de pago. A la estrategia de guardar silencio vamos a designarla como «cooperar», mientras que delatar es «competir». Con estas dos estrategias y dos jugadores, caben cuatro resultados posibles.

Qué hago yo	Qué hace mi compinche	
	Cooperar	Competir
Cooperar	10	20
Competir	5	15

En la matriz se recogen los años que te caen en función de lo que hagas (filas), condicionado a lo que haya hecho tu compinche (columnas). Aparentemente, la mejor estrategia que podemos recomendar es competir y no cooperar. Efectivamente, tú no sabes qué va hacer tu compañero pero sólo existen dos posibilidades: i) que coopere; en ese caso lo mejor que tú puedes hacer es competir para reducir tu condena. La otra posibilidad, ii) que él compita, es menos atractiva, pero si se da, lo mejor que tú puedes hacer es no cooperar para que no te caiga un plus de 10 años. De modo que haga lo que haga tu compinche, lo mejor que tú puedes hacer es competir. ¿De verdad es mejor competir que cooperar?

Si tu adversario es tan racional como tú, se inclinará por la que es, aparentemente, la mejor estrategia individual: competir. En ese caso, los dos saldréis con una condena de 15 años. Si no hubierais sido tan racionales, quizás habríais cooperado, con lo cual habríais escapado mucho mejor: tan sólo 10 años de prisión en vez de 15. Entonces, ¿cuál es realmente la mejor estrategia? ¡Qué dilema! Veremos que la estrategia óptima estará condicionada por el escenario en el que se desarrolla el juego. En general, tendremos un «dilema del prisionero» siempre que se den dos requisitos. Consideremos la siguiente matriz de pago

Qué hago yo	Qué hace mi compinche	
	Cooperar	Competir
Cooperar	R	S
Competir	T	P

Donde R (recompensa), S («sucker» que se puede traducir como primo o incauto), T (tentación) y P (penalización), son valores cualesquiera siempre que: $T > R > P > S$ y $(T + S) / 2 < R$. El caso general más simple será:

Qué hago yo	Qué hace mi compinche	
	Cooperar	Competir
Cooperar	3	1
Competir	4	2

Hemos hablado de teoría de juego. Ahora nos toca hablar de metabolismo, para más adelante mezclar convenientemente ambas disciplinas y justificar la ventaja que ofrece la pluricelularidad en ausencia de diferenciación que, no olvidemos, es nuestra meta.

Los organismos heterótrofos obtienen su energía a partir de la transformación de sustratos orgánicos en productos de baja energía libre. La diferencia energética entre sustrato y producto puede en parte conservarse en la producción de ATP, y en parte usarse para «tirar» de la reacción (Aledo. *J. Chem. Educ.* 79: 1336-1339. 2002). Si toda la energía contenida en el producto se utiliza en la formación de ATP, el rendimiento (moles de ATP/mol de sustrato) es máximo, pero entonces $\Delta G = 0$, luego la reacción está en equilibrio y, por lo tanto, la velocidad de la reacción (moles de ATP/unidad de tiempo) es nula. A medida que el rendimiento baja, parte de la energía del sustrato se utiliza para «tirar» de la reacción y en consecuencia, aumenta la velocidad. Podemos afirmar que, por razones termodinámicas, existe siempre un compromiso entre rendimiento y velocidad (Aledo & Esteban del Valle. *J. Biol. Chem.* 279: 55372-55375, 2004). Este compromiso está también presente en la oxidación del azúcar por fermentación y respiración. En presencia de oxígeno y azúcares muchos organismos son capaces de usar ambas vías para producir ATP. Debido a que la respiración se satura rápidamente (concentración de sustrato elevada, concentración de O_2 baja), estos

organismos pueden elegir incrementar la producción de ATP usando adicionalmente la fermentación, lo que aumenta la velocidad de producción de ATP, pero a expensas de un menor rendimiento (recordemos que la fermentación rinde 2 mol de ATP por glucosa frente a los 32 mol de ATP por glucosa de la respiración). Este compromiso rendimiento-velocidad nos lleva a la siguiente cuestión: ¿qué condiciones favorecerán el uso de una vía de elevado rendimiento (ahorro) frente a una vía de gran velocidad (derroche)?

El problema podemos analizarlo empleando elementos de la teoría de juego. Consideremos la siguiente matriz de pagos.

		El otro	
		Respirador	Fermentador
Yo	Respirador	R	S
	Fermentador	T	P

Pensemos que en un entorno determinado sólo encontramos un tipo de organismo, o bien respirador o bien fermentador, todas las interacciones serán entre organismos del mismo tipo (diagonal principal). En este caso, trae cuenta ser un respirador (lento pero eficiente), al ser más eficiente la cantidad de descendencia que podrá dejar por unidad de recurso (por mol de glucosa) será siempre mayor que la del fermentador (rápido pero ineficiente). En otras palabras, $R = 3 > P = 2$. Ahora bien, ¿qué ocurre si los organismos ahorradores (respiradores) y los derrochadores (fermentadores) compiten conjuntamente por un mismo recurso? La situación ahora es distinta. Sean cuales sean las condiciones ambientales siempre se beneficiarán estos últimos, ya que cuando los recursos son abundantes sólo los fermentadores se verán beneficiados por producir más ATP por unidad de tiempo. Por el contrario, cuando los recursos sean escasos, el ineficiente uso que de ellos hacen los fermentadores al despilfarrar los sustratos, acarreará consecuencias que habrán de sufrir ambos, fermentadores y respiradores, ya que ambos comparten el mismo medio. Por tanto,

aparentemente la mejor estrategia del individuo es competir (fermentar) y no cooperar. ¿Existe alguna forma de que los organismos ahorradores (respiradores) tengan una oportunidad de supervivencia cuando compiten con los derrochadores (fermentadores)? Parece ser que la tabla de salvación vendría proporcionada precisamente por la cooperación. Si células ahorradoras (eficientes) se agrupan, reducen las interacciones con los derrochadores, pudiendo beneficiarse localmente de un uso eficiente del recurso. En teoría de juego veíamos que si se pudiera comprometer a los dos participantes a cooperar (respirar), ésta sería mucho mejor estrategia que aquella en la que ambos compiten ($R = 3 > P = 2$). Pfeiffer y Bonhoeffer, mediante simulaciones por ordenador y aproximaciones analíticas, aportan datos que sugieren que el paso a la pluricelularidad supone la adquisición de este compromiso a cooperar (respirar sin fermentar). Si cuando un respirador se divide no se terminan de separar las células hijas, se asegura que la partida que juega, en el «dilema del prisionero», es con un congénere que, por tanto, al igual que él, va a respirar (cooperar), consiguiendo que en su entorno más próximo se consuma lenta y eficientemente la glucosa. Así, pues, la pluricelularidad es una garantía de que cada cooperante estará rodeado de cooperantes. No obstante, cuando una célula, en un organismo pluricelular, está rodeada de células que cooperan, puede sufrir la tentación de «competir», es decir, de utilizar los recursos comunes de forma disipativa, para así crecer más rápidamente que el resto de células. En ese caso, hablamos de una célula cancerígena. De hecho, una característica conspícua de los tumores es la ineficiencia exhibida en el uso de los sustratos energéticos (Aledo, *BioEssays* 26: 778-785. 2004).

En resumen, la cooperación celular, entendida como la agrupación de células no diferenciadas, eficientes y de lento crecimiento, podría haber sido un paso clave en la evolución temprana hacia la pluricelularidad, abriendo así caminos hacia la evolución de la diferenciación celular. Enfermedades como el cáncer pueden concebirse como una involución en dicha tendencia.

DE HOMOLOGÍAS Y EMBARAZOS: CÓMO SE PERPETÚA UN ERROR CONCEPTUAL EN LA LITERATURA CIENTÍFICA

Diego González-Halphen

Universidad Nacional Autónoma de México

Uno de los términos más maltratados en la literatura científica biológica es la palabra «homología», cuya utilización errónea está ampliamente extendida. Con frecuencia encontramos frases que contienen los términos «porcentaje de homología» o «altamente homólogo», o bien «baja homología», que parecen otorgar a la palabra «homología» un valor cuantitativo,

al que puede asignarse un valor numérico. El término «homología» tiene un significado científico muy claro: define un origen evolutivo común para las estructuras biológicas. No es un término cuantitativo, es un término cualitativo que denota «todo o nada». Un ejemplo clásico de la utilización del término se da en la comparación de las alas de los murciélagos, las aletas de los manatíes y

las patas de un topo.¹ Evidentemente, estas estructuras tienen funciones muy diferentes: alas para volar, aletas para nadar y patas para escarbar; sin embargo, todas comparten características que delatan un origen común para los tres mamíferos: las tres tienen huesos largos equivalentes a brazos, los huesos equivalentes a las muñecas son pequeños y todas tienen cinco dígitos. Por lo tanto, se trata de estructuras homólogas, ya que tienen un origen evolutivo común. Los tres mamíferos del ejemplo comparten el mismo ancestro en su historia evolutiva, por lo que las estructuras óseas correspondientes (independientemente de que lleven a cabo o no una función similar) tienen el mismo origen. En contraste, el término «analogía» se usa para describir estructuras que llevan a cabo funciones semejantes pero cuyo origen evolutivo es completamente distinto: tal es el caso de las alas de los pájaros, las alas de los murciélagos y las alas de los mosquitos. Todas son indispensables para el vuelo, pero los organismos que las tienen no comparten un ancestro común. Los orígenes de estas estructuras tienen historias evolutivas completamente distintas. Una de las raíces de la confusión en torno al término «homología» proviene de su uso diario. Se suele hacer referencia en los periódicos a que el presidente de tal república se entrevistó con «su homólogo» de tal otro país. De ahí que se utilice la palabra «homología» como un término de equivalencia; sin embargo, la homología denota algo absoluto: dos estructuras son homólogas o no lo son. Una mujer está embarazada o no lo está. Hablar de un 86% de homología o de un 86% de embarazo resulta un absurdo. La confusión en la utilización del término se ha extendido y ha permeado la literatura científica, en especial con el auge de la comparación de secuencias de nucleótidos y aminoácidos en las bases de datos. Los términos correctos en la comparación de secuencias son «similitud» e «identidad». El «porcentaje de identidad» indica la proporción de bases o de aminoácidos idénticos que comparten dos secuencias que se comparan,

mientras que el «porcentaje de similitud» (casi siempre un valor más alto) indica la proporción de residuos de aminoácidos semejantes (dando equivalencia a los residuos de aminoácidos como arginina y lisina, o bien ácido aspártico y ácido glutámico). Son los valores de identidad y similitud los que nos permitirán evaluar si dos proteínas son homólogas o no lo son. Aquellas secuencias que comparten una similitud estructural alta probablemente tengan un origen evolutivo común, y podemos afirmar que son estructuras homólogas. En general, valores superiores al 30% de similitud o de identidad indicarán estructuras homólogas. Es importante seguir manteniendo la acepción biológica original de la palabra «homología» y utilizarla adecuadamente tanto para estructuras morfológicas macroscópicas (véase el ejemplo de los huesos) como para estructuras microscópicas (como pueden ser las proteínas y el ADN). En 1987, un grupo grande de expertos se reunió para escribir una carta a la prestigiosa revista *Cell* indicando el uso erróneo de la palabra «homología».² Al parecer tuvo un efecto limitado, porque el error sigue presente entre quienes escriben artículos y los revisores de las revistas que los aprueban. En lo posible, es importante tratar de no perpetuar el uso incorrecto del término. Por lo pronto, contribuyamos a que nuestros estudiantes utilicen correctamente el término tanto en sus manuscritos de tesis como en la exposición oral de sus trabajos de investigación.

Agradecimientos: a los doctores Gonzalo Claros (Universidad de Málaga [España]) y Antonio Peña (Universidad Autónoma de México) por sus comentarios y correcciones al texto.

¹Zimmer C. *Evolution: the triumph of an idea*. Nueva York: Harper Collins; 2001.

²Reeck GR, De Haen C, Teller DC, Doolittle RF, Fitch WM, Dickerson RE, Chambon P, McLachlan AD, Margoliash E, Jukes TH y cols. "Homology" in proteins and nucleic acids: a terminology muddle and a way out of it. *Cell* 1987; 50: 667.

Reproducido con autorización de Panacea@ IV(13-14), pág. 294, 2003
<http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral.htm>