



La Ciencia al alcance de la mano

101

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «La Ciencia al alcance de la mano» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en Marzo y Agosto de 2014, respectivamente. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

(http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10).

Coordinadores: José Manuel Bautista, Amalia Díez, Teresa Giráldez, Almudena Porras, Isabel Varela Nieto y Enrique Viguera Mínguez.



Autor: Miguel García Sancho
Departamento de Estudios de
Ciencia, Tecnología e Innovación
de la Universidad de Edimburgo.

Frederick Sanger: el hombre que convirtió los genes en secuencias

Resumen: El pasado 19 de noviembre de 2013 fallecía, a los 95 años, Frederick Sanger, inventor de las técnicas que permiten transformar moléculas biológicas (proteínas, ARN y ADN) en secuencias de información indicativas de su estructura química básica. Sanger se fue de este mundo como vivió: en silencio y alejado de la luz pública. Sin embargo, sus aportaciones resultan aún fundamentales en la era de la investigación genómica y la medicina personalizada.

Summary: *Frederick Sanger, the inventor of the techniques which enable to transform biological molecules (proteins, RNA and DNA) into sequences of information bearing their basic chemical structure, died last 19th November at the age of 95. Sanger left this world as he lived in it: silently and avoiding the public eye. However, his contributions are still essential in the age of genomic research and personalized medicine.*

Frederick Sanger es uno de los pocos científicos en haber obtenido dos Premios Nobel, uno en 1958 por determinar la secuencia química de la insulina y otro en 1980 por sus técnicas de secuenciación de los elementos que componen el ADN, material del que están hechos nuestros genes. Sin embargo, por su carácter modesto y aversión a hablar más allá de los círculos científicos, resulta menos conocido que otros científicos del siglo XX. Sus técnicas se siguen utilizando en laboratorios para diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias.

Sanger nació en 1918 en el seno de una familia cuáquera, una rama del cristianismo que se distingue por su austeridad. Hijo de médico y descendiente de ricos industriales, estudió en Cambridge y quedó huérfano al empezar la carrera. La herencia familiar le facilitó el acceso a los programas doctorales del Instituto Dunn de Bioquímica, que era por entonces una disciplina en auge.

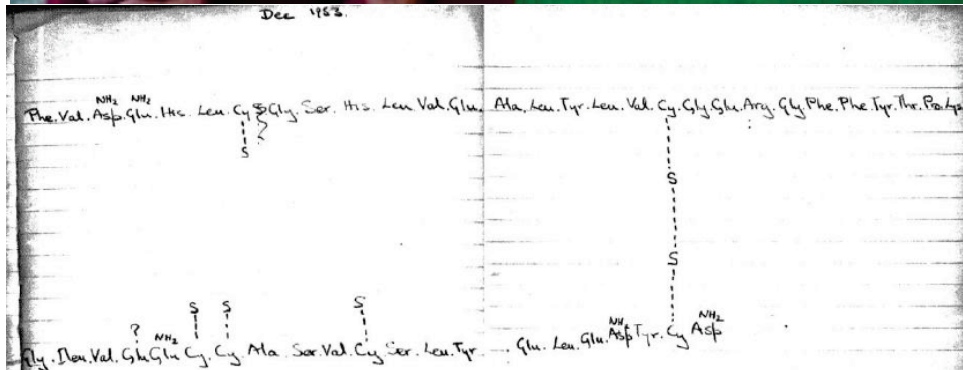
Mientras Sanger cursaba el doctorado (1940-43), el prestigioso fundador del Instituto, F.G. Hopkins, que contribuyó sustancialmente al estudio del metabolismo, se jubiló y fue sustituido por Charles Chibnall, quien estableció en el Instituto una línea de investigación orientada a la estructura de proteínas [1]. La llegada de Chibnall facilitó a Sanger comenzar un proyecto centrado en la identificación de los aminoácidos de la insulina y determinar su orden dentro de la molécula.

Su progreso y ascensión en el Instituto fueron meteóricos. En 1949, demostró que la insulina y todas las proteínas en general son uniones de largas cadenas formadas por secuencias – sucesiones lineales – de aminoácidos. La naturaleza de las proteínas había suscitado un intenso debate en la comunidad científica durante las décadas precedentes, por lo que afirmar que estaban formadas por secuencias generó un impacto considerable. Y solo seis años después, en 1955, Sanger sorprendió al mundo publicando la secuencia completa de la insulina. Este descubrimiento y posterior Premio Nobel, le valió a Sanger la admiración y el interés de los biólogos moleculares, que ya eran un grupo de científicos en auge en el Reino Unido. En 1953, en el Laboratorio Cavendish de Cambridge, dos de estos biólogos moleculares, James Watson y Francis Crick, habían determinado la estructura en doble hélice del ADN, sugiriendo que los genes estaban formados por esta molécula. Hasta entonces se creía que el material genético eran proteínas, pero la doble hélice y otros descubrimientos posteriores establecieron que el ADN era el encargado de sintetizar proteínas dentro de la célula que, a su vez, se encargan de regular las distintas funciones vitales. Además, la secuencia de nucleótidos o unidades químicas del ADN determinaba la secuencia en que los aminoácidos se sintetizaban para formar las cadenas proteicas.

El Laboratorio Cavendish poseía también tradición en la investigación de la estructura de proteínas, y Crick sugirió a Sanger que se incorporara al proyecto de determinar los mecanismos por los que el ADN sintetizaba proteínas mediante el llamado “código genético”. Sanger aceptó la oferta y en 1962 se trasladó al nuevo Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, un centro construido para potenciar la investigación en genética molecular [2]. Allí, Sanger trabajó inicialmente en ARN – la molécula que intermedia entre ADN y proteínas en los procesos de síntesis – y, a partir de finales de los 60, en secuenciar ADN. Los primeros resultados aparecieron entre 1975 y 77, con dos técnicas novedosas que permitían determinar secuencias de hasta 300 nucleótidos [3]. Sanger aplicó estas técnicas al ADN de varios virus y se jubiló en 1983, tres años después de conseguir su segundo Premio Nobel. A partir de entonces, Sanger asistió desde su domicilio a las afueras de Cambridge a los primeros debates para secuenciar el genoma humano. Una vez establecidas las técnicas, consideró que era labor de otras personas aplicarlas a grandes moléculas de ADN. Así, mientras sus métodos se automatizaban y el Proyecto Genoma Humano arrancaba en 1990, Sanger se dedicó a la jardinería – su otra gran pasión – y permaneció ajeno a los egos y rivalidades que se multiplicaron a lo largo de esa década.

El Instituto Sanger, construido cerca de Cambridge y en el que se secuenció un tercio de los 3000 millones de nucleótidos del genoma humano, se denominó así en su honor [4].

En una ocasión, Sanger afirmó que “de las tres principales actividades involucradas en la investigación científica, pensar, hablar y hacer”, él prefería la última [5]. Tras concluir el Proyecto Genoma Humano, entre 2000 y 2003, se ha hablado mucho de las aplicaciones de la secuencia resultante. Así, mientras los nuevos mega-proyectos de secuenciación han abandonado los métodos de Sanger por los denominados NGS (New Generation Sequencing) el diagnóstico genético, una de las principales aplicaciones de la genómica, se realiza con métodos clásicos. El sentido práctico y silencioso de Sanger parece todavía permear en estos laboratorios frente a las promesas de secuenciar más y más genomas.



Figuras: Frederick Sanger posa frente al “Instituto Sanger”, abierto en su honor en 1993 y en el que se secuenció un tercio del genoma humano. Abajo, secuencia de la insulina en un borrador de 1953 en los cuadernos de laboratorio de Sanger. Cada abreviatura de tres letras corresponde a un aminoácido y las “S” a los puentes disulfuro que unen las dos cadenas de la proteína. Fuentes: Wellcome Images y Wellcome Library, Londres. <http://wellcomeimages.org>

SEMBLANZA BIOGRÁFICA DEL AUTOR

Después de completar su doctorado en el *Imperial College* de Londres, Miguel trabajó en el Centro de Historia de la Ciencia de la Universidad de Manchester y en el Departamento de Ciencia, Tecnología y Sociedad del CSIC. Sus intereses se centran en la historia de la biología contemporánea, con especial énfasis en la transición entre biología molecular y nuevas formas de producción de conocimiento a finales del siglo XX: biotecnología, bioinformática y genómica. Actualmente desarrolla un proyecto en el Departamento de Estudios de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Universidad de Edimburgo que investiga la historia de las iniciativas de cartografiado y secuenciación genómica que proliferaron durante la segunda mitad de la década de 1980 y confluyeron en el Proyecto Genoma Humano. Su libro *Biology, Computing and the History of Molecular Sequencing: From Proteins to DNA (1945-2000)* fue recientemente publicado por la editorial *Palgrave Macmillan*. Trabajó anteriormente como periodista y conserva un fuerte interés por la comunicación y divulgación científicas.

REFERENCIAS

- [1] Sobre Hopkins, Cambridge y la historia de la bioquímica ver a) <http://www.bioc.cam.ac.uk/about/history/>; b) Kamminga H. y Weatherall M.W. (1996) "The making of a biochemist. I: Frederick Gowland Hopkins' construction of dynamic biochemistry", *Medical History*, 40(3): 269-92; c) Martínez del Pozo A. (2009) *El nacimiento de la química de proteínas: de la ovalbúmina a la estructura de la hemoglobina, 1800-1960* (Editorial Nívola).
- [2] Sobre el descubrimiento de la doble hélice de ADN y el Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge ver a) http://www.nobelprize.org/educational/medicine/dna_double_helix/readmore.html y <http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/about-lmb/history-of-the-lmb/>; b) Olby R. (1991) *El camino hacia la doble hélice* (Alianza Editorial); c) Valpuesta J.M. (2008) *A la búsqueda del secreto de la vida: una breve historia de la biología molecular* (Editorial Hélice).
- [3] Sobre las técnicas de secuenciación de Sanger y su automatización (incluyendo vídeos y gráficos explicativos) ver a) http://www.instituto-roche.es/Biotecnologia_editorial/V44.html; b) García-Sancho M. (2010) "A new insight into Sanger's development of sequencing: from proteins to DNA, 1943-1977", *Journal of the History of Biology*, 43(2): 265-323.
- [4] Sobre el Instituto Sanger y el Proyecto Genoma Humano ver a) <http://www.sanger.ac.uk/about/history/>; b) Cook-Deegan R. (1994) *The Gene Wars: Science, Politics and the Human Genome* (Norton).
- [5] Ver a) Sanger F. (1988) "Sequences, sequences and sequences", *Annual Review of Biochemistry*, 57: 1-29; b) García-Sancho M. (2012) *Biology, Computing and the History of Molecular Sequencing: From Proteins to DNA, 1945-2000* (Palgrave Macmillan). Sobre el New Generation Sequencing ver <http://core-genomics.blogspot.co.uk/2013/11/sanger-seq-is-dead-if-you-only-read-one.html> Flavonoid- Wikipedia (<https://en.wikipedia.org/wiki/Flavonoid>)

104

El aceite de oliva virgen: ese gran desconocido



Resumen: El aceite de oliva virgen es el zumo del fruto de la *Olea europea* procedente de más de 358 variedades de olivos. Su obtención genera diversas impurezas químicas. Solo el aceite de oliva virgen extra es el único capaz de garantizar al consumidor la integridad de sus características biológicas.

Summary: *Virgin olive oil is the juice of Olea europea fruit prepared from 358 olive cultivar grooves. Its preparation generates several chemical imperfections. Extra virgin olive oil is the only able to provide the consumer the whole panoply of biological properties.*

Autor: Jesús de la Osada García
Departamento de Bioquímica y
Biología Molecular y Celular, Instituto
Aragonés de Ciencias de la Salud,
CIBEROBN

El aceite de oliva virgen es el zumo del fruto de la *Olea europea* obtenido por procedimientos físicos tales como molturación y prensado. Esta aparente sencillez esconde una gran complejidad ya que no existe un único aceite. El zumo obtenido de las distintas variedades de olivos es diferente en cuanto a su composición química y son más de 358 los tipos de árboles que se han cultivado en la cuenca mediterránea.

Un segundo aspecto que igualmente afecta a las características del aceite de oliva virgen proviene del cuidado de las aceitunas tanto cuando están en el árbol como después. Antes de la recogida, el principal enemigo es la mosca *Bactrocera oleae* que pone el huevo y su larva crea agujeros en la aceituna. Evitar el daño de la misma es importante porque la entrada de aire por esos agujeros oxida al aceite en el fruto. El momento de recogida de la aceituna es también un factor que modifica el aceite ya que los cambios de color del fruto se acompañan de importantes cambios de composición química.

En la Unión Europea, se emplean una serie de criterios para establecer la idoneidad para el consumo humano. El primero es el grado de acidez. El aceite posee ácidos grasos que han de ir unidos al glicerol, principalmente. Para el aceite de oliva, el ácido graso más abundante es el ácido oleico. Cuando se mide la acidez, se está ensayando el ácido oleico libre. Cuanto mayor sea, peor es el aceite y con valores superiores a 3, el aceite no es apto para el consumo humano.

El segundo criterio que han de cumplir los aceites es el nivel de peróxidos. Si, como ya he mencionado anteriormente, existen agujeros en la aceituna, por estos entra aire que oxida a los ácidos grasos, fundamentalmente a dos: el ácido linoleico y el linolénico. Estos no son tan abundantes como el ácido oleico, pero están presentes y se oxidan con más facilidad al ser polinsaturados. Los productos de la oxidación denominados peróxidos son responsables del sabor y olor rancio. Cuanto más alto es el nivel de peróxidos, peor calidad presenta el aceite y con valores superiores a 20, el aceite no puede usarse para el consumo.

El tercer requisito que han de superar los aceites es el de ser transparentes a la luz ultravioleta, concretamente a la longitud de onda de 270 nm. Si el aceite no deja pasar esta luz, implica que hay algo que la detiene y que no debería estar. La medida de la transparencia se denomina K270 y cuánto más alta indica peor calidad. Con valores superiores a 2, el aceite no es apto. Por último, se exige la puntuación de un panel de catadores entrenados para probar aceites. Nuestra lengua, parte posterior de la boca y nariz son un extraordinario laboratorio de análisis ya que pueden reconocer miles de compuestos químicos. Claro está que, como otras muchas facetas de la actividad humana, esto requiere un entrenamiento. Los catadores son personas con excelentes facultades de gusto y olfato entrenados para reconocer pequeñas imperfecciones en los aceites. Cuando paladean los aceites, les otorgan una puntuación tanto mayor, cuanto menos imperfecciones detectan.

Con los anteriores aspectos, los aceites de oliva del mercado se catalogan en tres categorías:

Aceite de oliva virgen extra. Es el mejor de todos, posee una acidez inferior a 0,8, un nivel de peróxidos inferior a 20, un K270 menor de 0,22 y la máxima puntuación del panel de catadores (mayor de 6,5) o sea un sabor irreprochable.

Aceite de oliva virgen. Ya no cumple los requisitos anteriores, puede tener una acidez inferior a 2, un nivel de peróxidos inferior a 20, el K270 menor de 0,25 y alcanza una puntuación del panel de 5,5.

Aceite de oliva. Es el corriente, posee acidez inferior a 1,0, nivel de peróxidos inferior a 15, K270 de 1, no se valora por panel de catadores. Este no se obtiene como tal, sino que es una mezcla de aceites de baja calidad, que se refinan, junto con aceite de oliva virgen.

Como se desprende de este somero panorama, el aceite de oliva virgen extra es el que mejor garantiza la calidad del producto y el que el consumidor ha de exigir que se le suministre. Químicamente, se trata de un vehículo de triglicéridos capaz de transportar centenares de sustancias lipó e hidrosolubles y con propiedades de retrasar las enfermedades cardiovasculares, cáncer y neurodegenerativas. No en vano se trata de un árbol divino según la mitología griega, ya que surgió de la tierra cuando la Diosa Atenea clavó su lanza. Son estas propiedades de efectos beneficiosos para la salud las que han hecho cambiar su percepción social y que su consumo se considere una inversión en salud.



Figura: Metáfora del aceite de oliva virgen. Reproducido con permiso de su autora: M^a Pilar Carpintero.

SEMBLANZA BIOGRÁFICA DEL AUTOR

El Dr. Jesús de la Osada García es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza, coordinador del grupo consolidado "Dieta Mediterránea y Aterosclerosis" del Gobierno de Aragón e investigador responsable del nodo aragonés del Centro de Investigación en Red de Obesidad y Fisiopatología de la Nutrición del Instituto de Salud Carlos III. Académico de la Real Academia de Doctores de España y de la Academia de Farmacia Reino de Aragón.

REFERENCIAS

1. http://www.nutricion.org/publicaciones/pdf/aceite_de_oliva.pdf
2. REGLAMENTO (CE) no 2568/ 91. Relativo a las características de los aceites de oliva y de los aceites de orujo de oliva y sobre sus métodos de análisis. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1991:248:0001:0083:ES:PDF>
3. http://www.magrama.gob.es/es/alimentacion/legislacion/recopilaciones-legislativas-monograficas/ACEITES_VEGETALES_I_1_tcm7-7533.pdf
4. http://www.unizar.es/departamentos/bioquimica_biologia/investigacion/osada/index.html
5. http://www.unizar.es/departamentos/bioquimica_biologia/investigacion/osada/public/RAD.pdf
6. <http://www.revespcardiol.org/es/conocimiento-accion-biologica-del-aceite/articulo/13133306/>