

La edición de este libro ha sido financiada gracias a los fondos del Proyecto de Innovación Educativa

PIE15-163

"Las verdaderas ideas y descubrimientos del profesor universitario surgen de la relación con los alumnos"

Luis García Montero

LA ENSEÑANZA DEL METABOLISMO

LA ENSEÑANZA DEL METABOLISMO RETOS Y OPORTUNIDADES

C O O R D I N A D O R E S
Miguel Ángel Medina Torres, Fernanda Suárez Marín, Francisco J. Alonso Carrión

El metabolismo es un incesante flujo de materia y energía que discurre en el interior de nuestras células y trasciende, con la enseñanza a los alumnos y la sociedad, para perpetuarse en el tiempo.

La silueta de la célula se nos presenta como una ventana a la dinámica del metabolismo, cosida por el fluir de vehículos en un nudo de circunvalaciones, metáfora de su complejidad y de como la docencia permite transmitir este conocimiento a la sociedad, que al igual que el metabolismo fluye trepidante en un bullir de vida

Bruno López & Raúl Montañez



LA ENSEÑANZA DEL METABOLISMO: RETOS Y OPORTUNIDADES

Miguel Ángel Medina Torres, Fernanda Suárez Marín, Francisco José Alonso Carrión
(Coordinadores)



"Las verdaderas ideas y descubrimientos del profesor universitario surgen
de la relación con los alumnos"

Luis García Montero

Tipografía empleada: En el cuerpo principal de texto, el tipo de letra *Century Gothic* a tamaño 10 y con un interlineado de 1,5 líneas. El mismo tipo de letra en tamaño 12 y color azul marino se ha empleado para los títulos de capítulos y subcapítulos. Para las notas a pie de página, se ha empleado el tipo de letra *Cambria* a tamaño 10 y con un interlineado sencillo. Estas notas introductorias están escritas con el tipo de letra *Calibri* a tamaño 12 y con un interlineado sencillo.

ISBN: 978-84-697-7814-2

Depósito Legal: MA 1582-2017

Nota de los coordinadores: © 2017 por los autores de los distintos capítulos. La versión electrónica de este libro, financiado por el Proyecto de Innovación Educativa de la Universidad de Málaga PIE15-163, estará libremente disponible en el Repositorio Institucional RIUMA bajo los términos y condiciones de la licencia Creative (CC BY-NC-ND) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





Dedicado a Kika (Dra. Francisca Sánchez Jiménez) con ocasión de su jubilación voluntaria anticipada. Por su labor docente (e investigadora) a lo largo de tantos años, en los que ha sabido ganarse no sólo el respeto y la admiración, sino también el cariño de todos los que hemos sido sus alumnos



PREFACIO

Los coordinadores del libro que tiene entre las manos somos profesores responsables de la docencia teórica en los tres grupos de la asignatura troncal *Bioquímica II* del Grado en Biología de la Universidad de Málaga. Los contenidos de esta asignatura son una visión global del metabolismo con especial énfasis en su regulación y su integración. Conscientes de que esta asignatura es percibida por buena parte de los estudiantes del Grado como "especialmente exigente y difícil" y de que dicha circunstancia había conducido a unas bajas tasas de "éxito" y de "rendimiento", decidimos presentar un proyecto de innovación educativa en la convocatoria de 2015 de la Universidad de Málaga. El proyecto, titulado *"Enseñanza-aprendizaje de la Bioquímica, una iniciativa basada en la colaboración inter pares y contrato de aprendizaje"*, contó con la colaboración de compañeros implicados en la docencia de otras asignaturas del área de conocimiento con contenidos metabólicos y fue aceptado con el código PIE15-163 y desarrollado durante los cursos académicos 2015-16 y 2016-17 con el objetivo de incrementar las tasas de "éxito" y "rendimiento" de las asignaturas implicadas. El proyecto se ha desarrollado prácticamente a coste cero con la implicación personal de los profesores, que han invertido innumerables horas adicionales a las reconocidas como nuestra dedicación docente. Cuando en el ecuador temporal del desarrollo del proyecto los coordinadores nos planteamos cuál sería la mejor forma de invertir los 1125 euros concedidos al proyecto, decidimos que esta era una excelente oportunidad para reflexionar acerca de la enseñanza del metabolismo y de poner por escrito dichas

reflexiones en un libro. Quisimos y pudimos contar con la colaboración de buena parte de los compañeros del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica que apoyaron con su firma el proyecto PIE15-163 y extendimos nuestra invitaciones a otros compañeros de dentro y fuera de la Universidad de Málaga. Nos enorgullece, nos honra y nos llena de agradecimiento que todas las invitaciones cursadas recibieran contestación afirmativa. Sin la generosa y desinteresada aportación de todos cuantos engrosaron la nómina de autores, este libro no habría sido posible. Por ello, aquí expresamos nuestro más sincero reconocimiento a todos ellos, que pasamos a nombrar. Del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica de la Universidad de Málaga hemos recibido aportaciones de los catedráticos Victoriano Valpuesta Fernández, Ana Rodríguez Quesada y Antonio Heredia Bayona, los profesores titulares María Josefa Pérez Rodríguez, José Luis Urdiales Ruiz e Ignacio Fajardo Paredes y la investigadora postdoctoral y profesora sustituta interina Beatriz Martínez Poveda. De otros departamentos de la Universidad de Málaga hemos contado con las aportaciones de la catedrática del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología Pilar Morata Losa, del catedrático del Departamento de Lenguajes y Ciencias de la Computación José Francisco Aldana Montes y los componentes de su grupo de investigación Khaos Ismael Navas Delgado, María Jesús García Godoy, Esteban López Camacho y Maciej Rybinski, del profesor titular (acreditado a catedrático) Ángel Blanco López, del Área de Conocimiento de Didáctica de las Ciencias Experimentales y del Doctor en Ciencias Químicas y actual doctorando del Programa de Doctorado "Educación y Comunicación Social" Ángel Luis García Ponce. De fuera de la Universidad de Málaga, hemos contado con las aportaciones del catedrático de la Universidad de La Laguna Néstor V. Torres Darias, de la catedrática de la Universitat de les Illes Balears Pilar Roca Salom y de sus

compañeros los profesores Jorge Sastre Serra y Jordi Oliver, de los catedráticos de la Universidad de Granada Rafael Salto González y María Dolores Girón González y su colaborador el Dr. José Dámaso Vílchez Rienda, del profesor titular de la Universidad de Alcalá Ángel Herráez, del investigador postdoctoral de la Universidad de Erlangen (Alemania) Guido Santos y del investigador postdoctoral de la empresa *Brain Dynamics* Carlos Rodríguez Caso. Todos los autores han tenido plena libertad a la hora de definir los contenidos y el formato de sus aportaciones, sin límites inferior o superior de extensión.

Hemos estructurado los contenidos del libro en diversas secciones. La primera presenta el *Proyecto* en cuyo marco se ha gestado la iniciativa que ha conducido a la edición del presente libro. La segunda sección la hemos titulado *¿Qué metabolismo?* e incluye diversas aportaciones personales que reflexionan acerca de qué metabolismo debe conocer un graduado en Bioquímica, en Biología, en Química, en Farmacia o en Medicina, así como una aportación acerca de qué bioquímica estructural y enzimología son útiles y necesarias para un estudiante que vaya a afrontar el estudio del metabolismo. La tercera sección, *Bases conceptuales*, analiza las aportaciones del aprendizaje colaborativo, el contrato de aprendizaje y el aprendizaje basado en la resolución de casos prácticos a la mejora del proceso enseñanza-aprendizaje dentro del campo de la Bioquímica y Biología Molecular, más concretamente en el estudio del metabolismo. La cuarta sección se titula *Herramientas*, es la más extensa e incluye las diversas aportaciones centradas en propuestas concretas de aplicación relevantes y útiles para la mejora de la docencia-aprendizaje del metabolismo. Sigue una sección dedicada a presentar de forma resumida los *Resultados* del proyecto PIE15-163. El libro concluye con una coda final en la que se reflexiona acerca del aprendizaje de la Química a la luz de la investigación didáctica.

Confiamos en que esta obra en su conjunto represente una modesta pero a la vez valiosa aportación útil para cuantos interesados en la docencia del metabolismo se acerquen a su lectura o consulta.

Los coordinadores del Proyecto PIE15-163 y de este libro.

NOTA DE AGRADECIMIENTO

La edición este libro ha sido posible gracias a la ayuda económica recibida por el Proyecto PIE15-163 de la convocatoria 2015-2016 de Proyectos de Innovación Educativa de la Universidad de Málaga.

EL PROYECTO



Proyecto PIE15-163: Enseñanza-aprendizaje de la Bioquímica,
una iniciativa basada en la colaboración *inter pares* y
contrato de aprendizaje

Miguel Ángel Medina, Fernanda Suárez, Francisco José Alonso Carrión¹

Resumen

La asignatura *Bioquímica II* del Grado en Biología de la UMA está calificada por buena parte de los estudiantes del Grado como "especialmente exigente y difícil". Esta valoración y diversas circunstancias que se detallan en la descripción del proyecto han llevado a que actualmente presente bajas tasas de "éxito" y de "rendimiento". Con el apoyo del Decano y promovido desde la Dirección del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, presentamos este Proyecto PIE dentro de la Modalidad A con el objetivo de mejorar las tasas de "éxito" y "rendimiento" no sólo de *Bioquímica II* sino también de su antecedente inmediato, la asignatura *Bioquímica I*. Para ello proponemos un Proyecto PIE basado en la herramienta del "contrato de aprendizaje" y las estrategias del "aprendizaje colaborativo". Se proponen diversas tareas presenciales y no presenciales, individuales y grupales colaborativas con las que los estudiantes se harán corresponsables de su formación. Practicarán y se entrenarán en la búsqueda de información científica contrastada, en la elaboración de resúmenes escritos y visuales, en el empleo de la estrategia de aprendizaje basado en la resolución de casos y en la elaboración de paneles claros, precisos y sintéticos con valor

¹ Afiliación de los coordinadores del proyecto: Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga.

divulgativo y como herramienta de apoyo al estudio. El cumplimiento del objetivo final (incrementar grande y significativamente las tasas de "éxito" y "rendimiento" de las asignaturas implicadas) contribuirá a mejorar los resultados ligados a los contratos programas del Centro y del Departamento. Subsidiariamente, la totalidad o parte de las iniciativas del Proyecto podrán ser transferidas a otras asignaturas impartidas por profesores del Departamento que participan en este Proyecto y los resultados obtenidos más destacados serán difundidos en congresos, reuniones y en formato de artículos en revistas especializadas.

Contexto: asignaturas implicadas

Bioquímica II. Asignatura de segundo semestre en el segundo curso del Grado en Biología. Muy masiva, esto es, con muy elevado número de alumnos matriculados. En el curso 2014/15 hemos superado los 300 alumnos matriculados con muy alta tasa de repetidores. En el curso 2015/16 se estima que habrá más de 300 alumnos matriculados, de ellos más del 50% repetidores. Por primera vez, habrá tres grupos "grandes" (en vez de dos, como hasta ahora) de clases teóricas.

Bioquímica I. Asignatura de primer semestre en el segundo curso del Grado en Biología. Muy masiva aunque con menos alumnos que *Bioquímica II*. En el curso 2013/14 tuvo 233 alumnos matriculados.

Fundamentos de Bioquímica. Asignatura de segundo semestre en el primer curso del Grado en Bioquímica. Esta carrera tiene *numerus clausus* limitando la entrada anual a 65-75 alumnos y es la segunda con nota de acceso más alta de la UMA. En 2013/14 se matricularon 67 alumnos y tuvo una tasa de "éxito" del **81%** y una tasa de "rendimiento" del **70%**.

Regulación del metabolismo. Asignatura de segundo semestre en el segundo curso del Grado en Bioquímica. Como *Bioquímica II*, se centra en los aspectos reguladores e integradores del metabolismo y es percibida

por los alumnos del Grado en Bioquímica como "especialmente difícil". El primer curso en que se impartió (2012/13) tuvo 46 alumnos matriculados y se obtuvo una tasa de "éxito" del **53%** y una tasa de "rendimiento" del **39%**. En el curso 2014/15 ha habido 77 matriculados. Se prevé un número similar para 2015/16.

Bioquímica. Asignatura de segundo semestre en el tercer curso del Grado en Química. Con número muy bajo de alumnos matriculados, que permite un seguimiento personal del progreso de cada uno. En 2013/14 se matricularon 30 alumnos y se obtuvo una tasa de "éxito" del **77%** y una tasa de "rendimiento" del **67%**.

Justificación del proyecto

La asignatura *Bioquímica II* de segundo curso (segundo semestre) del Grado en Biología de la UMA está centrada en el estudio del **metabolismo** y enfocada para resaltar sus aspectos **reguladores** y de integración, que lo muestran como una red dinámica, adaptativa, conectada y finamente regulada. Esto exige no sólo asimilar gran cantidad de conceptos, reacciones y fórmulas químicas, sino hacer además un continuo ejercicio de conexión entre conceptos, términos y reacciones vistos en distintos momentos del programa, a razonar los fundamentos bioquímicos de los procesos y su regulación y a aprehender su significado biológico. Buena parte de estas tareas del intelecto no van más allá de lo esperable y exigible como capacidades que debiera adquirir cualquier alumno universitario. Nuestra experiencia de muchos años de docencia en Ciencias muestra que, lamentablemente, este no es el caso para un porcentaje alto de nuestros alumnos. Por otra parte, como el propio nombre de la asignatura anuncia, es la segunda parte de una materia troncal en Biología (la Bioquímica y Biología Molecular) cuya primera parte integra los contenidos de la Bioquímica estructural, la Enzimología y la

introducción a la Biología Molecular que constituyen la asignatura *Bioquímica I*, que se imparte en el primer semestre del segundo curso del Grado en Biología de la UMA. Además, siendo la Bioquímica una ciencia cuantitativa que hace uso de conceptos fundamentales de la Química, una adecuada asimilación de sus contenidos y una fructífera adquisición de las correspondientes competencias específicas exige un conocimiento previo de la **Química** y del **cálculo** aritmético, diferencial e integral básicos. Todo esto no hace sino contribuir a acentuar la impresión de muchos de nuestros alumnos de la *Bioquímica II* como una asignatura **"especialmente exigente y difícil"**.

Cuando en el curso 2011/12 se impartió por primera vez esta asignatura sólo 90 de los 152 alumnos matriculados se presentaron a examen, lo cual representa una tasa del **59%**, claramente inferior a la del resto de asignaturas de segundo curso de Biología (con tasas de presentados -según información amablemente aportada desde el Decanato- comprendidas entre el 73 y el 94%), incluyendo la *Bioquímica I*, que tuvo una tasa de presentados del 74%. Parte de los 78 alumnos que no aprobaron *Bioquímica I* no cursaron *Bioquímica II* en el siguiente semestre a pesar de que ya estaban matriculados. La baja tasa de presentados en *Bioquímica II* se vio acompañada por unas aún más bajas **tasas de "rendimiento" y de "éxito"**, con valores del **20,4%** y **34,4%**, respectivamente. Los profesores encargados de la asignatura hicimos un sobreesfuerzo en los cursos siguientes, *reforzando las tutorías grupales* para todo el colectivo de la clase e implementando unas tutorías específicamente orientadas a "acompañar" a nuestros alumnos repetidores que supusieron una dedicación por nuestra parte en horas o "créditos" muy superior a la oficialmente reconocida. Ese arduo esfuerzo se ha visto parcialmente recompensado con unos resultados que muestran un *continuo crecimiento anual en las tasas de "rendimiento" y "éxito" de la asignatura*. El curso más

reciente con estadísticas completas es el 2013/14, en el que *Bioquímica II* alcanzó una tasa de "éxito" del **44%** y una tasa de "rendimiento" del **27%**. A pesar de la innegable mejora que estos números muestran, ni los profesores, ni los alumnos, ni el Departamento, ni el Decanato podemos sentirnos satisfechos con ellos. Los profesores encargados de la asignatura estamos dispuestos a redoblar nuestros esfuerzos y a probar nuevas vías de intervención para acelerar estos progresos. Tenemos claramente detectadas tres posibles causas que coadyuvan a esta bajas tasas: 1ª Una población creciente de alumnos matriculados por segunda y subsiguientes veces pero sin ninguna convocatoria usada. En el curso 2013/14 tuvimos 273 alumnos matriculados, superando en 40 alumnos matriculados a la segunda asignatura de segundo de Biología con más matriculados (precisamente, *Bioquímica I*) y en 105 alumnos a la asignatura de segundo con menos matriculados. 2ª Esa "fama" de *Bioquímica II* como asignatura "especialmente difícil y exigente" que persuade a muchos no convencidos de que les puede resultar más rentable centrarse en otras asignaturas antes que en esta. 3ª Buena parte del 51-61% de alumnos que no superan la *Bioquímica I* no se presentan a examen de *Bioquímica II* en el mismo curso. Por otra parte, hemos constatado que entre aquellos alumnos que se animan voluntariamente a participar de forma activa en las tutorías grupales especiales para el colectivo de la clase y/o las orientadas a alumnos repetidores las tasas de "éxito" se incrementan mucho más que lo que las estadísticas globales indican. Sin embargo, conseguimos que sólo un relativamente bajo porcentaje de alumnos voluntariamente participen en estas actividades de seguimiento tutorial "extraoficiales" y es aún menor el porcentaje de los alumnos que continúan con asiduidad estas actividades. En definitiva, hemos detectado bajas tasas de "**adherencia**" y escasa "**fidelización**".

Entendemos que esta problemática, que compartimos con nuestros alumnos, es también un problema que atañe al Departamento y a la Facultad. El "problema" se ha discutido y analizado en Consejo de Departamento y muy recientemente hemos conseguido ser invitados por el equipo decanal a participar en una reunión de la SubCOA para debatir el tema con representantes de alumnos, equipo decanal, coordinadores del Grado y de segundo curso y compañeros de otras asignaturas representados en dicha SubCOA. Fue en ese ámbito en el que los profesores de la asignatura planteamos públicamente como una nueva acción el presentar esta propuesta de PIE destinada a incrementar la "adherencia" y "fidelización" de nuestros alumnos con el objetivo final de atraer muchos más alumnos matriculados a las convocatorias de la asignatura y a conseguir finalmente mayores tasas de "éxito" y "rendimiento". **Nuestro caso y nuestra propuesta se ajusta perfectamente a la finalidad y objetivos específicos de la nueva modalidad A de Proyectos PIE** que se contempla en la presente convocatoria 2015-17. La propuesta cuenta con **el respaldo del Consejo de Departamento y el apoyo del Decano**, como se refleja en los documentos adjuntos como Anexos.

Pensamos que un elemento clave que coadyuvará a aumentar la "adherencia" y a garantizar la fidelización de los alumnos enrolados en las actividades voluntarias que se contemplan en este Proyecto es que tengan la percepción desde el principio de que se les garantiza un reconocimiento a sus esfuerzos. Esto es lo que garantiza la figura del **"contrato de aprendizaje"**, herramienta pedagógica que no es novedosa en sí pero cuya aplicación será muy novedosa en el contexto de las asignaturas impartidas en la Facultad de Ciencias. En *Bioquímica II* los criterios de evaluación establecen que en las convocatorias ordinarias el 70% de la nota final del alumno corresponde al resultado de su examen y el 30% a tareas de evaluación continua, que incluye un 15% por la

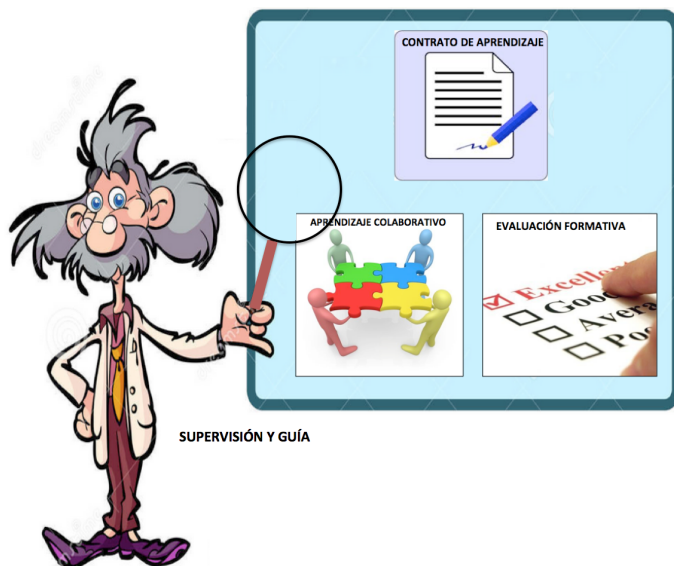
evaluación continua de las prácticas y un 15% por diversas tareas voluntarias (relaciones de problemas, seminarios, etc). Nuestro Proyecto PIE contempla ofertar una vía alternativa de tareas para evaluación continua en la que a los alumnos que se inscriban voluntariamente se les garantiza un mínimo de un 10% por el hecho de participar fielmente de principio a fin en esta experiencia piloto. Además, para contribuir a la muy necesaria promoción de la denominada "cultura del esfuerzo", cada alumno podrá alcanzar hasta un 10% adicional en función de su rendimiento. En *Bioquímica I* estas dos componentes se valorarán así: un 7,5% por cumplimiento del "contrato" y hasta un 7,5% por rendimiento. Esta vía alternativa de trabajo para la evaluación continua supone dar un mayor peso global a la evaluación continua (cuya contribución a la nota final aumenta del 30 al 35%, disminuyendo el peso relativo del examen desde el 70 al 65%), algo que contribuirá a aumentar las tasas de "adhesión" y "fidelización". Las tareas incluidas en este Proyecto se realizarán de forma presencial en las diferentes tutorías grupales programadas y de forma virtual a través de las diversas herramientas disponibles en *Campus Virtual* para estimular y facilitar el trabajo individual y grupal del alumno. Enfatizaremos este último aspecto, convencidos de las ventajas de las estrategias de enseñanza-aprendizaje basadas en un trabajo colaborativo entre los estudiantes (lo que denominamos en el título "colaboración *inter pares*") en el que el profesor asume el rol de orientador. Planteamos una propuesta de Proyecto en el que "el problema" específico de *Bioquímica II* lo situamos en el contexto de la materia troncal, motivo por el que hemos decidido presentar una iniciativa conjunta con los profesores de la asignatura *Bioquímica I*. Planteamos diversas tareas concretas que sirvan para cubrir lagunas formativas en Química, estimular el autoaprendizaje y el aprendizaje colaborativo, emplear el enfoque **Problem-Based Learning** (aprendizaje basado en la resolución de casos) -un enfoque que es central

en la enseñanza universitaria de los países nórdicos desde hace decenios pero que en la universidad española es todavía muy poco empleado, lo que lo hace relativamente innovador- y promover el **acercamiento lúdico** al aprendizaje a través de juegos y otras actividades lúdicas centradas en la temática y contenidos de la materia -con el convencimiento de que lo lúdico no tiene que estar reñido con el rigor exigible en el ámbito de la ciencia y con la seguridad en su éxito que nos aporta muchos años de aplicar este tipo de acercamientos en otras asignaturas -. Los alumnos se entrenarán en buscar información, elaborar textos y paneles resúmenes y en compartir y discutir contenidos y resolución de problemas y casos con sus compañeros. Les resultará altamente estimulante que contemplemos que los productos finales generen algo "tangible", como la edición de un "atlas metabólico" o el diseño y producción de unas "camisetas metabólicas". En el primer año de vigencia del PIE proponemos ofertar esta experiencia piloto al colectivo de **alumnos repetidores** de las asignaturas *Bioquímica I* y *Bioquímica II*, porque con ellos partimos con la ventaja de que -al menos, sobre el papel- tienen ya un cierto conocimiento de los contenidos de las asignaturas, de forma que las actividades se pueden ir desarrollando sin necesidad de sincronizarlas al avance del temario en las clases convencionales. Sin embargo, contemplamos que la evaluación de los resultados obtenidos en el primer curso nos permitirá ampliar la oferta a la totalidad de alumnos matriculados en el segundo año de vigencia del PIE. Aunque la masificación de ambas asignaturas impone que la mayoría de las horas presenciales de teoría se desarrollen actualmente bajo el formato "vertical y unidireccional" de las denominadas "clases magistrales", confiamos en que la experiencia adquirida con este PIE nos permita introducir formatos más participativos en al menos parte de las horas presenciales en futuras ediciones de nuestras asignaturas. Además, estamos convencidos de la **proyección** de las iniciativas contempladas en

esta propuesta PIE, adaptables, exportables y transferibles a otras asignaturas y titulaciones. Como prueba de este convencimiento, consideramos un valor añadido del presente PIE el que hayamos logrado la adhesión de 3 profesores responsables del resto de asignaturas del Departamento con contenidos metabólicos; en concreto, dos asignaturas del Grado en Bioquímica y una del Grado en Química. Estos 3 profesores, que forman parte del grupo de investigadores firmantes del PIE, cumplirán dos importantes funciones dentro de esta acción: 1º Servirán de "evaluadores internos" de las tareas desarrolladas por profesores y alumnos de las dos asignaturas enroladas en este proyecto piloto, *Bioquímica I* y *Bioquímica II*. 2º Determinarán qué iniciativas y cómo pueden ser transferidas para su aplicación en sus respectivas asignaturas, que comparten contenidos metabólicos pero que se diferencian en que ninguna tienen números tan elevados de estudiantes matriculados.

Finalmente, con la experiencia obtenida en el desarrollo del PIE estaremos dispuestos a *participar en las jornadas de innovación educativa* que tradicionalmente se han asociado a las convocatorias PIE de la UMA pero además, muy probablemente nos animaremos a **difundir los resultados obtenidos** en congresos científicos especializados, como el

Workshop de enseñanza de la Bioquímica asociado a los Congresos de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular y otros, así como en revistas especializadas.



La **figura adjunta** resume visualmente los pilares fundamentales de nuestra propuesta de Proyecto PIE: el "contrato de aprendizaje" y el "aprendizaje colaborativo" llevado a cabo por los estudiantes en un ambiente relajado en el que se sientan corresponsables con el acompañamiento de sus profesores, que ejercerán la necesaria tarea de supervisión y guía, además de ser "evaluadores externos" de los resultados obtenidos por los alumnos.

Objetivos

Los *objetivos específicos de cada actividad propuesta* se enuncian dentro del apartado C. De forma global, el objetivo central relacionado con la *organización y coordinación docente* es evaluar el grado de proyección y transferibilidad de las actividades propuestas para su exportación y adaptación a otras asignaturas impartidas por el Departamento. En relación con los ámbitos de la *enseñanza-aprendizaje*, el objetivo es practicar fórmulas más participativas que incentiven un aprendizaje colaborativo entre los estudiantes con la supervisión y guía del profesor. Respecto al *ámbito tecnológico*, el objetivo central es fomentar un mayor uso activo por parte de los estudiantes de las TIC y las herramientas disponibles en *Campus Virtual*. En relación a la *finalidad de los nuevos Proyectos tipo A* propuestos en la presente Convocatoria 2015-17 de Proyectos de Innovación Educativa de la UMA, el objetivo es conseguir mejoras relacionadas con los contratos programas del Centro (Facultad de Ciencias) y el Departamento (de Biología Molecular y Bioquímica). A ello contribuirá la consecución del **objetivo final** de este Proyecto, esto es, conseguir grandes incrementos en las tasas de "éxito" y de "rendimiento" de las asignaturas *Bioquímica I* y *Bioquímica II*. Finalmente, aunque no por ello menos importante, proponemos el *objetivo divulgativo*

de participar activamente en la difusión de los resultados obtenidos en el proyecto.

Metodología

Método de aprendizaje colaborativo

[Nota: Este método, pilar central del Proyecto, se ilustra aquí con la descripción de su empleo en la actividad central propuesta, "tarea de trabajo grupal colaborativo de los contenidos del temario" (actividad 3)].

Los alumnos serán divididos en varios grupos de trabajo, cada uno con un portavoz. El programa de la asignatura se abordará partiendo del análisis global de los grandes bloques que integran el metabolismo. Cada grupo de trabajo preparará uno de los temas bajo la supervisión del profesor de manera completamente **integrada**. Buena parte de toda esta tarea se realizará de manera no presencial a través de las diversas herramientas disponibles en *Campus Virtual*. En particular, se habilitará para cada grupo un espacio *Wiki* para su trabajo colaborativo. Como paso previo a esta preparación el profesor indicará cuáles son los principales ejes o puntos metabólicos a destacar de cada bloque y sugerirá iniciativas para que los propios estudiantes **auto-controlen su aprendizaje**, llevando a cabo trabajos de exploración bibliográfica, realización de mapas conceptuales de las principales vías metabólicas implicadas, resolviendo preguntas tipo test y problemas de aplicación a situaciones metabólicas concretas.

Tras este primer paso, el profesor valorará el grado de madurez y aprendizaje de los objetivos alcanzados mediante un proceso de **evaluación formativa no calificable** numéricamente, destinado a fomentar la **metacognición** de los estudiantes. Es decir, pretendemos que desde el principio los alumnos sean capaces de analizar por sí mismos lo que han aprendido/saben y a detectar lo que todavía desconocen o tienen

confuso. Desligar la evaluación de la calificación en estas primeras etapas consideramos será de gran utilidad para que los alumnos puedan reconstruir sus propios conocimientos y autorregulen su proceso de aprendizaje. Caso de que tras esta primera evaluación formativa el profesor observase que los alumnos no han alcanzado el grado de madurez exigido en su proceso de aprendizaje, este reforzará y guiará sus conocimientos llevando a cabo **tutorías grupales** y propondrá nuevas actividades hasta que finalmente los objetivos se hayan satisfecho. A partir de este momento, los alumnos elaborarán una propuesta o **informe final** del trabajo realizado. En dicho informe, resumirán los aspectos más destacados del bloque temático que tuvieron que preparar, las principales dificultades que encontraron, así como los posibles errores que no deberían cometerse, etc.

La propuesta de informe final una vez supervisada por el profesor será distribuida entre los demás grupos de trabajo. A continuación, cada grupo la utilizará como punto de partida para refinarla con sus propias aportaciones incorporando, en su caso, nuevos matices o aspectos no tenidos en cuenta por el grupo de trabajo que inicialmente los elaboró. Resultado de este proceso de intercambio de informes entre grupos de trabajo, todos los alumnos o una representación de ellos elaborarán un resumen global de todos ellos. Este informe será una de las fuentes que junto con la bibliografía específica recomendada por el profesor el alumno empleará para abordar el examen final de la asignatura.

En el examen final la evaluación que el profesor llevará a cabo tendrá carácter calificador y definirá la nota final alcanzada por cada estudiante. Dado que cada persona/alumno tiene unas habilidades y capacidades naturales que les son propias, la idea es que el examen final incluya preguntas de muy variada naturaleza: preguntas tipo test con las que se evaluará la precisión de los razonamientos alcanzados; temas cortos,

dónde se valorarán las capacidades integradora y de resumen de los estudiantes; casos prácticos, donde se tendrá en cuenta la capacidad de resolver problemas concretos, etc. Realizada la evaluación el profesor citará a los estudiantes para indicarles personalmente los resultados obtenidos. Se pretende aprovechar con ello el carácter formativo que debe tener todo proceso de evaluación, al margen de la obtención de una calificación numérica concreta.

Régimen de trabajo: Presencial y no presencial. Se convocarán reuniones de seguimiento/tutorías colectivas presenciales con una periodicidad concreta (una sesión presencial de 2 horas al mes). El trabajo no presencial será individual y grupal fomentando el uso de los recursos disponibles en *Campus Virtual* (vg.: Wiki).

Evaluación de progreso

1. Evaluación diagnóstica: inicial, informa sobre los conocimientos previos. **2. Evaluación formativa:** al finalizar cada tarea de aprendizaje, informa de los logros obtenidos. Como una forma de "recompensa", el estudiante conserva su mejor puntuación, una vez comparada esta con las puntuaciones obtenidas anteriormente. **3. Evaluación sumativa:** al finalizar el proceso, constata el logro de los objetivos ("evaluación tradicional").

Evaluación de tareas

1. Autoevaluación. **2. Coevaluación:** evaluación entre iguales. **3. Evaluación por el docente:** i) *Evaluación individual:* i.e. resolución de test, pregunta breve abierta. ii) *Evaluación grupal:* i.e. elaboración de póster, resumen, informe.

Criterios de evaluación de tareas

1. Claridad y organización en la presentación. 2. Pertinencia y adecuación del contenido. 3. Grado de elaboración y profundidad de lo expuesto y riqueza de las conclusiones: i) En qué medida se utilizan adecuadamente los contenidos manejados. ii) En qué medida lo expuesto es fruto de un trabajo de elaboración propia y no de simple traslación ("copia y pega") literal de información. Valoración de la calidad, profundidad y coherencia de los argumentos utilizados para sostener las ideas.

DISEÑO DE LAS ACTIVIDADES PROPUESTAS

[Nota: En *Bioquímica I* no se llevarán a cabo la actividad 4. En *Bioquímica II* la actividad 3 conducirá a generar como "producto final" un "Atlas metabólico" que editaremos al final del segundo año del Proyecto para su posterior publicación en formato electrónico y -si fuere posible- en formato impreso].

Actividad 1. Repaso de conceptos claves de la Química

1. Objetivo: Reforzar el conocimiento de las bases químicas esenciales para la Bioquímica. 2. Actividad: Repaso de los conceptos, fórmulas y ecuaciones de la Química esenciales para la Bioquímica. 3. Planificación: Organización en una sesión presencial de presentación de la información previamente disponible en *Campus Virtual* y de puesta en común y cierre. i) *Para Bioquímica I* en el primer semestre se revisarán los conceptos de pH, pK_z , disoluciones tampón, cinética química y reactividad orgánica. ii) *Para Bioquímica II* en el segundo semestre se revisarán la termodinámica, el equilibrio químico y las reacciones redox. 4. Evaluación de la actividad: Integrada en la prueba de diagnóstico (actividad 2).

Actividad 2. Prueba de diagnóstico

1. Objetivo: Fomentar la confianza del estudiante en sus propias capacidades. 2. Actividad: Resolución de cuestiones planteadas en

exámenes previos de la asignatura. 3. Planificación: Organización en una sesión presencial de presentación y de puesta en común y cierre. i) *Planteamiento* de las cuestiones seleccionadas en una sesión que tenga lugar al final del semestre. ii) *Resolución individual* de un problema concreto. iii) Estructuración de *grupos informales de aprendizaje colaborativo* en los que el estudiante trabaje sobre el problema planteado durante 3-5 minutos. iv) *Contraste* de soluciones. v) Formulación de preguntas, *discusión conjunta crítica*, valoración constructiva. 4. Evaluación de la actividad: Autoevaluación, coevaluación y evaluación por el docente.

Actividad 3. Tareas de trabajo grupal colaborativo de los contenidos del temario

1. Objetivo: Fomentar el empleo del método de aprendizaje colaborativo. 2. Actividad: Repaso de los contenidos del temario por grupos que se reparten la tarea e intercambian sus roles a lo largo del desarrollo de la actividad (ver descripción detallada al comienzo de esta sección C del Proyecto). 3. Planificación: Organización esencial en *tarea no presencial colaborativa* a través del uso de TIC y herramientas del *Campus Virtual*. Varias sesiones presenciales de presentación, de seguimiento y de puesta en común y cierre. En el caso de *Bioquímica II*, se contempla adicionalmente la edición y exposición pública de paneles seleccionados y la elaboración y edición final de un "atlas metabólico" como herramienta de ayuda al estudio. 4. Evaluación de la actividad: Autoevaluación, coevaluación y evaluación por el docente.

Actividad 4. Tareas de integración basada en la metodología de aprendizaje basado en la resolución de casos ("Problem.Based Learning"). Sólo para Bioquímica II.

1. Objetivo: *Integrar el conocimiento de las principales vías metabólicas. Conocer la complejidad del metabolismo. Identificar puntos de regulación concertada y recíproca de las distintas rutas metabólicas. Analizar la importancia de dicha regulación a corto y largo plazo.* 2. Actividad: *Estudio en grupo de casos paradigmáticos de integración metabólica seleccionados en base a su interés y relevancia en relación a los contenidos de la asignatura.* 3. Planificación: *Organización en dos sesiones presenciales, una de presentación y otra de exposición de trabajos y cierre.* i) *Estructuración de equipos de trabajo en grupos de base colaborativa, fomentando la interdependencia positiva.* ii) *Reparto de casos por grupos al inicio del proyecto.* iii) *Estudio del caso guiado a través de tutorías presenciales y/o virtuales, con apoyo del espacio virtual.* iv) *Elaboración por parte de cada grupo de un resumen distribuido con una semana de antelación al resto de grupos. Redacción voluntaria de un dossier, tan amplio como el grupo considere oportuno, donde queden reflejadas la profundidad del estudio y la riqueza de las conclusiones.* v) *Exposición oral del caso (máximo de 15 min por grupo) al final del semestre. Todos los componentes del grupo deben participar y aportar valor. Todos ellos deben ser capaces de defender cualquier parte del trabajo y son responsables del mismo en su totalidad.* vi) *Formulación de preguntas, discusión conjunta crítica, valoración constructiva (máximo de 15 min por grupo).* 4. Evaluación de la actividad: *Autoevaluación, coevaluación y evaluación por el docente.*

Actividad 5. Tareas lúdicas y creativas.

1. Objetivo: *Fomentar la creatividad del estudiante y su confianza en las bondades de los enfoques lúdicos aplicados a la enseñanza-aprendizaje.* 2. Actividad: i) *Propuesta por parte de los alumnos de juegos con contenidos bioquímicos completamente originales o basados en conocidos juegos de mesa, como el trivial.* ii) *Concurso de ideas para el*

diseño de camisetas con contenidos metabólicos 3. Planificación: Organización en una breve sesión presencial de presentación, desarrollo de las propuestas por vía no presencial y sesión presencial de puesta en común y cierre. i) Se contempla la implementación de los juegos en una sesión fuera del horario académico en la que se invitaría a la participación voluntaria de alumnos del curso no enrolados en esta iniciativa. ii) Se contempla una edición limitada de camisetas con los diseños ganadores del concurso de ideas. 4. Evaluación de la actividad: Autoevaluación, coevaluación y evaluación por el docente.

Actividad 6. Resolución de preguntas de exámenes anteriores.

1. Objetivo: Fomentar la confianza del estudiante en sus propias capacidades. 2. Actividad: Resolución de cuestiones planteadas en exámenes previos de la asignatura. 3. Planificación: Organización en una sesión presencial de presentación y de puesta en común y cierre. i) *Planteamiento* de las cuestiones seleccionadas en una sesión que tenga lugar al final del semestre. ii) *Resolución individual* de un problema concreto. iii) Estructuración de *grupos informales de aprendizaje colaborativo* en los que el estudiante trabaje sobre el problema planteado durante 3-5 minutos. iv) *Contraste* de soluciones. v) *Formulación de preguntas, discusión conjunta crítica, valoración constructiva*. 4. Evaluación de la actividad: Autoevaluación, coevaluación y evaluación por el docente.



¿QUÉ METABOLISMO?



¿Qué metabolismo debería conocer un estudiante de bioquímica?

Victoriano Valpuesta¹

El simple análisis del índice de cualquier libro de texto general sobre la BIOQUÍMICA, que los hay muchos y buenos, podría contestar a esta pregunta. El orden de los contenidos puede variar de texto a texto, pero siguiendo lo más tradicional, se empezaría por la ruta metabólica de la glucólisis y se acabaría por las rutas catabólicas de los nucleótidos. Y de todas estas rutas, ¿qué habría que conocer? TODO, es decir, los metabolitos y las enzimas que catalizan las reacciones metabólicas. El resultado final se podría asimilar a un enorme mapa, atlas, metabólico cosido a base de horas de estudio y memorización en aquellas neuronas que hacen de “disco duro” del cerebro. En años de estudio y docencia en esta parte de la Bioquímica, el metabolismo, este proceso que he descrito es el que perciben como obligado para algunos Profesores e inevitable para casi todos los alumnos. Sin embargo, en mi opinión, el metabolismo aprendido solamente de esta manera sería extraordinariamente pobre, además de insuficiente y, por supuesto, estéril, pues toda esa información, y de forma exhaustiva, estará asequible al bioquímico en cualquier momento que lo necesitara en su carrera profesional. Y, entonces, ¿qué es el metabolismo?

¹ Afiliación: Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga.

Quizás un par de ejemplos, muy generales, puedan ser más útiles para ilustrar lo que es el metabolismo y, sobre todo, lo que debe saber de él un profesional como se espera que sea el graduado en Bioquímica. Por ejemplo, la simple lectura de un análisis clínico de una persona donde se muestra que hay un contenido de glucosa por encima del rango establecido, a un paciente, y a veces hasta el mismo médico, solo le indica que es diabético. Pero la lectura de un bioquímico debe, al menos, llevar a algunas preguntas al respecto. ¿Por qué a mí? ¿Es heredable? ¿Cómo le ha afectado, y le va a afectar, la dieta? ¿Qué efectos secundarios tiene? ¿Qué órganos pueden afectarse? ¿Cómo se baja la concentración en sangre? Y así tantas preguntas. Otro ejemplo, cuando se lee en la prensa que en una estación de tren en Helsinki se han encontrado unas petunias de color naranja, lo que se considera una rareza, y que el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos había obligado a su destrucción. También este caso, aunque no lo parezca, es real [1]. El lector no se haría más preguntas y archivaría la noticia en el cajón de curiosidades que le bombardean cada día. El bioquímico no podría menos que preguntarse, y contestarse, entre otras cuestiones: ¿por qué la rareza?, ¿influyó la temperatura de Helsinki?, ¿de qué están contaminadas?, ¿tendrán el mismo perfume? En ambos ejemplos, las preguntas que se indican, y muchas otras que pudieran hacerse, pueden tener una respuesta metabólica. Al fin y al cabo, se trata de dos metabolitos, glucosa y pelargonidina, que se producen en un organismo vivo en un momento determinado, que su concentración intracelular fluctúa dependiendo de los individuos y del momento, y que el mantenimiento de una concentración dentro de un rango es importante para el funcionamiento del individuo. Las respuestas a estas cuestiones están claramente más allá del conocimiento de un atlas metabólico global, tal como se apuntó con anterioridad. Este conocimiento adicional

es el que quisiera señalar en este ensayo. Todos ellos, los voy a englobar en tres grandes apartados.

REGULACIÓN

Quizás sea el estudio del metaboloma [2], conjunto de metabolitos en un sistema biológico en un momento determinado, el exponente máximo del reduccionismo bioquímico. El conjunto de metabolitos, al que hay que añadir los iones metálicos, debería explicar el funcionamiento de los sistemas biológicos. El acotamiento espacial de un sistema biológico en relación al metaboloma puede ir desde un subdominio intracompartimental hasta el individuo en su totalidad, pasando por los diferentes espacios que puedan existir o crearse en él. En este contexto, no es difícil pensar en la existencia de un metaboloma cambiante, de forma continua, como resultado de la actividad de los diferentes sistemas y su relación con el entorno, es decir a lo largo de un vector de tiempo. En realidad, la foto estática de un metabolismo único no existe. Estas consideraciones llevan a dos conclusiones inmediatas: la primera que es el metabolismo es cambiante en respuesta a situaciones diferentes, la segunda es que dichos cambios hacen posible la viabilidad del sistema en su nueva situación. Esto es la REGULACIÓN METABÓLICA [3]. Conocer la regulación metabólica es tan importante como conocer los agentes que participan, metabolitos y enzimas, y desde luego puede dar respuesta a algunas de las preguntas que arriba se formularon sobre la diabetes o las petunias de color naranja.

El estudio de la Regulación Metabólica es realmente complejo, pues tiene dos aspectos aparentemente contrapuestos, pero que han de ser necesariamente complementarios. El primero es claramente reduccionista: conocer cuáles son las interacciones moleculares, y las leyes físico-químicas, que explican lo que hemos indicado como adaptación

metabólica. El segundo es sistémico, es decir el conjunto de interacciones moleculares que se pueden asociar a una adaptación metabólica no debe perder de vista que la respuesta del individuo es global. Sin pretender ser exhaustivo, a continuación, indicaré algunas áreas de conocimiento que conforman uno y otro aspecto, el reduccionista y el sistémico, y que deberían formar parte del aprendizaje del metabolismo y su regulación.

En el estudio reduccionista, a veces, no se enfatiza suficientemente la importancia de conocer **elementos básicos de la reactividad química**. Me refiero fundamentalmente al conocimiento de los requerimientos energéticos y los aspectos cinéticos, más allá de la catálisis, que sirven para interpretar adaptaciones metabólicas [4]. Hay una reactividad química en el metabolismo que puede ser determinante en algún momento. Por ejemplo, en el metabolismo energético lo es, así como en muchos de los casos de ingeniería metabólica. Ejemplos de conceptos sencillos, pero que son de aplicación en este apartado, son el alejamiento del equilibrio y la acción de masas.

Los estudios más clásicos basados en cinética, efectores, modificaciones post-traduccionales son obligatorios, aunque parecen que ocupan menos espacio en la bibliografía especializada. Entre ellas, son las modificaciones post-traduccionales, incluidas el etiquetado de las enzimas, las que van ganando importancia.

La regulación a nivel **transcripcional** va adquiriendo mayor relevancia, de forma paralela al desarrollo de los estudios genómicos [5]. Bien descrita en algunos casos, pero con frecuencia está ausente en muchas de las rutas metabólicas. Mi pronóstico es que, de forma paralela a la creciente disponibilidad de información en este nivel de regulación, existe un desafío de sistematización. Por ejemplo, ya existe la posibilidad del análisis del transcriptoma a nivel celular [6]. Es previsible que va a haber

mucha información sobre la expresión de genes que codifican enzimas metabólicas, en diferentes tipos celulares y estados de desarrollo, que deberá analizarse para explicar la regulación metabólica. Este aspecto, desde el punto de vista docente, puede ser un problema, pues exigirá análisis globales, es decir sistémicos.

Como se ha indicado anteriormente, el conocimiento de la regulación metabólica exige poder hacer en determinados momentos análisis globales en los diferentes sistemas biológicos que se estudian. En este sentido, hay dos áreas que deben estudiarse. La primera, bien establecida en los libros de textos, está relacionada con la **compartimentación metabólica, el transporte, la acción hormonal, segundos mensajeros y las cascadas de señalización**, fundamentalmente [7]. Estos estudios, obligados, no solo deben enfocarse desde el punto de vista causal, es decir de los componentes moleculares que participan en los cambios metabólicos, sino que tienen que considerarse también los aspectos funcionales, es decir que ocurren para conservar la viabilidad del organismo.

La segunda área exige el uso bien de modelos establecidos, o la accesibilidad a nuevas herramientas. En el primer caso se encuentran los modelos de **análisis de control metabólico**. Su estudio sigue siendo de interés, más allá de por su capacidad de predicción por el esfuerzo integrador que supone, basado en datos empíricos. En el caso de las nuevas herramientas hay que pensar en las propias de la **Biología de Sistemas**. En este campo no tengo información suficiente para delimitar sus contenidos, aunque sí conocimiento de su aplicación en casos concretos con establecimiento de las redes de regulación. Mi predicción es que va a ser cada vez más importante esta área en el estudio y predicción de la regulación metabólica, aunque en el contexto de un graduado en Bioquímica lo que procedería es una **introducción** a la misma. Análisis de

algún caso de **ingeniería metabólica** [8], especialmente avanzados en levaduras, deben ayudar a entender la importancia de esta área.

PLASTICIDAD

Es el segundo apartado que considero esencial que se integre en el conocimiento que debe tener del metabolismo un graduado en Bioquímica. Es un aspecto transversal que no tiene cuerpo de doctrina, pero que debe tenerse en cuenta en el momento de analizar un estado metabólico. El concepto me viene asociado al de plasticidad en la expresión de genes que han encontrado los biólogos del desarrollo y al de plasticidad fenotípica que se ha empleado para comprender la evolución del comportamiento social avanzado. En definitiva, se trataría de encontrar una explicación a todas las variantes que se pueden dar en una ruta metabólica y su capacidad de adaptación a múltiples entornos diferentes, basada en la existencia de gran variabilidad genética, inter- e intraespecífica, cuya combinación ofrece multitud de respuestas. Hay algunos casos sencillos donde este concepto es fácil de incluir en el estudio metabólico, como es el caso de las isoenzimas y su expresión diferencial a nivel celular, incluida su compartimentación intracelular. En el futuro, con la ampliación de los estudios genómicos, hay que incluir en el análisis la presencia de familias génicas, la abundancia de alelos, y la variabilidad genética en general. Quizás sea en el metabolismo vegetal, y en especial en el **metabolismo secundario** [9], donde hay ejemplos paradigmáticos de plasticidad metabólica, como consecuencia por un lado del proceso de ploidización que han sufrido muchas especies vegetales, como por la gran variabilidad fenotípica que se puede encontrar dentro de la misma especie. De cualquier forma, un esfuerzo continuo de análisis de **metabolismo comparado** debe incluirse en el estudio de esta disciplina. Para la plasticidad explicada por la variación

interespecífica quizás sea en el metabolismo de **microorganismos** donde se encuentran los mejores ejemplos.

EVOLUCIÓN

La gran diversidad metabólica que se puede encontrar entre los organismos vivos hay que ponerla en un contexto evolutivo para conocerla en profundidad. El término evolución está asociado al de plasticidad, en el sentido de que el desafío en el proceso de selección natural se solventaba con un aumento de la plasticidad, incluida por supuesto la plasticidad metabólica. La base fundamental de esta relación entre metabolismo y evolución está en la enorme variabilidad interespecífica en los genes que pudiéramos denominar como metabólicos, es decir que codifican proteínas que participan en el metabolismo y su regulación. El contexto donde se debe analizar es en la búsqueda de funcionalidad y adaptación a condiciones externas cambiantes de la gran diversidad de organismos vivos. Nuevamente, al análisis reduccionista, por obligación, de las rutas metabólicas funcionales en diferentes especies, hay que añadir la consideración holística de la especie, su entorno y su evolución. En resumen, se trata de un ejercicio de **análisis de metabolismo comparado** entre diferentes especies, en el que hay que conocer los elementos moleculares y estructurales, así como la fisiología y la historia de las especies comparadas [10]. Quizás, como en el caso de la plasticidad, los mejores ejemplos se encuentran en el **metabolismo vegetal** y, sobre todo, **microbiano**.

Este campo de metabolismo y evolución va a seguir ampliándose en los años venideros, no solo por la mayor información que va a estar disponible, sino por la posibilidad que hay en la actualidad de superar las barreras de las especies.

En resumen, aunque los elementos formales que se enseñen estén en los libros de texto, no se van a equivocar todos, se trataría de al menos en una selección de rutas metabólicas estudiarlas a fondo, de forma que se integren aspectos claros de regulación, a todos los niveles, así como de plasticidad metabólica y consideraciones evolutivas. Esto no está en los textos, normalmente. En definitiva, estudio a fondo de ejemplos paradigmáticos pueden ser muchos más formativos, que estudios extensos de múltiples rutas, con mucha menor profundidad.

Referencias²

1. Servick K. (2017) *Science* 356: 792. [doi: 10.1126/science.356.6340.792]
2. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G (2012). Innovation: metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 13: 263–269. doi:10.1038/nrm3314
3. Metallo CM, Vander Heiden MG (2013) Understanding Metabolic Regulation and Its Influence on Cell Physiology. *Molec. Cell* 49: 388-398.
4. Wegner A, Meiser J, I Weindl D, Hiller K (2015) How metabolites modulate metabolic flux. *Current Opin. Biotech.* 34: 16-22.
5. Barrès R, Zierath JR (2016) The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nature Rev. Endocrinol.* 12: 441-451.
6. Gracida X, Calarco JA (2017) Cell type-specific transcriptome profiling in *C. elegans* using the Translating Ribosome Affinity Purification technique. *Methods* doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.06.023>
7. Zecchin A, Stapor PC, Goveia J, Carmeliet P (2015) Metabolic pathway compartmentalization: an underappreciated opportunity? *Current Opin. Biotech.* 34: 73-81.
8. Fletcher E, Krivoruchko A, Nielsen J (2016) Industrial Systems Biology and Its Impact on Synthetic Biology of Yeast Cell Factories. *Biotech. Bioeng.* 113: 1164-1170.
9. Morant M, Schoch GA, Ullmann P, Ertunc T, Little D, Olsen CE, Petersen M, Negrel J, Werck-Reichhart D (2007) Catalytic activity, duplication and evolution of the CYP98 cytochrome P450 family in wheat. *Plant Molec. Biol.* 63: 1-19.
10. Wheeler G, Ishikawa T, Pornsaksit V, Smirnov N (2015) Evolution of alternative biosynthetic pathways for vitamin C following plastid acquisition in photosynthetic eukaryotes. *eLife* 4:e06369. DOI: 10.7554/eLife.06369

² Las referencias indicadas solo tienen el valor de muestra de un tipo de análisis metabólico al que se está refiriendo en el texto.

¿Qué metabolismo debería conocer un estudiante de biología?

Miguel Ángel Medina³

En mis más de 30 años de experiencia docente en la Universidad de Málaga, he tenido ocasión de participar en la docencia teórica y/o práctica de una amplia diversidad de asignaturas (de los diferentes ciclos universitarios) adscritas al área de conocimiento Bioquímica y Biología Molecular y en todos los cursos académicos he impartido docencia en asignaturas con contenidos metabólicos, como la *Bioquímica General* y la *Ampliación de Bioquímica*, así como la *Bioquímica* y la *Bioquímica Metabólica* de sucesivos y ya extintos planes de estudio de la Licenciatura en Biología. En la actualidad soy responsable y coordinador de la docencia de dos asignaturas centradas en el estudio del metabolismo: *Bioquímica II*, troncal del segundo semestre del segundo curso del Grado en Biología, y *Regulación del Metabolismo*, troncal del segundo semestre del segundo curso del Grado en Bioquímica. Centrándonos en el Grado en Biología, *Bioquímica II* es la única asignatura en la que los estudiantes tienen la ocasión de estudiar de forma integral el metabolismo. Por ello, es particularmente importante ofrecer una visión global y rigurosa del metabolismo, su regulación y su integración, que además resultará de enorme ayuda para entender en profundidad las bases moleculares del funcionamiento de los procesos fisiológicos, así como los fundamentos de los procesos que tienen lugar en los ciclos biogeoquímicos a escala global en la biosfera.

³ Afiliación: Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga.

Dada la expansión de la Bioquímica y el renovado interés investigador en el metabolismo a lo largo del presente siglo, es tal la carga de conocimientos acumulados que en la elaboración de un Programa de Bioquímica Metabólica se requiere poner en acción notables dosis de capacidad de síntesis; no hay otra forma de poder abarcar el conjunto completo del metabolismo como un todo en los estrechos límites de una asignatura semestral. Por otra parte, a mi entender el enfoque concreto que haya que dar a un curso de metabolismo depende de las características peculiares del Grado en que se oferte. Por ejemplo, pienso que un curso de bioquímica metabólica dirigido a estudiantes de Química debería hacer más énfasis en los mecanismos de reacción. En contraste, una bioquímica metabólica para estudiantes de Biología, como la *Bioquímica II* de la Universidad de Málaga, deberá sacrificar muchos detalles moleculares y de mecanismos de reacción para poner el énfasis en los aspectos reguladores e integradores.

¿Qué es el metabolismo?

La clásica definición del metabolismo como el conjunto de reacciones químicas (la mayoría de las cuales, catalizadas enzimáticamente) que permiten las transformaciones de unos metabolitos en otros en el interior de la célula viva resulta francamente insuficiente para la visión del metabolismo que debería adquirir un graduado en Biología actual, a principios del siglo XXI. La vida puede ser entendida termodinámicamente como un sistema abierto, alejado del equilibrio y en continuo intercambio de materia, energía e información con su entorno. Termodinámicamente, el equilibrio equivale a la muerte. El metabolismo es el conjunto de procesos físico-químicos que puede realizar todo ser vivo desde el organismo unicelular procarionta con el genoma más simple conocido para mantener ese continuo flujo e intercambio de materia, energía e

información con su entorno que lo mantiene vivo. Entendido de esta forma "ampliada", el metabolismo integra no sólo a las llamadas rutas metabólicas sino también a los procesos de transporte a través de las membranas biológicas (esenciales en el intercambio de materia), los procesos de bioseñalización (fundamentales para entender la regulación metabólica y esenciales como procesos de intercambio de información) y los procesos bioenergéticos (esenciales en el intercambio de energía), muy particularmente la bioenergética de membranas entendible en el marco de doctrina de la teoría quimiosmótica. Con esta visión ampliada y actualizada del metabolismo, resulta fácil transmitir a los estudiantes que el estudio del metabolismo les permitirá comprender las bases bioquímicas del funcionamiento de los seres vivos.

Propiedades del metabolismo

Es esencial transmitir desde el inicio a los estudiantes una idea clave: que las *rutas biológicas* que van a estudiar no son entidades biológicas reales sino simples productos de nuestra actividad mental en un ejercicio de ordenación racional de la información que la bioquímica nos aporta acerca del metabolismo y su regulación para facilitar su estudio ordenado, secuencial y necesariamente estático. Así, llamaremos *glucolisis* a la ruta metabólica lineal constituida por diez reacciones catalizadas enzimáticamente que permiten la conversión intracelular de glucosa en piruvato. Sin embargo, la glucolisis no funciona aislada del resto del metabolismo. Por tanto, también hay que transmitir desde el principio que el metabolismo constituye una compleja *red dinámica* que topológicamente es *jerárquica y modular*. Una red puede ser representada en forma de *mapa*; pero un mapa es *estático* mientras que el metabolismo es *dinámico*, esto es, cambiante en el tiempo. Esto queda claramente de manifiesto para el estudiante cuando se le presentan los

diversos "modos de funcionamiento" de, por ejemplo, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos o la ruta de las pentosas fosfatos. Estos diversos "modos de funcionamiento" obedecen a las respuestas de los seres vivos a las condiciones ambientales (tanto exógenas como endógenas) y ponen de manifiesto la enorme capacidad de *adaptación*, esto es, la asombrosa *plasticidad* del metabolismo.

Por otra parte, el carácter dinámico del metabolismo, su capacidad de cambiar con el tiempo, lo identifica como un sistema con capacidad *evolutiva*. Si a ello unimos el carácter modular de la organización de la red dinámica metabólica, se pone de manifiesto que la evolución metabólica (como tantas veces la evolución biológica) procede mediante el reaprovechamiento de procesos y rutas ya existentes, que en respuesta a cambios ambientales (externos o internos) se reutilizan adaptándolos plásticamente a unas nuevas funciones bajo unas nuevas condiciones. Por ello, a veces se alude metafóricamente a esta propiedad de los sistemas metabólicos evolutivos con la noción de "*bricolaje metabólico*".

Las nuevas tecnologías "ómicas" permiten estudios integrales del metabolismo tales como los aportados por la metabolómica, la metabonómica, la lipidómica o la fluxómica. Analizado en su integridad, el metabolismo emerge como un sistema complejo susceptible de ser estudiado mediante los enfoques de la nueva biología de sistemas.

Tanto los estudios integrales del metabolismo como los parciales de procesos metabólicos concretos ponen de manifiesto la enorme sutileza y precisión con que se regulan. La regulación del metabolismo se produce a distintos niveles y de forma concertada. Hay regulación de la expresión génica, del recambio enzimático y de las actividades enzimáticas (por múltiples mecanismos superponibles), pero también regulación por retroalimentaciones negativas y positivas, por control metabólico, por control de los flujos metabólicos, por canalización y por

compartimentación (subcelular, intercelular e inter-órganos), así como una compleja regulación integrada por bioseñalización. Los procesos de bioseñalización se caracterizan por su especificidad, por la amplificación de señales que integran, por su propiedad de la desensibilización/adaptación, por la integración de las señales de unas rutas con las de otras y por su organización modular en una red compleja que se superpone a la red metabólica.

Justificación del programa que contiene los fundamentos de metabolismo que todo graduado en Biología debiera conocer

Con lo que llevo dicho, creo que puede entenderse que tengo razones para defender que los fundamentos de metabolismo que todo graduado en Biología debiera conocer se contienen precisamente en el programa de la asignatura *Bioquímica II* que coordino. Se organiza alrededor de los siguientes 11 temas:

- Tema 1. Introducción al metabolismo. Principios generales de regulación.
- Tema 2. Bioseñalización.
- Tema 3. Procesos de transporte a través de membranas.
- Tema 4. Bioenergética de membranas (I). Teoría quimiosmótica. Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa mitocondriales.
- Tema 5. Bioenergética de membranas (II). Fotosíntesis.
- Tema 6. Asimilación del nitrógeno a materia orgánica.
- Tema 7. El núcleo central del metabolismo oxidativo.
- Tema 8. Metabolismo de carbohidratos.
- Tema 9. Metabolismo lipídico.
- Tema 10. Metabolismo de aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Metabolismo de nucleótidos.

- Tema 11. Integración del metabolismo.

El **tema 1** no es una "introducción al metabolismo" al uso, sino que pretende profundizar más de lo habitual en los libros de texto, desde una comprensión *termodinámica* del fenómeno vital. Partiendo de la definición termodinámica de vida como un sistema abierto en continuo intercambio de materia, energía e información, se postula de forma natural la necesidad de una visión integrada del metabolismo que contemple no sólo los mecanismos de transformación de unos metabolitos en otro sino también aquellos procesos que garantizan los adecuados intercambios de materia, energía e información. Ello obliga a considerar dentro de esta visión ampliada del metabolismo a los mecanismos de transporte, los procesos bioenergéticos y los mecanismos de bioseñalización. Por otra parte, desde la contemplación crítica de un "mapa metabólico", emerge la visión del metabolismo como una red compleja integrada e interconectada. Ahora sí se puede introducir la noción abstracta de ruta metabólica y diferenciar entre catabolismo y anabolismo y entre rutas anabólicas, catabólicas y anfibólicas. También se puede presentar una visión integral del metabolismo según "niveles de complejidad" (y también niveles energéticos) de las moléculas implicadas: macromoléculas, sillares estructurales, metabolitos intermediarios y componentes inorgánicas finales (o iniciales, según se contemple el metabolismo degradativo o el biosintético). En relación con los aspectos esenciales de la bioenergética, se pondrá especial énfasis en el papel que desempeñan los nucleótidos en el mantenimiento la actividad de algunas enzimas y como portadores de energía química en la célula, y en el intercambio de metabolitos entre compartimentos subcelulares. Se discriminará entre dos "tipos" de energía utilizada en el metabolismo: la energía química "actual", inmediatamente disponible, del ATP y los compuestos con enlaces "ricos en energía"; y la energía química "potencial" del NADH, NADPH y FADH₂, que para ser

aprovechada exige su transferencia en una secuencia de reacciones de oxido-reducción acopladas a la biosíntesis de ATP (acoplamiento quimiosmótico, que se analizará en temas posteriores). Para terminar este extenso pero fundamental tema introductorio, se presenta a los alumnos una clasificación sistemática de los principales mecanismos de regulación metabólica: regulación de la actividad enzimática, regulación por retroalimentación, regulación por "control metabólico", regulación mediante control de los flujos metabólicos, regulación por compartimentación, regulación por canalización y regulación por bioseñalización.

El **tema 2** se dedica a presentar los principios generales por los que se rigen los procesos de *bioseñalización*. Resaltaremos el hecho de que todas las células vivas intercambian información vital para su mantenimiento y subsistencia, y que la comunicación entre células se realiza mediante la emisión/recepción de señales químicas entre las que se encuentran hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento. A continuación intentaremos clasificar los diferentes tipos de "máquinas moleculares", encargadas de reconocer la señal y activarse, descifrando la orden contenida en la señal y transmitiéndola al interior celular. El tema finaliza con la clasificación y descripción de los segundos mensajeros.

El tema dedicado al transporte a través de membranas (**tema 31**) comienza con una descripción de la termodinámica del transporte, lo que nos sitúa de un modo singular ante dos situaciones: la necesidad de protección e intercambio de metabolitos entre células y la necesidad de una regulación de este intercambio a través de la organización supramolecular que constituye la bicapa lipídica. Pensamos que es bastante instructivo trabajar sobre la expresión de la diferencia de potencial químico $\Delta G = RT \ln c'/c$ para clasificar el transporte mediado en dos categorías, en función de la termodinámica del sistema: el transporte

mediado pasivo o difusión facilitada, a favor de gradiente químico, y el transporte activo, en que una molécula fluye desde el punto de baja concentración hacia uno de alta concentración mediante el acoplamiento del transporte a un proceso exergónico. Una vez dibujado este escenario, introduciremos el transporte pasivo o difusión pasiva, el transporte facilitado por poros proteicos y por moléculas transportadoras y el transporte activo. A partir del último tipo de transporte, presentaremos la bomba de sodio-potasio, los sistemas de cotransporte y el transporte mediante modificación química.

Los fenómenos bioenergéticos fundamentales tienen lugar en y a través de las membranas biológicas. Su justificación conceptual se establece con la *teoría quimiosmótica*, cuyos postulados, descripción e implicación son objeto de estudio al principio del **tema 4**. Enfatizado el hecho de que el acoplamiento quimiosmótico se puede dar en todas las membranas “bioenergéticamente competentes”, y apuntada la existencia de los sistemas redox de transporte en “las otras” membranas, el resto del tema se dedica a describir la cadena de transporte electrónico mitocondrial, la ATPasa y su acoplamiento quimiosmótico. Se hace mención al modelo de Boyer para explicar el funcionamiento de la maquinaria biosintética de ATP, así como al resto de sistemas necesarios para el mantenimiento del proceso: translocasa de ATP/ADP, transportador de fosfatos y sistemas lanzaderas redox citosol-mitocondria. Distinguiremos entre agentes desacoplantes y agentes que bloquean la cadena de transporte electrónico, discutiremos la razón P/O y la estequiometría del proceso. Se mencionará el significado fisiológico del desacoplamiento. Se finaliza el tema con una referencia a la producción de especies reactivas de oxígeno como consecuencia de la “pérdida” de electrones de la vía, y a los mecanismos de defensa desarrollados por las células.

El **tema 5** continúa con la bioenergética de membranas, centrándose en el estudio de la *fotosíntesis*. La luz solar es captada por los organismos fotosintéticos y transformada en energía química útil en forma de poder reductor y enlaces fosfato de alta energía. Es el proceso en el que se apoya la energética de los seres heterótrofos. Tras un repaso a la estructura de las membranas fotosintéticas y del cloroplasto, se explicará la mal denominada "fase luminosa" del proceso con los flujos de electrones y la fosforilación acoplada, poniendo especial énfasis en la transformación de la energía luminosa en química. Se hará mención del clásico "esquema en Z" de la fotofosforilación acíclica y se mencionarán también las fotofosforilaciones cíclica y pseudocíclica. Se remarcarán los aspectos reguladores que controlan el equilibrio entre los procesos cíclico y acíclico. A continuación, se procede al estudio del destino de la energía almacenada en la "fase luminosa": la asimilación completa de CO₂ para formar hexosas mediante el ciclo de Calvin. De nuevo, se remarcarán los aspectos reguladores, incluyendo el papel clave de la regulación del proceso de apertura y cierre del estoma, los múltiples mecanismos de regulación de la RuBisCO (por cierto, la enzima más abundante en la naturaleza) y el hecho de que otras varias enzimas del ciclo son reguladas por luz, lo cual da al traste con la desafortunada expresión "fase oscura" con la que se ha denominado durante demasiado tiempo al ciclo de Calvin. La actividad oxigenasa de la RuBisCO exige que se mencione y comente un proceso de gran relevancia bioenergética a escala de la biosfera: la fotorrespiración. El tema continuará con la descripción del mecanismo de asimilación del CO₂ por las plantas que minimizan la actividad oxigenasa de la RuBisCO mediante una separación espacial o temporal de los procesos de toma de y de asimilación del CO₂. En el primer caso, tenemos a las plantas C₄, en las que se da el denominado ciclo de Hatch-Slack. En el segundo caso, se encuentran las plantas CAM. Para

finalizar, se analizan los procesos de transporte, redistribución y aprovechamiento biosintético del exceso de compuestos orgánicos generados por fotosíntesis; ello supone, repasar sucintamente la biosíntesis de sacarosa y de almidón.

No es frecuente presentar tras la fotosíntesis un tema dedicado a la *asimilación del nitrógeno* a materia orgánica (**tema 6**). Sin embargo, esta es mi opción, fundamentada en la conveniencia de transmitir a los alumnos el mensaje de que la fotosíntesis es "algo más" que la "fotosíntesis del carbono". En este punto se puede reivindicar la labor pionera del bioquímico español Manuel Losada, especialista en la "fotosíntesis del nitrógeno". Por otra parte, el tema de la asimilación del nitrógeno inorgánico a materia orgánica es un tópico clamorosamente "olvidado" por la mayoría de libros de texto de Bioquímica general, a pesar de su trascendencia en el ciclo de la materia en la biosfera. El nitrógeno entra a materia orgánica tras su reducción a amonio mediante los sistemas nitrogenasa y nitrato y nitrito reductasa. Estas vías y su regulación son estudiadas, poniendo especial atención al papel regulador de la luz en el proceso global. La vía fundamental de asimilación es el ciclo glutamina sintetasa/glutamato sintasa (ciclo GS/GOGAT), un ciclo finamente regulado, aunque también hay otras vías minoritarias de asimilación (como la incorporación de amonio vía glutamato deshidrogenasa), que se mencionan en el tema.

Analizados los principales procesos bioenergéticos y de asimilación de materia inorgánica, en el **tema 7** se analiza el núcleo central del metabolismo oxidativo, esto es, el *ciclo de Krebs*, donde confluyen y de donde irradian las principales vías del metabolismo glucídico, lipídico y aminoacídico. Se dan tres vueltas alrededor del ciclo, para analizar los componentes y etapas, los elementos fundamentales de regulación y sus aspectos bioenergéticos, que –a su vez- permiten introducirse en aspectos

evolutivos, que muestran cómo el ciclo fue el resultado de la transformación de una ruta biosintética ramificada mediante su “cierre” gracias a la función del complejo 2-oxoglutarato deshidrogenasa. Un aspecto central de la función del ciclo que rara vez se menciona en los libros de texto es que está diseñado para posibilitar la de otra forma dificultosa ruptura del enlace C-C del acetato. Se repasará el ambivalente papel del ciclo como ruta anfibólica, como vía de entrada de procesos catabólicos y de salida de procesos anabólicos. Se mencionarán las principales reacciones anapleróticas o de cebado del ciclo y se analizará el escenario de la vida en anoxia.

A partir de aquí, los próximos tres últimos temas se dedicarán a presentar de forma sucinta y global las principales rutas del metabolismo glucídico, lipídico y nitrogenado. He escogido analizar (siempre que sea posible) en paralelo los procesos catabólicos y sus correspondientes procesos anabólicos, así como poner especial énfasis en los aspectos reguladores e integradores.

El **tema 8** se dedica al *metabolismo de los carbohidratos*. Comienza estudiando el papel central de la glucosa en el metabolismo de los hidratos de carbono y el esquema de la glucólisis como vía fundamental de degradación de dicho compuesto. Respecto a la vía biosintética complementaria, la gluconeogénesis, se estudiarán las reacciones claves del proceso, su paralelismo con la glucólisis, cuáles serán las etapas que pueden ser reguladas, y cómo se controlan los llamados ciclos de sustrato para evitar el gasto superfluo de energía metabólica. Servirá para ilustrar que las rutas anabólicas y catabólicas tienen bastante paralelismo, pero las diferencias son precisamente la clave de su regulación. Se establecerán las fuentes de esqueletos carbonados para sintetizar glucosa en diversos organismos, especialmente el hecho de que en humanos sólo se pueden partir de las reservas de proteínas para suministrar aminoácidos.

Se estudiarán el ciclo de Cori y el de glucosa-alanina. Posteriormente se comentará cómo a partir de la glucosa se sintetizan otras hexosas y otros derivados de los monosacáridos y cómo éstos se incorporan en su catabolismo dentro del eje central de la glucólisis. En este tema también se incluye la ruta de las pentosas fosfato por su importancia en la obtención de NADPH y ribosa-5-fosfato y cómo la ruta puede ajustarse de varias maneras para promover síntesis de nucleótidos, síntesis de NADPH o generación de energía. Sigue el tema con el estudio del destino del piruvato formado en la glucólisis dependiendo de las condiciones aerobias o anaerobias, lo que conectará con el metabolismo fermentativo y las implicaciones que esto tiene, así como con el estudio del complejo piruvato deshidrogenasa. Para terminar, se comentarán diversos procesos de biosíntesis, dedicando particular atención al metabolismo del glucógeno. La reserva glucídica en hígado y músculo la constituye el glucógeno. Dada la interconexión de la regulación de los procesos de síntesis y degradación de glucógeno a través de AMP cíclico, es conveniente tratar simultáneamente la regulación de ambos procesos. Por otra parte, la regulación del metabolismo del glucógeno resulta especialmente interesante al brindar claros ejemplos de enzimas reguladas por cambios covalentes.

El **tema 9** se dedica al *metabolismo de los compuestos lipídicos*. Comienza con una breve introducción a la digestión, absorción y transporte de los lípidos de la dieta, que dará paso al estudio de las vías de transporte endógena y reversa de lípidos. Continuamos con el metabolismo de los ácidos grasos, comenzando por la degradación, que acaba en la producción de equivalentes de reducción y acetil-CoA que, como en el caso de los azúcares, seguirá las vías que conducen a la producción de energía metabólica útil en forma de ATP. Se estudiará a continuación la formación y utilización de cuerpos cetónicos, metabolitos

de gran importancia como sustratos energéticos en los tejidos extrahepáticos y como compuestos básicos de biosíntesis durante el proceso de desarrollo del cerebro de los mamíferos. Para terminar el estudio del metabolismo de los ácidos grasos, se estudiará la biosíntesis de los ácidos grasos recordando el concepto e importancia de los complejos multienzimáticos como el de la ácido graso sintasa y proteínas multifuncionales como la subunidad B de este complejo. Esto conducirá al estudio integrado de la regulación del proceso degradativo y biosintético. Se terminará con las enzimas que introducen las insaturaciones de los ácidos grasos y cómo esto provoca en ciertos organismos la necesidad de ingerir ácidos grasos que se denominan esenciales. En el estudio de la biosíntesis de los fosfolípidos se distinguirán las etapas comunes y particulares que se realizan en eucariotas y procariotas, y cómo las células tienen mecanismos de reparación de los fosfolípidos de membrana, así como un tratamiento específico para mostrar el transporte de éstos para conseguir su distribución asimétrica en las membranas. El metabolismo de los esfingolípidos se verá de modo general, ya que son muchos los compuestos que integran este grupo y muchas las rutas que acabarán proporcionándolos. En cambio se mencionarán algunas de las enfermedades hereditarias relacionadas con el catabolismo de estas sustancias. Una situación similar es la que ocurre en el metabolismo de los eicosanoides. Se recordará su estructura –estudiada en *Bioquímica I*– y se dará una visión global de cómo las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos derivan del ácido araquidónico, el linoleico y el linolénico. Se relacionarán los ácidos grasos ω 3 (eicosapentanoico) y ω 6 (araquidónico y dihomo- γ -linolénico), tan de moda en estos momentos, con la producción de eicosanoides. En último lugar se trata el metabolismo de los isoprenoides. Se comentará cómo se forman los terpenos a través de la ruta del mevalonato. Se verá cómo se puede obtener tanto moléculas

lineales como parcial o totalmente cicladas. La síntesis de estas moléculas lleva a sustancias fisiológicamente importantes como son los pigmentos, hormonas y aromas vegetales, o a las hormonas animales liposolubles. La síntesis del escualeno introducirá la biosíntesis del colesterol. El control de la síntesis de esta molécula y su función de precursor de ácidos biliares, vitamina D y hormonas pondrá fin a los temas dedicados al metabolismo de los lípidos, no sin antes dedicar un poco de tiempo a enfatizar los aspectos de biología básica y biomedicina asociados a los estudios básicos del control de los niveles de colesterol.

El metabolismo de los aminoácidos y nucleótidos tienen en común, y a diferencia de las rutas vistas hasta ahora, la presencia de átomos de nitrógeno en su estructura. Esta particularidad hace que su metabolismo discurra por rutas muy distintas en lo que se denomina el *metabolismo del nitrógeno*. Dado que la disponibilidad de nitrógeno orgánico es limitada y puesto que la degradación conduce a menudo a productos tóxicos, este metabolismo llevará a conocer algunos principios metabólicos nuevos. El **tema 10** necesariamente ha de presentar este tema complejo de forma sintética. Dada la diversidad de estructuras de aminoácidos, nucleótidos y otros compuestos nitrogenados celulares, y al tiempo limitado de que dispone una Bioquímica de segundo curso con 45 horas de clases teóricas en un sólo semestre, el metabolismo del nitrógeno se tratará de manera general, haciendo hincapié sólo en etapas o intermedios clave, pero mencionando claramente el origen y el destino de los compuestos para conseguir una visión global del metabolismo nitrogenado y su integración con el carbonado. Por tanto, se presentarán los aminoácidos como fuentes de carbono, nitrógeno y energía, para poder luego ir desgranando los distintos aspectos particulares de este esquema general y el destino de los esqueletos carbonados de los aminoácidos, indicando cuáles son los gluconeogénicos, cuáles cetogénicos, y cuáles ambivalentes –indicando

en cada caso la etapa en la que entran—. Se estudiarán aquellas rutas que son comunes a las transformaciones de un amplio número de aminoácidos y los puntos de confluencia, para mencionar cuándo un aminoácido en particular sigue caminos diferentes. Se planteará el destino del nitrógeno procedente del catabolismo de aminoácidos, destacando las diferencias que, en cuanto a las formas de eliminación, se encuentran en los diversos tipos de organismos, y deteniéndonos especialmente en el ciclo de la urea, su regulación y su diversidad de funciones, lo cual nos llevará a mencionar la homeostasis del pH sanguíneo. El tema continuará con la descripción breve de la asimilación del azufre inorgánico, necesario para la biosíntesis de algunos aminoácidos. La biosíntesis de aminoácidos se analizará de forma sintética, clasificándolos en "familias". A continuación, se estudiará el metabolismo de otros compuestos nitrogenados que derivan directamente de los aminoácidos, como los nucleótidos. Al igual que con los aminoácidos, se expondrá un esquema de cómo se sintetizan y cómo se derivan unos de otros, tanto a la hora de la síntesis como de la degradación. Se relacionarán los aminoácidos que intervienen en la síntesis de las bases con los átomos que provienen de ellos. Por su peculiaridad, se estudiarán por separado las púricas y las pirimidínicas, así como las rutas de salvamento. Se estudiará la reacción reductora para dar desoxirribosa, su degradación y reutilización. Se verá cómo el catabolismo de las bases nitrogenadas produce distintos compuestos en diversos organismos, como ácido úrico, alantoína, urea o amoniaco. Por último, se dará una visión rápida de otros metabolitos nitrogenados importantes como las poliaminas, aminas biógenas y catecolaminas, las porfirinas, la creatina, los gases bioactivos y los neurotransmisores.

El **tema 11**, dedicado a la integración del metabolismo no se dará separado del resto del temario sino que se presentará como un tema transversal que se va construyendo conforme se avanza en el temario.

Las prácticas en laboratorio y en aulas de ordenadores deben complementar la visión por parte del alumno del metabolismo como un sistema complejo, integrado en red, dinámico y flexible. Además, las prácticas deberían ayudar a asimilar conceptos fundamentales del metabolismo y adquirir determinadas habilidades, incluyendo la búsqueda sistemática y crítica de información científica relevante, el tratamiento, presentación y discusión de datos científicos, así como el uso de herramientas de laboratorio y biocomputacionales útiles para adquirir una más profunda comprensión del metabolismo.

¿Qué metabolismo debería conocer un estudiante de química?

Antonio Heredia Bayona⁴

A partir de mi experiencia durante los últimos veinte años impartiendo una asignatura de Bioquímica General tanto en la antigua Licenciatura como en el nuevo Grado de Química puedo argumentar los siguientes puntos:

1. En primer lugar, como no puede ser de otro modo, un graduado en Química del nuevo siglo debe conocer y aprehender los tópicos y partes fundamentales del área de conocimiento de Bioquímica y Biología Molecular: Bioquímica estructural, Enzimología, Metabolismo y fundamentos de Biología Molecular y Biotecnología. Las restricciones vienen dadas, en este sentido, por la existencia de un escaso número de horas totales de clase y prácticas, 80 en total. Eso implica un esfuerzo importante en la docencia de los contenidos,

2. Por regla general los estudiantes aceptan bien la presencia de nuestra asignatura en su carrera, especialmente se encuentran cómodos en las partes de Bioquímica estructural y Enzimología.

3. Aunque el Metabolismo resulta atractivo para los estudiantes su aprendizaje correcto plantea salvar lo mejor posible la carencia de conceptos y estudios previos en lo que podríamos denominar una biología básica, ausente en el grado. Los estudiantes de Química deben ser instruidos durante algunas horas de clase (que en otros grados seguro pueden ser obviadas) en aspectos básicos de morfología celular animal y vegetal, características y definición apropiadas de lo que implica estudiar

⁴ Afiliación: Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga.

e investigar en un ser vivo, qué es el fenómeno de la vida, la evolución y cambio asociada a ella y sobre qué principios de termodinámica sostienen y explican los seres vivos. En suma, parafraseando una conocida sentencia de Werner Heisenberg, el estudiante del Grado de Química debe asumir claramente que la estabilidad del ser vivo radica en una estabilidad del proceso y función, no una estabilidad de la forma o estructura a la que están acostumbrados los estudiantes de Química. Algo que debe de ser enfatizado a lo largo de casi todos los temas durante el curso.

4. Una parte de nuestra área de conocimiento que tradicionalmente supone un esfuerzo extra al docente y a los estudiantes del grado de Química es la que se refiere a los temas esenciales de la Biología Molecular moderna: replicación, expresión, traducción de la información a nivel molecular sustentada en los ácidos nucleicos. Son en estos temas donde los estudiantes se pierden y tienen problemas de interpretación y aprendizaje mayoritariamente debido a la carencia o escaso conocimiento del entorno y escenario a nivel molecular y celular donde estos procesos tienen lugar. Siempre es necesario un esfuerzo docente extra en estas horas de clase.

En resumen, ante la pregunta de qué bioquímica debe saber un graduado en Química la respuesta es clara: los tópicos y conceptos y ejemplares esenciales de nuestra área de conocimiento. Los que los grandes y magníficos textos de estudio de nuestra área de conocimiento contienen en sobrada y conocida profusión. La emergente pregunta sobre qué dificultades y matices plantea llevar a cabo este fin docente en el grado de Química, junto con sus posibles vías de solución supone, en mi opinión, el auténtico reto docente en este caso.

¿Qué metabolismo debería conocer un graduado en Farmacia?

Rafael Salto González, José Dámaso Vilchez Rienda, María Dolores Girón González⁵

A modo de introducción

La Bioquímica y posteriormente la Bioquímica y Biología Molecular es una área de conocimiento relativamente reciente que corre el peligro de desaparecer como tal por dilución en otras disciplinas. Hoy día no hay campo de las ciencias biológicas que no realice una investigación basada en aspectos bioquímicos y moleculares. Así, incluso en muchos campos el apellido Molecular se ha adicionado para definir qué tipo de ciencia se está realizando. Tenemos por ejemplo una Parasitología Molecular, una Fisiología Molecular o incluso una Farmacología Molecular. La rápida adopción del apellido Molecular por estas ciencias ha acabado en cierta medida vaciando los contenidos propios de nuestro área de conocimiento y es frecuente o muy frecuente que dichos contenidos sean abordados por otras áreas de conocimiento hermanas.

Dentro de esta situación, la única parcela de nuestra área que permanece como propiedad exclusiva y que nos diferencia del resto es el estudio del metabolismo. Si algo caracteriza a un bioquímico y a las materias que imparte es que el metabolismo, sus rutas metabólicas, regulación e integración permanecen como un área vedada a intrusos y que por tanto podemos considerar como una "reserva biológica" de la

⁵ Afiliación: Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Campus de Cartuja sn, 18071 Granada.

especie en extinción que se está convirtiendo el bioquímico y biólogo molecular.

Ahora bien, esto debe llevarnos a hacer la siguiente reflexión (que en definitiva es de lo que trata este capítulo): ¿e estamos dando demasiado peso/relevancia a la enseñanza del metabolismo en el grado de Farmacia porque es una materia exclusiva nuestra y no porque realmente tenga un peso específico considerable en la formación de los alumnos? O, ¿realmente es un contenido esencial para la formación de los alumnos del grado de Farmacia? Y, ¿para qué les va a ser útil en su desarrollo profesional? Veámoslo.

Tipos de alumnos de Farmacia y objetivos que persiguen

En el grado de Farmacia nos encontramos con un grupo heterogéneo de alumnos. Por una parte tenemos aquellos alumnos que se sienten fuertemente atraídos por la Farmacia Asistencial y que su objetivo es el desarrollo de su vida profesional en una oficina de Farmacia. En el otro extremo, nos encontramos con los alumnos que están interesados en salidas profesionales vinculadas con la investigación y diagnóstico.

Se corre el riesgo de pensar que mientras que el estudio del metabolismo es adecuado para aquellos alumnos que tienen una vocación investigadora, la relevancia de las enseñanzas de metabolismo en la Farmacia Asistencial es menor. Esto no es así en absoluto, la Farmacia Asistencial ha evolucionado profundamente en los últimos años y en ella el farmacéutico tiene una labor de asesoramiento y seguimiento del paciente muy relevante dentro del sistema público de salud. Un conocimiento mínimo de metabolismo y, más importante aún, la capacidad de transmitirle ese conocimiento aplicado al paciente es esencial para que tratamientos dietéticos, interacciones medicamentosas y en general el comportamiento del organismo en la salud y la

enfermedad pueda ser comprendido por los pacientes. Además, hoy en día, dentro de este apartado de seguimiento del paciente en la Farmacia Asistencial es de especial relevancia la educación de los pacientes orientada a la evitación de que sean presas de pseudociencias (homeopatía, reiki, flores de Bach, biomagnetismo, etc...) dentro de las que por ejemplo las denominadas "dietas milagro" ocupan una parcela importante. Nada mejor que, descendiendo al nivel de los pacientes, impartirles una clase magistral de metabolismo sobre dietas disociadas para evitar que caigan en la tentación.

Vayamos ahora al otro extremo, alumnos que pretendan orientar su futuro profesional hacia la investigación e industria. Hoy, el campo de investigación básica y aplicada más pujante en España es probablemente el de la Biomedicina. El concepto de Biomedicina es bastante difícil de definir, pero en general se acepta que la Biomedicina es el estudio biológico de la Medicina, investigando los mecanismos moleculares, bioquímicos, celulares y genéticos de las enfermedades humanas. El desarrollo de la Biomedicina se debe en gran medida a una serie de circunstancias favorables, como son que se trata de investigaciones que en general se consideran prioritarias en los planes de investigación nacionales al tratar la enfermedad y calidad de vida de la población, es relativamente fácil que en ella se produzca una transferencia de la investigación básica a la aplicada y en general no es necesario que se disponga de equipos únicos y costosos de investigación (como por ejemplo sucede en el campo de la física de alta energía de partículas).

A la investigación biomédica se puede llegar desde diversos grados, Bioquímica, Biotecnología, Medicina o Biología por citar algunos de ellos. No obstante, desde nuestro punto de vista muy personal, ninguno es tan adecuado como el grado de Farmacia. La razón de ello es la formación especializada que recibe el alumno de Farmacia y que tiene una

aplicación directa en la investigación biomédica. ¿Cuál es esa formación? Esa formación única es disponer de una sólida base química, con especial atención a la Química Orgánica, Bioquímica (destacando el metabolismo y la Biología Molecular), Farmacología, Fisiología, Patología Molecular y algún ligero barniz de Anatomía y Medicina. El resto de los grados indicados son mejores en algún o algunos de los apartados anteriores, pero ninguno de ellos abarca a todos excepto Farmacia. Como veremos, un sólido conocimiento del metabolismo, permite abordar con garantía estudios de Fisiología, de Patología Molecular y de Farmacología.

En conclusión, aquellos profesionales de la Farmacia que se dediquen a la labor asistencial o a la investigación van a necesitar de conocimientos de metabolismo que son uno de los aspectos diferenciadores de su formación y la base que se imbrica con los aspectos aplicados de su orientación profesional.

Qué y cómo enseñar metabolismo en el Grado de Farmacia

Una vez decidido, como no podía ser de otra manera, que el metabolismo ocupa una parcela importante en las enseñanzas de Farmacia se nos plantea hasta qué punto hay que explicar el metabolismo y, casi más importante todavía, cómo explicarlo. De hecho, el cuánto y cómo es la principal crítica que se hace a la enseñanza del metabolismo en Farmacia. No nos engañemos, el metabolismo es complejo y requiere de unos conocimientos mínimos previos como por ejemplo de la reactividad química de una serie de grupos funcionales, algún rudimento de termodinámica y de fisiología, y al alumno se le hace una materia difícil que intenta aprender muchas veces de memoria y que por tanto no acaba de comprender y menos de justificar su importancia. Se crea así un círculo vicioso en el que la máxima "es muy difícil y además no sirve para

nada" es ampliamente compartida entre los alumnos. La realidad puede ser totalmente la opuesta.

En el párrafo anterior tenemos por tanto la base del problema de enseñar metabolismo en el grado de Farmacia, cuánto, cómo y además cuándo. Acabamos de decir que el alumno necesita conocimientos previos de química para poder comprender lo que estudia de metabolismo, además necesita una cierta capacidad de integración y discriminación (distinguir lo esencial de lo accesorio) para abordar con éxito estos estudios metabólicos. Por tanto, hay que estudiar metabolismo en TERCERO del grado, de forma que ya se tienen los conocimientos básicos necesarios y, casi más importante, el alumno ha madurado lo suficiente. Por desgracia, en la mayoría de las facultades de Farmacia de España, a medida que los planes de estudio se han ido modificando, la enseñanza del metabolismo se ha ido adelantando a los primeros o incluso primer curso (ver Tabla 1). De hecho, la tónica general es que una Bioquímica con contenidos estructurales y de Biología Molecular se imparta en el segundo semestre del primer curso y que una segunda Bioquímica, fundamentalmente metabolismo, se imparta en el primer semestre del segundo curso. Esto es muy pronto, el alumno no ha madurado y carece de los conocimientos básicos necesarios para cursar el metabolismo. Además aún está en los cursos iniciales y no va a saber la importancia que tendrá dentro del grado el metabolismo (por ejemplo al cursar asignaturas como Nutrición o Farmacología).

A los defectos de posicionamiento de la asignatura, se une un segundo problema: la fragmentación de las asignaturas que, con el objeto de que tengan una extensión de 6 créditos ECTS, se ha producido en todos los planes de estudios. El que existan unas Bioquímica I y II que en la mayoría de los casos se imparten a caballo de dos cursos no es lo más idóneo, pero la situación empeora cuando la flexibilización de sus itinerarios curriculares

permite a muchos alumnos cursar Bioquímica II, es decir metabolismo, sin haber superado ni asimilado la Bioquímica I. Impartir docencia a este grupo de alumnos puede llegar a ser dramático.

Tabla 1. Enseñanza de Bioquímica en las Facultades de Farmacia de España

UNIVERSIDAD	BIOQUÍMICA		BIOQUÍMICA CLÍNICA	
	CURSO	CUATRIMESTRE	CURSO	CUATRIMESTRE
ALBACETE	2	1 y 2		
ALCALÁ	1	2		
	2	1		
ALFONSO X	2	1 y 2	3	1
BARCELONA	1	2		
	2	1		
CARDENAL HERRERA CEU	1	2		
CATÓLICA DE MURCIA	1	2		
	2	1		
COMPLUTENSE	1	2	3	2
	2	1		
FRANCISCO DE VITORIA	2	1	3	1
GRANADA	1	2		
	2	1		
LA LAGUNA	2	1 y 2	3	2
MIGUEL HERNÁNDEZ	1	2		
MURCIA	1	1 y 2	4	1 y 2
NAVARRA	2	1 y 2		
PAÍS VASCO	1	2		
	2	1 y 2		
RAMÓN LLUL	2	2		
SALAMANCA	1	2		
	2	1 y 2		
SAN JORGE	2	1 y 2		
SAN PABLO CEU	2	1 y 2	4	1
SANTIAGO	2	1 y 2	4	2
SEVILLA	2	1 y 2	3	1
VALENCIA	2	1 y 2	3	1

Ante estos problemas, además de solicitar insistentemente un cambio en los planes de estudios en el que se atrase la impartición del metabolismo, hay que fijar muy claramente qué y cómo debemos enseñar metabolismo. Antes de entrar en más detalles debemos atender a dos consideraciones: en la actualidad la enseñanza se basa más en alcanzar competencias que en memorizar contenidos y que además, el encontramos inmersos en una sociedad de la información con acceso a la misma ubicuo e instantáneo debe servir para liberar a los alumnos de esfuerzos memorísticos innecesarios. Va a ser más útil que el alumno aprenda a hacer cosas y a seleccionar qué fuentes de información debe utilizar que sobrecargarlo con uno contenidos exhaustivos de la materia.

El párrafo anterior, muy del gusto de las tendencias pedagógicas actuales, tiene sólo una limitación que es la siguiente: si el alumno va a aprender por competencias que va a adquirir de una manera autónoma accediendo libremente a la información disponible en la sociedad del conocimiento, es necesario proveerlo de unos conocimientos mínimos y que sólo se pueden alcanzar mediante esfuerzo, estudio y memorización para que pueda tener un criterio válido y crítico a la hora de acceder a la información. Esto es lo que debemos de enseñar en clase, ese mínimo que va a permitir al alumno actuar de manera autónoma cuando lo requiera y ese mínimo deberá constituir nuestro criterio para la evaluación del alumno junto con la evaluación de la resolución de casos prácticos con acceso libre a documentación como forma de saber que ha adquirido las competencias básicas.

Cómo estructurar la enseñanza del metabolismo en Farmacia

Como hemos indicado en el apartado anterior, la enseñanza debe ser orientada en el sentido de adquirir competencias, de manera que además

de saber utilizar la información aportada en la enseñanza el alumno valore la relevancia de la misma. Además tenemos que impartir unos mínimos teóricos básicos, de obligado aprendizaje y dominio, que pongan al alumno en condiciones de ser autónomo.

En el metabolismo en el grado de Farmacia, ¿cuáles son esos contenidos teóricos mínimos? Fundamentalmente esos contenidos son unos rudimentos de metabolismo intermediario, glucídico, lipídico y nitrogenado que le permitan al alumno conocer las rutas metabólicas esenciales, su interconexión, su principales mecanismos de regulación y la integración de las mismas. Por el contrario tendremos que renunciar, en gran medida a explicar por ejemplo mecanismos de reacción, sus intermediarios, etc... Es decir, un poco más de lo que se imparte en el último curso de bachillerato, pero con una gran diferencia: tenemos que hacer el esfuerzo de obligar al alumno a comprender el significado de las rutas metabólicas, su capacidad de adaptación metabólica, su regulación e integración. Asimismo, debemos hacer entender al alumno cómo una desregulación de las rutas metabólicas conduce al desarrollo de patologías. Todo esto es lo que hace al metabolismo importante y al mismo tiempo atractivo.

Dentro de esta parte de la docencia del metabolismo, algunas aproximaciones metodológicas de enseñanza, como es el uso de mapas metabólicos, son reseñables. Uno de los proyectos docentes de uso de mapas metabólicos que más asentado se encuentra es el proyecto "*Pathways of human metabolism*" de la escuela de Medicina de Stanford (<http://metabolicpathways.stanford.edu/>). En este proyecto, a los alumnos a principio de curso se les proporciona un mapa metabólico rudimentario, sin fórmulas ni regulación para que a ellos puedan ir incorporando al mismo durante la docencia aquellas fórmulas, mecanismos de regulación

e integración esenciales para comprender el comportamiento del metabolismo como una unidad.

Si se reduce la carga docente en el estudio del metabolismo intermediario a lo realmente relevante e imprescindible, esto permite incorporar a las enseñanzas algunos aspectos destacados del metabolismo de relevancia en el metabolismo de fármacos, interacciones metabólicas entre ellos y adaptaciones metabólicas en respuesta a enfermedades. En este apartado, un estudio de la degradación de xenobióticos por el citocromo P450, su regulación, variantes genéticas y mecanismos de inducción del mismo es imprescindible a la vez que atractivo para los alumnos (por ejemplo las interacciones entre rifampicina y anticonceptivos orales). Otro ejemplo de enseñanzas en este apartado puede ser comprender la importancia del efector Warburg en el metabolismo de las células tumorales y qué flexibilidad metabólica presentan estas.

El incorporar estos aspectos “aplicados a farmacia” del metabolismo tiene varias finalidades, por una parte hacer al alumno comprender la importancia del metabolismo en el área de la Biomedicina, por otra parte hacer más aplicado y atractivo la enseñanza del mismo y finalmente, considerando que muchos alumnos no cursarán una Bioquímica Clínica o una Patología Molecular que en muchos planes de estudios de Farmacia en el mejor de los casos han quedado como asignaturas optativas, suplir esa carencia en la formación de los alumnos.

Una vez establecidos los contenidos teóricos mínimos que el alumno, mediante clases magistrales, debe adquirir y memorizar para estar en disposición de una manera autónoma acceder a la información y contenidos disponibles sobre metabolismo debe abordarse una segunda parte de la asignatura en la que mediante el estudio de casos “clínicos o

aplicados" el alumno aprenda a poner en valor las enseñanzas recibidas y adquirir las competencias pertinentes.

Para ello, la selección adecuada de los casos aplicados es esencial, y nosotros proponemos que se dividan en varios grupos:

- Casos en los que el alumno, provisto del mapa metabólico sea capaz de deducir el balance energético del metabolismo oxidativo y/o conversión de nutrientes varios: Glúcidos, lípidos y aminoácidos. Una profundización en estas capacidades es la determinación del destino final de carbonos o nitrógenos marcados isotópicamente en una posición concreta de un sustrato (por ejemplo glucosa marcada en el carbono 6).
- Estudio desde el punto metabólico de dietas de adelgazamiento. Con demasiada frecuencia variantes de dietas de adelgazamiento clásicas como dietas disociadas, cetogénicas o hiperproteicas aparecen en la prensa (dieta del melocotón, de la alcachofa, etc...). Los alumnos deben de una manera científica y apoyados en el metabolismo discutir y valorar las bondades de cada una de ellas y sus peligros. Esto lo deben de hacer desde un punto de vista académico riguroso y también mediante talleres desarrollando la capacidad de transmitir esa información a pacientes no formados en la materia (simulando por ejemplo a pacientes de una oficina de farmacia que preguntan al farmacéutico sobre las mismas). Otra fuente de inspiración para estos trabajo son las dietas de gimnasio, que también periódicamente se ponen de moda (suplementos de carnitina, leucina, HMB, etc...).
- Hacer que los alumnos, a un nivel inicial al menos, deduzcan qué adaptaciones metabólicas se producen en enfermedades o procesos fisiológicos de elevada prevalencia, como son la

diabetes, caquexia, cáncer, envejecimiento, embarazo, obesidad. Para ello, de nuevo el manejo del mapa metabólico y el recuerdo de los mecanismos de transducción de señales serán importante. Este punto además será clave para la comprensión de la importancia de la integración del metabolismo.

- Sería necesario dedicar una clase magistral para recordar los mecanismos de transducción de señales pues son imprescindibles para entender la regulación de las rutas metabólicas. Esta clase se complementaría con una serie de ejercicios en los que los alumnos diseñarían rutas de transducción de señales en respuesta a distintas moléculas señal haciendo una disección por tejidos u órganos e indicando finalmente los efectos metabólicos de la activación de la ruta en respuesta a una señal. Un ejemplo de estos ejercicios se puede encontrar en el siguiente enlace:

<http://www.nature.com/nrc/poster/subpathways/index.html> (A subway map of cáncer pathways. WC Hahn and RA Weinberg).

- A un segundo nivel, una fuente de oportunidades para el estudio aplicado del metabolismo así como más recientemente la Biología Molecular lo constituye la cosmética. Un taller a realizar con los alumnos consiste en recopilar anuncios en la "prensa del corazón" en los que suele enfatizarse las bondades del producto en alguna molécula milagro: Coenzima Q10, cafeína, telomerasa, resveratrol, etc... Aquí, por ejemplo podemos hacer que los alumnos determinen la diana molecular para la acción anticelulítica de la cafeína, evalúen las posibilidades de éxito de la misma y que lo sustenten con una búsqueda bibliográfica de literatura científica. Además de aprender metabolismo es posible que estimulemos el espíritu crítico de los alumnos.

Mientras que la enseñanza basada en clases magistrales de la primera parte de la asignatura será asequible a todos los alumnos, tanto por sus capacidades como número, hay que reconocer que la segunda parte, el estudio de los casos aplicados, presenta dificultades. Aunque actualmente se presenta la docencia universitaria como una heredera del "Plan Bolonia" de la formación continua y de la enseñanza por competencias, el número muy elevado de alumnos por profesor sigue siendo propio de métodos de enseñanza más tradicionales.

No obstante, existen soluciones al problema de la masificación. Los alumnos pueden distribuirse en grupos pequeños de forma que cada uno de ellos estudia un problema de los propuestos en detalle y posteriormente se realiza una puesta en común, o incluso mejor puede adoptarse un formato póster. Con una pequeña inversión (que puede ser sufragada por el decanato, o algún proyecto de innovación docente), cada grupo de alumnos puede elaborar un póster sobre su tema que será expuesto durante unas jornadas públicas en la facultad. Esto le da visibilidad al metabolismo, obliga a los alumnos a responder cuestiones en público a otros profesores y alumnos de la facultad y establece una sana competencia entre ellos.

Adicionalmente, el enseñar casos aplicados consume más tiempo y cuesta más trabajo (es donde se demuestran las competencias adquiridas) no sólo al docente sino al alumno. Los alumnos de Farmacia en general constituyen un grupo heterogéneo en cuanto a su nivel y la implementación de este tipo de aproximaciones a la enseñanza hace que para aquellos alumnos menos motivados y con un déficit de competencias transversales y motivación este tipo de enseñanza ponga en evidencia sus carencias. Es por ello, que la implantación de este tipo de enseñanza debe realizarse de una manera consensuada por todos los profesores que la impartan, con el apoyo del decanato y con un soporte de tutorías y

asesoramiento a los alumnos de forma que sólo aquellos que quieran (y no los que no puedan) queden fuera del sistema.

Conclusiones finales

La enseñanza del metabolismo es esencial en el grado de Farmacia y en gran medida es lo que nos diferencia de otros profesionales del área de la Biomedicina. La enseñanza del metabolismo debe ser rigurosa y ofrecer al alumno un marco donde poder desarrollar sus capacidades de encontrar y manejar información adicional evitando un excesivo memorismo, inútil hoy día. El esfuerzo en abordar una enseñanza en competencias debe ir acompañado paralelamente en una modificación de los planes de estudios en los que se retrase en el tiempo la impartición del metabolismo y se complemente con contenidos metabólicos en asignaturas especializadas como la Bioquímica clínica con un carácter obligatorio para los alumnos.

¿Cuáles son los conocimientos imprescindibles acerca del metabolismo intermediario que debería tener un graduado en medicina? Una visión personalizada

Pilar Morata⁶

Resumen

La enseñanza del metabolismo intermediario, representa un desafío tanto para la docencia como para el conocimiento y aprendizaje en todos los niveles universitarios. La Bioquímica y Biología Molecular (BBM) es una asignatura que corresponde al Área Biomédica, se imparte en el primer año de la Carrera de Medicina y proporciona las bases químicas estructurales imprescindibles desde el punto de vista molecular, para entender la Fisiología, la Farmacología y la Patología, entre otras materias. Sin embargo, es considerada por los alumnos de medicina como algo complejo y sin una gran relevancia para su futuro quehacer cotidiano como médicos, ya que su aplicación en la práctica clínica no les parece evidente. El objetivo de este estudio es definir a través de una dilatada experiencia docente impartiendo la asignatura de Bioquímica y Biología Molecular en la licenciatura y grado de Medicina de la Universidad de Málaga; *qué aspectos del metabolismo intermediario debería conocer un Graduado en Medicina*

⁶ Afiliación: Departamento de especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Málaga.

Introducción

BBM significa literalmente, "química de la vida". Si bien, se superpone y complementa con otras disciplinas, como Biología Celular, Genética, Inmunología, Microbiología, Farmacología y Fisiología. La BBM se ocupa sobre todo de un número específico y muy limitado de cuestiones: i. ¿Cuáles son las estructuras químicas y tridimensionales de las moléculas biológicas? ii. ¿Cómo interactúan entre sí dichas moléculas biológicas? iii. ¿De qué manera las células sintetizan y degradan las moléculas biológicas? iv. ¿De qué manera las células conservan y utilizan la energía? v. ¿Cuáles son los mecanismos para organizar las moléculas biológicas y coordinar sus actividades? y vi. ¿Cómo se almacena, se transmite y se expresa la información genética?

Al igual que otras disciplinas modernas, la BBM está basada en el uso de instrumentos de alta complejidad para determinar la composición y el funcionamiento de sistemas inaccesibles a los sentidos del ser humano. Además de utilizar las herramientas del químico, adecuadas para separar, cuantificar y analizar los materiales biológicos, los bioquímicos y biólogos moleculares aprovechan los aspectos biológicos singulares de sus objetos de estudio y examinan la evolución de organismos, los sistemas metabólicos y las moléculas individuales. Además de sus evidentes implicaciones para la salud humana, la BBM revela el funcionamiento del mundo natural y nos permite comprender y apreciar la condición singular y misteriosa que llamamos VIDA.

Algunos estudiantes consideran que la BBM es un ejercicio de memorización infructuoso y sin trascendencia para su futuro profesional. Sin embargo, la bioquímica moderna es algo más que un catálogo de estructuras moleculares y reacciones químicas. Es probable que la idea de poca utilidad de esta área de conocimiento para su práctica profesional, guarde relación con la precocidad con la que se aborda el estudio de la

BBM en el grado de medicina, cuando aún se carece de la perspectiva e integración necesarias para relacionar el esfuerzo que implica su aprendizaje, con la gran trascendencia que los conocimientos adquiridos en esta asignatura tienen en la comprensión de muchos de los planteamientos patogénicos, diagnósticos y terapéuticos actuales de numerosas enfermedades.

La química de la vida tiene principios y conceptos, descritos elocuentemente por Lehninger [1] como la "lógica molecular de los organismos vivos" entre los cuales se encuentra el hombre. Sin embargo, el aprendizaje y familiaridad con el campo de la Bioquímica como indica Epp [2] requiere una cierta memorización como por ejemplo las vías del metabolismo intermediario. Memorizar una vía metabólica es adquirir comprensión acerca de la estrategia que utiliza una célula como componente básico de un órgano (corazón, pulmón, cerebro.....) para lograr una meta en particular.

Los caminos deben ser enseñados con énfasis en los principios generales y conceptos. Pero no es necesario, deseable, ni siquiera posible, enseñar todas las vías del metabolismo. Los docentes deben elegir cuántos caminos hay que enseñar y cuáles. La decisión dependerá del tipo de curso, su nivel y profundidad. Es mejor "enseñar menos vías pero con detalle, que el riesgo de oscurecer el bosque con excesivos árboles".

El objetivo de este artículo, es definir el grado de conocimiento que debe adquirir un futuro profesional de la medicina acerca del metabolismo intermediario en general, y particularmente de la estructura química de las diferentes moléculas que lo componen, las interacciones y transformaciones moleculares que se producen en las diferentes vías metabólicas, así como su regulación.

¿Qué vías metabólicas debería conocer?

La enseñanza y el aprendizaje del metabolismo intermediario en Medicina donde los niveles de conocimiento básico de los estudiantes difieren ampliamente entre sí, generalmente se convierte en un desafío. Para los estudiantes de Medicina, Enfermería o bien carreras relacionadas con las Ciencias de la Salud, los objetivos de aprender metabolismo se encuentran más que alejados aún hoy día de sus respectivas afinidades.

Cómo planificar las clases para hacerlas amenas y cómo evaluar correctamente lo que se aprende es un tema que compete a todos los profesores pero que no es fácil de afrontar. La comprensión de los fenómenos y la integración de conceptos son los obstáculos a superar, lo cual requiere de la ocupación y preocupación de los profesores y del interés y el trabajo pormenorizado de los estudiantes.

Bajo mi punto de vista personal, lo que un graduado en Medicina debería conocer al final de sus estudios está basado en las sugerencias propuestas por Epp [2]. Aunque dichas sugerencias puedan parecer anticuadas, me parecen muy adecuadas para abordar el estudio de las diferentes vías metabólicas que conforman el metabolismo intermediario. Dichas propuestas son las siguientes:

1. Conocimiento del objetivo de la vía.
2. Análisis de las etapas principales.
3. Transformaciones que experimenta el esqueleto molecular componente de la vía a estudiar.
4. Estudio de los intercambios de energía de la ruta.
5. Estudio de las reacciones más significativas.
6. Estudio de los mecanismos de regulación de la vía.
7. Breves conceptos o aplicaciones clínicas de algunas de las enfermedades asociadas a la disfunción de cada una de las vías o rutas metabólicas.

Epp, en la etapa 7 sugiere un análisis pormenorizado de las diferentes etapas de la vía. He sustituido esta indicación por la enseñanza en la mayoría de los capítulos de una serie de breves reseñas clínicas, y digo breves, porque el objetivo de nuestra disciplina es el conocimiento de las estructuras químicas y sus transformaciones siempre con un objetivo final el mantenimiento de la vida humana.

Posteriormente, en cursos más avanzados de la carrera ya les explicaran las enfermedades desde el punto de vista clínico los magníficos profesionales de los hospitales públicos de nuestro país. He considerado, que ésta es una aproximación bastante racional al estudio del metabolismo, que es la parte del programa de BBM en la que el profesor, presentando la materia de la manera más amena posible, debe hacer comprender al alumno como el conjunto de interacciones específicas entre una gran diversidad de biomoléculas configuran la "lógica molecular de la vida". La guía de estudio que propongo para el aprendizaje del metabolismo intermediario en Medicina, está dividida en 5 bloques temáticos con un total de 16 capítulos. En la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, su estudio ocupa los 2/3 aproximadamente del segundo semestre.

1. Introducción

Consta de dos capítulos, un primer capítulo para explicar las estrategias básicas del metabolismo. El papel del ATP, NADP⁺, NAD⁺ y FAD⁺, como transportadores de energía y electrones. La interrelación que existe entre el catabolismo y el anabolismo. Catabolismo como productor de energía y de los elementos que va a emplear el anabolismo en la síntesis de macromoléculas. Principios generales de regulación: control de la actividad y cantidad de enzima. Compartimentación celular.

A continuación una introducción a la bioenergética constituye el capítulo 2, que predice si un proceso es posible, centrándonos en el

concepto de energía libre, los cambios de energía libre, dedicando un énfasis especial al enlace rico en energía y al concepto de fosforilación a nivel de sustrato.

II. Metabolismo glucídico

Consta de 5 capítulos. Se inicia con el estudio de la degradación y asimilación de los glúcidos procedentes de la dieta (capítulo 3). El producto final de la degradación de los polisacáridos ingeridos en la dieta es la glucosa. El metabolismo intracelular de este monosacárido es el requisito indispensable para que las células puedan extraer la energía química potencial de sus enlaces y almacenarla en otra molécula: el ATP, metabólicamente más útil en los procesos bioquímicos. Esto obliga a conocer como entra este metabolito dentro de la célula, a través de diferentes transportadores de glucosa situados en la membrana plasmática de distintos tejidos, haciendo especial hincapié en la regulación hormonal del transporte de glucosa en el musculo esquelético y tejido adiposo en contraposición al hígado. Se describe la intolerancia a la lactosa, como la degradación anómala de los disacáridos por la carencia de enzimas digestivas.

El capítulo 4 estudia el proceso glucolítico que conduce a la transformación de la glucosa en piruvato. Esta importante vía metabólica no pretende ser una simple enumeración de datos, sino que tiene por objetivo ilustrar una serie de aspectos que aparecerán a lo largo del estudio de otras rutas metabólicas, tales como: - modificación de las estructuras químicas para suministrar energía libre; - síntesis neta de ATP; - control alostérico y especificidad de los inhibidores enzimáticos; - acción de diversas hormonas; etc. Se describe los efectos que producen a nivel de los eritrocitos la carencia de la enzima piruvato kinasa. En este capítulo, también se incluirá los destinos alternativos del piruvato en los metabolismos aeróbico (respiración) y anaeróbico (fermentación láctica),

enfaticando en la importancia de esta vía en los eritrocitos, en el músculo en el ejercicio y en los tejidos anóxicos. Finalmente, se explicaría el modo en que otras hexosas se incorporan a la glucólisis.

Tras este capítulo, se inicia el estudio del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (Capítulo 5), nudo central de todo el metabolismo celular. El estudio del ciclo de Krebs se realiza resaltando el carácter anfibólico del mismo. Se enfatiza asimismo en el hecho, de que el ciclo no solo suministra equivalentes de reducción que producirán energía al ser transportados los electrones por la cadena respiratoria hasta el oxígeno molecular, sino que además, proporciona esqueletos carbonados que participan en procesos gluconeogénicos, en la biosíntesis de aminoácidos, en la del grupo hemo, etc. Se reseñan en este capítulo los defectos enzimáticos del ciclo y su contribución al desarrollo del cáncer. Los fallos en la actividad de la piruvato deshidrogenasa que aunque rara, es la causa más común de acidosis láctica congénita que produce daños neurológicos graves, además de las carencias vitamínicas de tiamina y niacina.

En el capítulo 6 y como sucesión lógica del capítulo dedicado al ciclo de los ácidos tricarbóxicos, incorporo la cadena de transporte electrónico mitocondrial y la fosforilación oxidativa, con el comentario fundamental de la hipótesis quimioosmótica, para justificar la producción del ATP que conlleva. En este capítulo también se aborda la estequiometría de la producción de ATP en la fosforilación oxidativa, las lanzaderas del NADH + H⁺ citosólico y una breve descripción de las enfermedades mitocondriales. Este capítulo, en la mayoría de los libros de texto más relacionados con la medicina lo incluyen junto con la bioenergética. Personalmente, considero más interesante localizarlo en este punto, como convergencia lógica de los electrones de alto potencial del NADH y del FADH₂, coenzimas reducidos que se generan a través de la vía glucolítica y el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. En este mismo capítulo se aborda el

estudio de otra ruta alternativa para el metabolismo glucídico, la vía de las pentosas-fosfato. Se comenta su carácter de ruta multifuncional especializada, cuyas finalidades más importantes son rendir poder reductor en forma de NADPH, utilizable en la síntesis de ácidos grasos y esteroides a partir de acetil-CoA, en el metabolismo de fármacos, reducción del glutatión y generación de superóxido en fagocitos por la NADPH oxidasa. Otro de los objetivos de esta vía es producir metabolitos intermediarios como la ribosa-5-fosfato, componente glucídico del ARN, que se precisa además, para la síntesis de las bases púricas y de diversos nucleótidos.

Después de la vía de las pentosas fosfato se procede a analizar el proceso de almacenamiento y síntesis de los hidratos de carbono en el hígado y el musculo (capítulo 7). En este capítulo, los estudiantes podrán reafirmar todos los conceptos adquiridos cuando estudien de modo simultáneo el catabolismo y la biosíntesis del glucógeno. Se identifican y se trata con gran detalle dos de los sistemas enzimáticos mejor caracterizados en la actualidad, el de la glucógeno fosforilasa y el de la glucógeno sintasa, que se hallan controlados alostericamente y por acción hormonal, mecanismos de gran interés en la regulación metabólica, dada la importancia del glucógeno en la economía metabólica general. Se describen las consecuencias y el origen de las enfermedades relacionadas con el almacenamiento del glucógeno en el hígado y en el músculo.

En este mismo capítulo, se estudia la gluconeogénesis, describiendo los papeles complementarios de la glucogenolisis y la gluconeogénesis, mecanismos esenciales para mantener los niveles de glucosa sanguínea. Tras reseñar los tejidos gluconeogénicos, se indica la naturaleza de los principales sustratos precursores, las enzimas únicas y se comentan las reacciones diferenciales con la glucolisis. Se discuten también, los

mecanismos de control que permiten una regulación coordinada de ambos procesos.

III. Metabolismo lipídico

Se inicia el metabolismo de los lípidos con el capítulo 8, en el que se describen los procesos de digestión, absorción, secreción y utilización de los lípidos de la dieta en el tracto gastrointestinal. Seguidamente, se analiza el metabolismo oxidativo de los lípidos en el hígado y en el músculo. Se comienza estudiando la vía de activación y transporte de los ácidos grasos hacia la mitocondria para su catabolismo, haciendo especial hincapié en el papel de la lanzadera o ciclo de la carnitina. Se describen las vías alternativas para la oxidación de los ácidos grasos insaturados, de cadena impar y ramificada. Posteriormente se estudia la cetogénesis, una vía metabólica muy singular en el hígado, la utilización de los cuerpos cetónicos y la regulación de la vía, incluyendo situaciones metabólicas en las que la cetogénesis es muy activa y los problemas clínicos relacionados

En el capítulo 9 se describe la vía de síntesis de los ácidos grasos y triacilglicéridos en el hígado y el tejido adiposo, poniendo especial énfasis en el estudio de la acetil-CoA carboxilasa, ejemplo de enzima autoasociante, el complejo multifuncional la ácido graso sintasa y la regulación a corto y largo plazo de la síntesis de ácidos grasos .

Los capítulos siguientes (10-11) completan el estudio del metabolismo lipídico. El primero, incluye las rutas de biosíntesis y recambio de los glicerofosfolípidos y los diversos tipos de esfingolípidos y glucolípidos componentes de las membranas celulares. Se hace un breve resumen, para explicar la etiología de las enfermedades de almacenamiento lisosómico, su patología y la justificación del tratamiento sustitutivo para tratar las mismas. Se concluye este capítulo con la biosíntesis de las prostaglandinas y los compuestos relacionados. El capítulo 11 trata del

metabolismo del colesterol, los desórdenes metabólicos de esta molécula y su regulación, la cual se contempla en detalle, ya que es de particular interés en sí misma y por ser este lípido el punto de partida para la síntesis de los ácidos biliares y de las hormonas esteroideas.

Por último, en este mismo capítulo se estudia el metabolismo de las lipoproteínas, y se enumeran los principales componentes del proceso de aterogénesis.

IV. Metabolismo del nitrógeno

Finalmente se aborda el estudio del metabolismo nitrogenado con una visión general del mismo. En primer lugar, en el capítulo 12 se describen los procesos de digestión de las proteínas de la dieta, la absorción intestinal de los aminoácidos, el transporte al interior de las células, así como el fenómeno de proteólisis intracelular. Se estudian las principales reacciones de eliminación del nitrógeno en los seres humanos: transaminación y desaminación oxidativa. Posteriormente, se comentan los procesos de detoxificación del amoníaco en el ciclo de la urea y su regulación. Se finaliza describiendo las fuentes de amoníaco en los tejidos y su transporte a través de la circulación hasta el hígado. Se describe las causas de la hiperamonemia tanto adquirida como hereditaria así como sus efectos neurológicos.

En el capítulo 13 como continuación lógica al tema anterior, se estudia la degradación del esqueleto carbonado de los aminoácidos y la síntesis. Se comienza con la clasificación de los 20 aminoácidos proteinogénicos en glucogénicos y cetogénicos.

Seguidamente, se presentan de un modo general las vías degradativas del esqueleto carbonado, señalando los puntos de conexión con otras rutas, a fin de enfatizar en el concepto de integración entre las distintas vías metabólicas. La descripción del papel que juega la homocisteína y el ácido fólico en determinados tipos de enfermedades vasculares. Antes de

comenzar la biosíntesis de los aminoácidos no esenciales para el hombre y comentar los principales mecanismos de regulación se expone brevemente el sistema de la nitrogenasa que permite la fijación del nitrógeno atmosférico en forma de amoníaco, la asimilación metabólica del nitrato del suelo por las plantas y su posterior transformación en el grupo amino de los aminoácidos.

Se completa este capítulo con una exposición breve de los aminoácidos clínicamente importantes y las anomalías enzimáticas de su metabolismo. Los aminoácidos además de su función como sillares de construcción de proteínas, son precursores de otras muchas biomoléculas importantes. Este es el objetivo del capítulo 14 en el que se presentan como ejemplos ilustrativos la formación de péptidos con actividad biológica como el glutatión, la creatina y las aminas biogénas. Se dedica un tratamiento preferente a las porfirinas, tanto en lo que se refiere a su biosíntesis como a su degradación, debido al papel fundamental que desempeña el núcleo de la porfirina en la hemoglobina, en los citocromos, etc.

El estudio del metabolismo de los compuestos nitrogenados finaliza con un capítulo dedicado a la biosíntesis y degradación de los nucleótidos purínicos y pirimidínicos (capítulo 15). Se presta especial atención a la recuperación de las purinas, sobre todo en órganos como el cerebro, de escasa actividad biosintética "de novo" de purinas, lo cual se pone de manifiesto en las disfunciones provocadas por falta total o parcial de los enzimas responsables de dicha recuperación.

V. Integración metabólica

El estudio del metabolismo intermediario concluye con un capítulo dedicado a la integración metabólica (capítulo 16). Este capítulo recoge a modo de compendio, los cuatro tejidos principales que desempeñan un papel dominante en el metabolismo energético: hepático, adiposo,

muscular y cerebral, así como los efectos metabólicos de la insulina y el glucagón las principales rutas metabólicas y los mecanismos reguladores subyacentes que han mejorado gracias al progreso en la identificación de las vías de señalización. En muchas ocasiones estas vías se han convertido en dianas farmacológicas y afianzan la impresionante progresión terapéutica en campos como la oncología. Este último capítulo permitirá al alumno consolidar los conocimientos adquiridos sobre el metabolismo y sus diferentes vías, a la vez que le proporcionará una visión global que le facilitará una mejor comprensión de lo que significa el metabolismo intermediario.

Para el estudio de los capítulos aquí propuestos existen un número considerable de excelentes libros de texto. Sin embargo, como el alumno no tiene tiempo para consultarlos todos, ya que no existe solo nuestra materia y que para cada profesor su asignatura es la más importante en el cómputo del curso o incluso en la carrera, bajo mi punto de vista, son muy recomendables para consultar, Lehninger [1] y Stryer [3], para estudiar, para puntualizar y esquematizar Baynes y cols. [4], Feduchi y cols. [5], y Ferrier [6].

Limitaciones inherentes a la enseñanza y aprendizaje de esta materia.

Terminología general de la materia científica

A lo largo de mi trayectoria como profesora de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina, uno de los primeros errores por parte del alumnado de Medicina que he tenido que corregir, (o al menos lo he intentado) es la terminología o denominación de la asignatura "Bioquímica y Biología Molecular", encuadrada en la mayoría de las facultades de medicina de España y también en la Universidad de Málaga (UMA) en el primer año de la licenciatura y a partir del 2010 del Grado.

Casi diariamente, hay que persuadirlos e indicarles que le asignen la terminología correcta a esta materia científica. La asignatura no se llama "Química" sino "Bioquímica". ¿Cuál es la diferencia entre una denominación y otra? Pues que, la Bioquímica es la química de la vida y que la vida en sí misma es química. No es así de sencillo, pero cuanto más sabemos acerca de la estructura y funciones humanas, más comprendemos que todo queda reducido a interacciones entre estructuras moleculares. Para comprender realmente el cuerpo humano, mantener su estado vital, y una calidad de vida saludable es muy importante entender algunos de los hechos básicos acerca de la Bioquímica, la "Ciencia de la Vida".

El objetivo primario de los graduados en Medicina que se dediquen a la práctica clínica, será "preservar la vida", lo que en términos de salud poblacional se denomina "añadir años a la vida". Logrado esto, el objetivo secundario y no por ello menos importante será procurarle la mejor calidad de supervivencia vital posible, esto es "añadir vida a los años". Este segundo objetivo no es solo responsabilidad médica sino multidisciplinar y en su consecución, junto al médico, juegan un papel relevante otros profesionales de las demás disciplinas que componen las ciencias de la salud (Enfermería, Fisioterapia, Psicología, Podología, Odontología etc.) donde también, en la mayoría de estas materias son necesarios los conocimientos de la BBM, fundamentalmente los conocimientos bioquímicos.

Memorización y comprensión de las estructuras químicas, sus transformaciones e interacciones.

Otro de los problemas fundamentales de esta materia científica es pedir, demandar o en términos más contundentes "exigir" a los alumnos de medicina el conocimiento de las estructuras moleculares bajo las que se escribe y cimienta esta área de conocimiento/disciplina. Para este

propósito, es imprescindible la cohesión y unanimidad del profesorado que compone el Departamento y tiene la responsabilidad de impartir las clases de teoría en el grado de Medicina, criterio que se aplica con mucha dificultad. Unanimidad y cohesión difícil de materializar en la actualidad, ya que el principio de "*libertad de cátedra*" lastra en cierto modo esta demanda. Como docente que explica la BBM en general y el metabolismo en particular coincido con Epp (2) en que es imprescindible un cierto grado de memorización para estudiar y comprender esta materia, aunque no es tanto si se llega desde el bachillerato a la carrera con un buen aprendizaje en Química y en Biología. Entiendo que no se puedan exigir o conocer con exactitud estructuras muy complejas como pueden ser la vitamina B₁₂, algunos coenzimas e incluso los citocromos que forman parte de la cadena de transporte electrónico. Pero hay que hacerle pensar y razonar al alumno que la estructura química de cada uno de los componentes celulares está íntimamente relacionada con su función.

La evaluación de lo aprendido

Tanto en la antigua licenciatura como en el actual grado de Medicina los exámenes de desarrollo en BBM son prácticamente inexistentes. Una de las razones es el elevado número de alumnos (como ocurre en nuestra Facultad), por esta razón, se piensan que los exámenes tipo test son más objetivos para la evaluación de los conocimientos.

Por otra parte, el hecho de que a través de los seis años que componen el grado, la docencia tenga el sesgo de estar fundamentalmente dirigida a proporcionar los conocimientos necesarios para obtener una plaza en un hospital público por el sistema MIR (Médico Interno Residente), explica la proliferación de los exámenes de tipo test, en los cuales, los alumnos no tienen que desarrollar ningún tipo de vía o ciclo metabólico, por tanto no les resulta necesario ni estudiar, ni retener o fijar las estructuras moleculares.

Con este sistema, son muy pocas las preguntas en las que se puedan incluir estructuras moleculares o el desarrollo de una vía metabólica no excesivamente complicada como puede ser la glucólisis. Es posible por tanto alcanzar al final de curso una nota magnífica en la asignatura, sin conocer la molécula de la glucosa, de un aminoácido de cadena lateral sencilla o de un ácido graso, compuestos, cuyas estructuras moleculares no son demasiado complicadas.

No obstante, en la actualidad, gracias al avance de las nuevas tecnologías de la información y comunicación (TIC), es posible incluir en la evaluación, algunas estructuras químicas para su reconocimiento o una reacción metabólica para que indiquen la enzima responsable de la transformación del sustrato en producto o incluso los reguladores alostéricos u hormonales que modulan la reacción bioquímica, lo cual, aunque prometedor, es manifiestamente insuficiente.

Conclusión

La Guía de estudio que se propone, está dividida en 5 bloques temáticos con un total de 16 capítulos, clarifica lo que en nuestra opinión un estudiante de Medicina debería conocer acerca del metabolismo intermediario al terminar los estudios de Grado en Medicina. Obviamente para el aprendizaje eficaz de esta materia científica es necesaria una buena base de Química y Biología adquirida en los estudios de bachillerato y un cierto grado de memorización. Memorizar una vía metabólica es adquirir comprensión acerca de la estrategia que utiliza una célula, como componente básico de un órgano o tejido para lograr una meta en particular.

Bibliografía

1. Alber L. Lehninger, (1982) "Principles of Biochemistry", Worth Publishers, New York, pp. 3-13.

2. Chris Epp, (1985) "Teaching Metabolic Pathways". *Biochemical Education* 13 (2): 73-75.
3. Lubert Stryer, (2013) "Bioquímica", 7ª Ed. Elsevier, Barcelona, España.
<https://www.casadellibro.com/libro-bioquimica-7-ed/9788429176025/2102911>
4. John W Baynes & Marek H Dominiczak. (2015) "Bioquímica Médica" 4ª Ed. Elsevier, Barcelona, España.
<https://tienda.elsevier.es/bioquimica-medica-studentconsult-9788490228449.html>
5. Elena Feduchi Canosa, Carlos Romero Magdalena, Esther Yáñez Conde, Isabel Blasco Castiñeyra, Carlota García-Hoz Jiménez. (2015). "Bioquímica: Conceptos esenciales". 2ª ed. Médica Panamericana, Madrid, España.
<http://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/5106/Bioquimica.html>
6. Denise R. Ferrier. (2014) "Bioquímica" 6ª Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
<https://www.lww.co.uk/denise-r-ferrier>

Bioquímica estructural y enzimología para una mejor comprensión del metabolismo

José Luis Urdiales, Ignacio Fajardo Paredes⁷

La declaración de Bolonia en 1999 supuso el punto de partida para la creación del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), implicando la adaptación de las antiguas licenciaturas existentes en el sistema universitario español para facilitar una mayor compatibilidad y comparación de los sistemas de educación superior en la Unión Europea, de modo que se favorezca la movilidad de los ciudadanos, su capacidad de obtención de empleo y el desarrollo del continente. De este modo, entre los objetivos de esta transformación del sistema universitario español estaban dotar de una mayor transparencia a las titulaciones, favorecer la movilidad de los estudiantes, homogeneizar la arquitectura de las titulaciones y cambiar el cómputo de la actividad docente. Hasta la declaración de Bolonia el cálculo de la actividad docente estaba centrado fundamentalmente en las horas de docencia presencial; con Bolonia se propone el concepto de crédito ECTS (*European Credit Transfer System*), donde la base del cómputo está ahora en el trabajo de los estudiantes, que deben tener autonomía para adquirir los conocimientos y las competencias necesarias para cada asignatura. Este enfoque necesita una clara definición de cuáles son los objetivos y las competencias que se pretenden lograr en la educación superior, así como que exista una alta coordinación entre las distintas asignaturas de un plan de estudios.

⁷ Afiliación de los autores: Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga.

En 2009 la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia (AAAS) publicó un documento titulado *Vision and Change in Undergraduate Biology Education* donde se recogen y discuten la visión y las necesidades educativas dentro de la biología en el siglo XXI. Los cambios tecnológicos y sociales de los últimos años obligan a replantearse las necesidades educativas de los estudiantes: ¿qué deben aprender?, ¿qué conocimientos les serán más útiles para desarrollar un pensamiento crítico?, o ¿cómo mejorar su interés, motivación y comprensión por las ciencias? Dado el gran avance de la Ciencia en los últimos años, apreciar el progreso científico puede ser más importante que el conocimiento de hechos científicos concretos. Hoy en día, cuando se quiere dar veracidad a un determinado hecho se suele decir que está "científicamente probado". Es importante que los estudiantes tengan capacidad crítica para saber que la ciencia posee una determinada forma de actuación, el método científico, para analizar y evaluar qué es relevante y qué no lo es en una gran variedad de hechos y conceptos, y que esta forma de actuar es aplicable a multitud de contextos. Así, el documento de la AAAS presenta entre sus objetivos pasar de una enseñanza de contenidos a una enseñanza basada en conceptos que permita a los alumnos apreciar y comprender los aspectos claves de una disciplina, así como la naturaleza interdisciplinar de la ciencia. De este modo, el núcleo de conceptos establecidos en el documento *Vision and Change in Undergraduate Biology Education* son los siguientes:

1. *Evolución*. La diversidad de la vida evolucionó mediante procesos de mutación, selección y cambio genético.
2. *Estructura y función*. La función de todos los organismos vivos está definida por unidades estructurales básicas.
3. *El flujo de la información biológica*. El intercambio y el flujo de la información biológica, el crecimiento y comportamiento de los

organismos se activa por la expresión de la información genética en un determinado contexto.

4. *Transformaciones entre la energía y la materia.* Los sistemas biológicos crecen y cambian gracias a transformaciones químicas y están gobernados por las leyes de la termodinámica.
5. *Sistemas.* Los sistemas vivos están interconectados e interactúan entre sí.

Esta nueva aproximación mediante el aprendizaje de conceptos se ve implementada por la adquisición de competencias por parte de los alumnos, de modo que entre las competencias básicas a adquirir por parte de los alumnos están las siguientes:

1. *Capacidad para aplicar el método científico.* La Biología es una ciencia basada en la evidencia y cimentada en la observación, experimentación y falseamiento de hipótesis.
2. *Capacidad de utilizar un razonamiento cuantitativo.* La Biología utiliza análisis cuantitativos y razonamientos matemáticos.
3. *Capacidad para usar modelos y simulaciones.* Los sistemas biológicos son sistemas complejos, dinámicos e interactivos.
4. *Capacidad para aprovechar la naturaleza interdisciplinar de la Ciencia.* Para avanzar en el conocimiento de los sistemas biológicos es necesaria una integración entre las diferentes disciplinas de la Biología y otras disciplinas. Esto hace necesario que los alumnos sean capaces de comunicarse y colaborar con alumnos de otras disciplinas.
5. *Capacidad para comprender las relaciones entre la ciencia y la sociedad.* La Biología se desarrolla en un contexto social. Es importante educar a los alumnos sobre la necesidad de abordar problemas sociales, así como entender las implicaciones éticas de sus investigaciones.

Estas directrices están recogidas en la memoria de verificación del título de Graduado/a en Biología de la Universidad de Málaga, que recoge en esencia esta visión del documento de la AAAS. A la hora de diseñar un plan de estudios para este grado en Biología, es importante que los objetivos de cada asignatura no se establezcan de forma individual, sino que estén bien coordinados con los del resto de asignaturas de todas las áreas. Esta coordinación es más importante si cabe entre el resto de asignaturas del área.

La Universidad de Málaga (UMA) comenzó la adaptación del grado en Biología al EEES en el curso 2011-2012. En este proceso la Bioquímica como asignatura obligatoria se comenzó a impartir como dos asignaturas semestrales de segundo curso del grado en Biología, la *Bioquímica I* (de primer semestre) y la *Bioquímica II* (de segundo semestre). Cada una de estas asignaturas tiene asignados 6 créditos ECTS y son las "herederas" de las asignaturas "*Biomoléculas*" y "*Bioquímica*" en la antigua licenciatura en Biología de la UMA. La implantación del grado supuso pasar de un total de 15 créditos en la licenciatura a 12 créditos en el actual grado, siendo la distribución de estos créditos en la licenciatura no homogénea, ya que se repartían en 4,5 para *Biomoléculas* y 10,5 créditos para *Bioquímica*, respectivamente. Este cambio supuso una reordenación de los contenidos entre las dos asignaturas del grado, cada una con 6 créditos. Así, la *Bioquímica I* está dedicada a la bioquímica estructural (contenidos de la asignatura *Biomoléculas* de la antigua licenciatura) más una introducción a la enzimología y un bloque de rutas de la información biológica (parte de los contenidos de la asignatura de Bioquímica en la antigua licenciatura), mientras que la *Bioquímica II* se centra en el metabolismo y su regulación (parte también de los contenidos de la asignatura de *Bioquímica* en la licenciatura).

En el curso 2016/2017 se han realizado dos encuestas anónimas a los alumnos (al principio y final del curso) con objeto de evaluar el nivel de los mismos respecto a determinados conceptos relacionados con la bioquímica. La primera pregunta del cuestionario pedía a los alumnos que ordenasen diferentes ramas del conocimiento (como la biología celular, genética, microbiología, química general, química orgánica y química-física) de mayor a menor importancia para la bioquímica. El análisis de los resultados de esta pregunta (ver figura) muestra claramente que para los alumnos de biología la bioquímica es básicamente una ciencia química, siendo la química orgánica y la química general las áreas de conocimiento más importantes. Cuando se comparan los resultados obtenidos al final del curso, se observa que las áreas biológicas (biología celular, genética y microbiología) ganan importancia para los alumnos, aunque la química orgánica sigue siendo la más importante para los alumnos que realizaron la encuesta. En otra pregunta se les pedía a los alumnos que enumerasen tres hitos importantes en relación con la historia de la bioquímica. El 32% de los alumnos encuestados (42% de alumnos de primera matrícula) no dio ninguna respuesta, y de las respuestas obtenidas para el 56% de los alumnos el modelo de doble hélice de Watson y Crick es uno de los hitos importantes. Esta respuesta es llamativa dado que la genética está considerada en quinto lugar de importancia para la bioquímica de entre las ramas del conocimiento presentadas (ver figura), y resalta aún más que los estudiantes de biología consideran a la bioquímica más como una ciencia química que como una ciencia biológica.

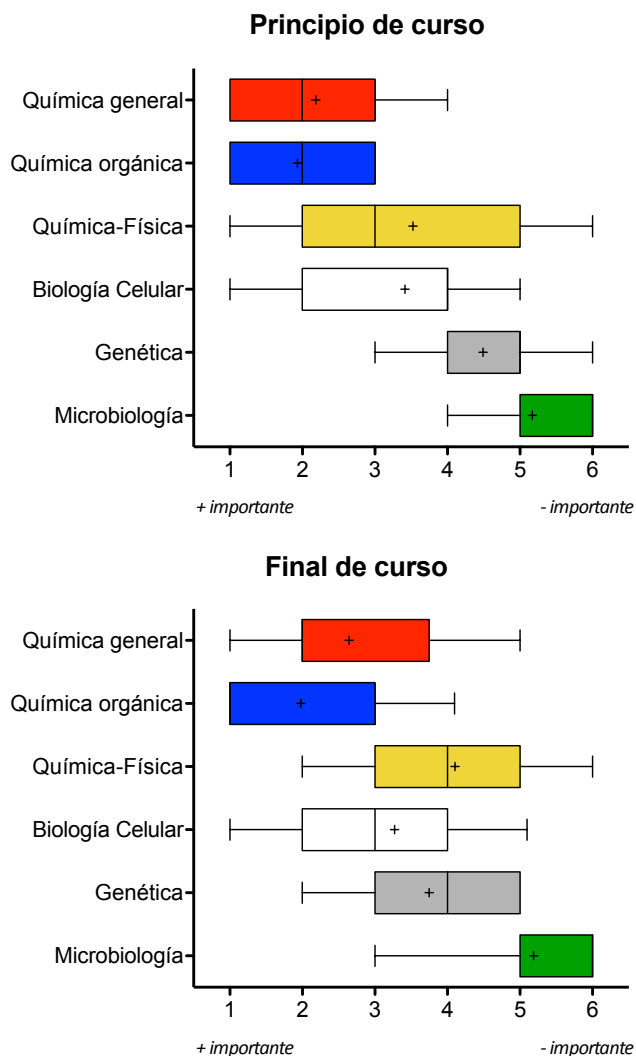


Figura. Importancia para la bioquímica de otras áreas de conocimiento. A los alumnos del curso 2016/2017 del grado en Biología se les pidió, a principio y final de curso, que ordenasen diferentes áreas de conocimiento de mayor a menor según su importancia para la bioquímica (más importante 1; menos importante 6). Los resultados se muestran como cajas y las barras de error muestran los percentiles 10 y 90%, la media se marca con una cruz. La encuesta de principio de curso fue respondida por 145 alumnos, mientras que al final de curso fueron 48.

Como se ha comentado anteriormente, la asignatura *Bioquímica I* tiene asignados 6 créditos ECTS, los cuales suponen un total de 60 horas

presenciales del alumno, divididas en 18 horas de prácticas de laboratorio y 42 horas de lecciones magistrales y resolución de problemas. En esta asignatura se introduce al alumno en la bioquímica estructural y la enzimología, y también se le explican las rutas de la información biológica de manera general. Por tanto, esta asignatura debe sentar las bases que permitan a los alumnos diferenciar, desde un punto de vista teórico y práctico, las principales biomoléculas que forman parte de los seres vivos, cuáles son sus estructuras y cuáles sus funciones biológicas. Estos conocimientos, además, son importantes para el abordaje con éxito de otras asignaturas, especialmente la asignatura *Bioquímica II*. De este modo, el temario de la asignatura se ha dividido en 10 temas, estructurados en un primer tema introductorio y cuatro bloques dedicados respectivamente a aminoácidos y proteínas, enzimología, glúcidos y lípidos, y ácidos nucleicos y flujo de la información biológica. En base a las horas disponibles y al programa establecido para esta asignatura, a continuación se describe y justifica dicho programa.

El primer tema del programa de la *Bioquímica I* en el grado en Biología de la Universidad de Málaga reúne un pequeño repaso histórico de la bioquímica y su relación con otras áreas de conocimiento y algunas nociones básicas necesarias para una comprensión adecuada de las bases químicas de la vida. La bioquímica es una ciencia con un alto grado de interdisciplinariedad y este tema pretende llamar la atención de los alumnos sobre este hecho. De este modo, en este tema se presenta a la bioquímica tanto como una ciencia química, como una ciencia biológica. Por otro lado, se hace un repaso a las propiedades fisicoquímicas del agua, principal disolvente biológico, y a las interacciones no covalentes, responsables de la estabilización de la estructura de las biomoléculas y de las interacciones entre unas biomoléculas con otras. Esta última parte ya ha sido estudiada por los alumnos en la asignatura *Química* del primer

curso, pero dada su importancia para la comprensión de prácticamente todos los contenidos de la asignatura, es muy conveniente volver a repasarla para reforzar el aprendizaje de todos estos conceptos.

Los siguientes dos temas del programa forman el bloque dedicado a los aminoácidos y proteínas. En este bloque se pretende resaltar la relación existente entre la estructura de las biomoléculas y su función, haciendo especial hincapié en que la función de las proteínas está íntimamente relacionada con su estructura, y cómo la pérdida de la estructura nativa (la estructura funcionalmente activa) conlleva la pérdida de la función. Es importante que los alumnos comprendan la estructura de los aminoácidos y sus propiedades fisicoquímicas como determinantes de la estructura de las proteínas y, por tanto, de su función. También se estudia la formación de los enlaces peptídicos y las características de los mismos, así como la organización estructural de las proteínas. Por otro lado, es importante resaltar al alumno que la estructura tridimensional de las proteínas está determinada por su secuencia primaria, por lo que la comprensión de los mecanismos de plegamiento y desnaturalización de las proteínas es importante para el estudio funcional de las mismas y los intentos realizados para predecir la estructura tridimensional de otras proteínas. Las técnicas experimentales para la determinación de la estructura tridimensional de las proteínas son costosas en términos económicos y temporales, por lo que la predicción de la estructura tridimensional de las proteínas mediante métodos biocomputacionales es un campo muy importante en la bioinformática actual. Este bloque se cierra con el estudio de los aspectos estructurales que sustentan la función de las proteínas, utilizando para ello el ejemplo clásico de la unión del oxígeno a la mioglobina y la hemoglobina, y también la interacción de los anticuerpos con los antígenos.

El siguiente bloque está dedicado a la enzimología y se compone de tres temas. El estudio de los catalizadores proteicos permite la concepción de los seres vivos como sistemas dinámicos, sistemas termodinámicos abiertos que mantienen un intercambio de materia y energía con el entorno para mantener un alto nivel de organización interno. En este escenario, las enzimas juegan un papel principal donde resaltan sus propiedades de eficacia, su especificidad y su capacidad de ser reguladas. De este modo, en un primer tema introductorio a este bloque el alumno estudia las características generales de las enzimas, su nomenclatura y clasificación, los diferentes cofactores enzimáticos, y finalmente los distintos mecanismos de catálisis que existen. A continuación, en un segundo tema se aborda el estudio de la cinética enzimática, centrándose fundamentalmente en el modelo de Michaelis-Menten con las consideraciones del estado estacionario propuestas por Briggs y Haldane. Para cerrar este bloque, en un tercer tema se estudian los principales mecanismos de regulación de la actividad enzimática, cobrando especial importancia la regulación alostérica. Todo este bloque de la asignatura es de especial importancia en relación con la asignatura *Bioquímica II*, donde el alumno abordará el estudio del metabolismo. Así, conocer el comportamiento cinético de los biocatalizadores permitirá al alumno una mejor comprensión del funcionamiento de las rutas metabólicas, así como de la regulación de las mismas. Para ello se destaca el significado de la constante de Michaelis, la constante catalítica y la eficiencia catalítica, así como los distintos tipos de regulación de la actividad enzimática, todos ellos aspectos claves para la posterior comprensión de la regulación metabólica.

El siguiente bloque está dedicado a los glúcidos y los lípidos. En el tema 7 se estudian los glúcidos, las biomoléculas más abundantes de la Tierra. Comienza con la clasificación de los glúcidos en función de su grupo

funcional, aldosas y cetosas, y continúa con el estudio de la isomería, dejando claros los conceptos de isómeros enantiómeros, diastereoisómeros y epímeros. También se estudia la variabilidad de los enlaces glicosídicos y como éstos determinan el comportamiento de estas biomoléculas dependiendo de las unidades estructurales que las forman y los tipos de enlaces que las unen. De este modo, se resalta el papel de los glúcidos no solo como biomoléculas de almacenamiento de energía, sino también como entidades estructurales muy importantes y como marcadores celulares.

El tema 8 está dedicado a la estructura y función de los lípidos, las biomoléculas más hidrofóbicas de la célula. Teniendo en mente la diversidad estructural de este grupo de biomoléculas, el tema se inicia con una adecuada clasificación que ayude a no perderse. Esta clasificación atiende a la composición y función de cada tipo de lípido en la célula, resaltando la diversidad estructural y la importancia fisiológica. Se procura distinguir dos subgrupos generales de lípidos: los que forman membranas celulares (o parte de ellas) y los que no. A diferencia de otras biomoléculas los lípidos no se componen de unidades monoméricas unidas covalentemente para formar polímeros, pero si presentan la capacidad de formar bicapas lipídicas como las de las membranas biológicas. Las membranas constituyen el componente estructural esencial que hace posible la existencia de la célula, y facilitan además el intercambio de información y sustancias entre la célula y el medio extracelular. Por todo ello, es importante conocer las propiedades de las mismas y los factores que la condicionan. También se estudian los principios que gobiernan el transporte de sustancias a través de las membranas. Por otra parte, se estudian de manera general otros muchos lípidos con diversas funciones, entre ellas la bioseñalización o el constituir la reserva energética más importante.

El último bloque del temario está dedicado a los ácidos nucleicos y el flujo de la información biológica. El tema 9 comienza describiendo las unidades básicas de los ácidos nucleicos, los nucleótidos, su estructura y propiedades fisicoquímicas. Continúa resaltando la multifuncionalidad de los mismos dentro de la célula, para seguir con la unión de los nucleótidos para formar los polímeros de ácidos nucleicos. Se analizan detalladamente los modelos estructurales del ADN y ARN abordando las diferencias estructurales entre ambos. Por último, se estudian las ribozimas como moléculas de ARN con capacidad catalítica implicadas en procesos tan importantes como el procesamiento del ARN y la formación de los enlaces peptídicos entre otros. El último tema está dedicado al flujo de la información biológica y una pequeña introducción a la tecnología del ADN recombinante. Se estudian los procesos de replicación, transcripción y traducción, y como los conocimientos adquiridos sobre el funcionamiento de estos procesos han permitido su utilización tecnológica con aplicabilidad directa; hoy en día somos capaces de crear organismos genéticamente modificados útiles en campos tan diversos como la investigación, la industria, la alimentación o la sanidad.

Para saber más

1. Asociación Americana para el Avance de la Ciencia (2009) *Vision and Change in Undergraduate Biology Education: A Call to Action*. Disponible en <http://visionandchange.org/finalreport/> (acceso 20 junio 2017)
2. N. Sanmartí e I. Marchán Carvajal (2015) *La educación científica del siglo XXI: retos y propuestas*. *Investigación y Ciencia*, 469: 31-38
3. Martínez-Vaz B.M. (2014) *Conceptos claves, laboratorios de investigación y bases de datos: estrategias para la enseñanza de Bioquímica en siglo XXI*. *Revista Química Viva*, 13(1): 5-17. Disponible en <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/numero34.html> (acceso 29 junio 2017)



BASES CONCEPTUALES



El aprendizaje basado en problemas y el aprendizaje basado en proyectos prácticos

Ángel Luis García Ponce^{1,2}

Propuesta de investigación. Definición del problema objeto de estudio

La Bioquímica es una materia que en la mayoría de las universidades españolas se imparte en diferentes cursos de los grados en Biología, Química y Bioquímica, entre otros. En bastantes casos es percibida por el alumnado como una disciplina muy exigente y de notable dificultad (Bottomley y Denny, 2011). Ello hace que, casi desde el inicio de su estudio, muchos estudiantes le muestren un cierto desapego que se traduce en un retardo a la hora de afrontar su estudio, llegando incluso en algunos casos al abandono temporal de la misma.

Además, la primera aproximación al estudio de la Bioquímica por una parte numerosa del alumnado universitario es superficial, no llegando a conseguirse un aprendizaje integrado y profundo de la materia, hito sólo conseguido por unos pocos estudiantes que normalmente presentan desde el principio una comprensión más coherente y compleja de la misma (Minasian-Batmanian, Lingard, y Prosser, 2005).

¹ Afiliación del autor: Doctor en Ciencias y actualmente doctorando del Programa de Doctorado "Educación y Comunicación Social" de la Universidad de Málaga.

² Los contenidos de este capítulo forman parte del "Plan de Investigación" presentado por su autor en el Programa de Doctorado "Educación y Comunicación Social" de la Universidad de Málaga en relación con su propuesta de Tesis Doctoral "*Diseño, aplicación y evaluación de recursos didácticos que faciliten el aprendizaje de la Bioquímica por parte del alumnado universitario de ciencias*".

Este fenómeno, que ha sido relativamente estudiado en algunos países y referido principalmente en la literatura especializada anglosajona (Wood, 1990; Vella, 1990), no parece tener una contrapartida más local en cuanto a su problemática en nuestras universidades españolas. Aunque en los encuentros periódicos que mantienen especialistas en los *workshops* sobre la Enseñanza de la Bioquímica, organizados anualmente por la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), es una opinión generalizada y bastante extendida entre los docentes, la dificultad que esta materia presenta para el alumnado de Ciencias más novel, casi no existen estudios relevantes publicados sobre la naturaleza y el alcance de esta dificultad de aprendizaje.

En algunos casos, el profesorado responsable de la docencia de esta disciplina, preocupado por este hándicap en la formación de sus estudiantes, ha intentado soslayar estas dificultades mediante el desarrollo de algunas estrategias docentes más o menos innovadoras que ayudaran a limitar estas carencias. Por otra parte, la formación casi siempre exclusivamente “científica” de este profesorado, con una formación pedagógica exclusivamente alimentada por la práctica de años, marca el sesgo del desarrollo de las herramientas docentes que diseña y aplica con su alumnado, sin realizar la aproximación y rigurosidad que una investigación educativa de calidad requiere y sin una evaluación real de su impacto científico (Ortiz, 2015).

Por otra parte, los retos que plantea la pertenencia al Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), en cuanto a la compatibilidad de estudios, movilidad y homologación de títulos del alumnado, hace hoy más necesario que nunca el desarrollo de competencias que faciliten la consecución de una formación más completa y acorde con la demanda social del momento. Ello implica la exigencia de plantear nuevas

estrategias, recursos y capacidades que permitan esta ajuste con ciertas garantías de éxito (Blanco y Learreta, 2009)

Conscientes de este problema, durante el curso académico 2015-16, algunos investigadores de la UMA han venido llevando a cabo un proyecto de innovación educativa (PIE15-163) que bajo el título, “*Enseñanza-aprendizaje de la Bioquímica, una iniciativa basada en la colaboración inter pares y contrato de aprendizaje*”, intenta plantear una alternativa docente que mejore los resultados académicos de su alumnado.

Este proyecto, que contempla específicamente la figura del *observador externo participante* (Massot, Dorio y Sabariego, 2004), papel desempeñado en la actualidad por el autor de este capítulo, está sirviendo para confirmar sobre el terreno el diagnóstico acerca de la especial dificultad que el aprendizaje de la Bioquímica tiene, y la necesidad de progresar en el desarrollo de recursos pedagógicos que puedan ayudar a la mejor consecución de los objetivos de aprendizaje.

Y es en este último aspecto, al que se quieren dirigir principalmente la propuesta de estudio que aquí se plantea, centrado en dos recursos pedagógicos distintos, que si bien no pudieran considerarse totalmente innovadores “per se”, no son muy frecuentes en la práctica docente universitaria de Ciencias, abordados con la rigurosidad y control que la metodología de la investigación educativa asegura (Ortiz, 2015).

El primer recurso docente que se propone en esta propuesta se basa en la utilización de una herramienta como el **aprendizaje basado en problemas (problema-based learning- PBL)** que aunque ha sido empleada desde hace años con relativo éxito en algunas universidades extranjeras, sobre todo para la enseñanza de disciplinas médicas (Dolmans, Loyens, Marq y Gijbels, 2016), en la universidad española, y en particular en sus Facultades de Ciencias, puede considerarse relativamente innovadora,

encontrándose muy pocas referencias, y más sin nos circunscribimos a los tópicos fundamentales de la Bioquímica.

Algún autor ha considerado el *aprendizaje basado en problemas* (en adelante, **ABP**) como una herramienta docente que facilita al alumnado el proceso de aprendizaje de disciplinas mediante un enfoque por competencias (Sánchez, 2016). Y es precisamente esta línea de pensamiento, la que subyace en el espíritu y bondad de esta estrategia de enseñanza.

La carencia de un número suficiente de casos o proyectos para ser aplicados a la docencia, mediante esta herramienta es un hecho, acentuado en el caso de unos de los tópicos de estudio más complejos para el estudiante de la Bioquímica como es la *regulación del metabolismo y su integración* (Megías y Oñaderra, 2013). Ello anima no sólo a colaborar en incrementar los escasos recursos docentes disponibles para la comunidad educativa, sino que además estos apliquen en su desarrollo algunas de las pautas de la investigación educativa centrada en el diseño (Collins, Joseph y Bielaczyc, 2004; Méheut, y Psillos, 2004; Rianudo, y Donolo, 2010) con una puesta en práctica y evaluación que se realizaría con estudiantes universitarios de Ciencias, mediante *estudios de caso* (Tójar, 2006; Simons, 2011).

El segundo recurso educativo que se propone es el aprendizaje de las ciencias basado en **proyectos prácticos de laboratorio**. Éste es una recurso que, aunque ampliamente empleado en una disciplina experimental de Ciencias como es la Bioquímica, no deja de necesitar nuevas reformulaciones y sobre todo enfoques más basados en la indagación científica que en la mera aplicación de una receta de laboratorio (Aguilar, 2011) .

El aprendizaje basado en problemas (ABP)

Los primeros usos de esta técnica didáctica se remontan a los años sesenta, cuando el profesorado de la universidad canadiense McMaster observó la falta de habilidad de sus estudiantes graduados para la resolución de problemas concretos en el área de la salud, a pesar de los amplios conocimientos que habían adquirido a lo largo de sus estudios curriculares (Gallagher, Stepien, Sher, y Workman, 1995). El ABP surge entonces como una metodología alternativa, que pone el énfasis en que los estudiantes tomen parte de una forma más activa en su proceso de aprendizaje, ejerciendo el profesor un mero rol de "facilitador" de dicho proceso.

Desde el principio, definir qué se entiende exactamente por ABP ha sido una tarea dificultosa y en ocasiones controvertida, lo que condujo incluso a que uno de los mayores especialistas en esta estrategia educativa, Howard S. Barrows (1986), realizara un estudio taxonómico sobre los tipos de ABP que ayudara a clarificar los diferentes usos y objetivos de esta, por entonces, novedosa e innovadora estrategia educativa.

Este mismo autor, un año antes había asentado la descripción básica del proceso del ABP: *"primero encontrar el problema, resolver el problema con habilidades de razonamiento clínico e identificar las necesidades de aprendizaje en un proceso iterativo, auto-estudio, aplicar el nuevo conocimiento sobre el problema y resumir lo que ha sido aprendido"* (como se cita en Albanese y Mitchell, 1993, p.53)

Una década más tarde, Gallagher et al. (1995) asentaron los parámetros con los que, en su opinión, una estrategia educativa basada en el ABP debería contar: (i) comenzar estableciendo un problema complejo o insuficientemente estructurado ("*ill-structured*"); (ii) emplear el problema como elemento que organice la agenda de aprendizaje y, (iii) el papel del docente como tutor meta-cognitivo. Es ésta una de las primeras

aportaciones en la que se define cuál debe ser el marco de actuación del docente como un guía más que como una fuente de conocimiento.

Entre las primeras revisiones bibliográficas en profundidad sobre ABP se encuentran las dos que se realizaron simultáneamente por Albanese y Mitchell (1993) y la publicada seis meses más tarde por Vernon y Blake (1993) en la misma revista, *Academic Medicine*. Estos últimos autores, quienes realizaron un meta-análisis sobre investigación evaluativa de esta estrategia educativa entre los años 1970 y 1992, frente a los métodos tradicionales en la educación médica, concluyen que el ABP es mucho más que un simple método de enseñanza y lo describen como una “*compleja mezcla de una filosofía de enseñanza en general, objetivos de aprendizaje y metas, y actitudes académicas y valores*” (p. 560).

Aunque el ABP tuvo su origen y su mayor desarrollo en el área de conocimiento de la salud (Dolmans et al. 2016), la visión presente de una educación más interdisciplinar y transversal que aborde problemas más complejos, ha hecho que en la actualidad esta estrategia docente se haya extendido a otras parcelas del conocimiento, como las Ciencias (Ward y Lee, 2002) y las Ciencias Sociales (Tsai y Chiang, 2013), entre otras.

Si se restringe más el campo de aplicación del ABP dentro del campo de las Ciencias experimentales, y en concreto a la *Bioquímica y la Biología Molecular* (en adelante, *BBM*), su uso, algo más extendido en universidades extranjeras, no deja de ser todavía muy restringido en comparación a la enseñanza clásica de esta materia, a juzgar por la limitada bibliografía que se puede encontrar al respecto (Wood, 2001). Este autor además incide en la imposibilidad para cualquier persona para asimilar suficiente de la vasta información de la *BBM* moderna, si no le sirve para poder resolver problemas relacionados con esta disciplina.

Aunque se pueden encontrar un número limitado de referencias bibliográficas sobre la aplicación del ABP a la *BBM* en el contexto de

Ciencias, esto es, excluyendo su aplicación al área médica, un alto porcentaje de las publicaciones sobre este tema recae casi en una única revista. Una de las recopilaciones bibliográficas más amplias es la que realizó el especialista Harold B. White (2004) entre 1992 y 2000 en *Biochemical Education* y entre 2000 y 2004 en la nueva re-edición de esta revista, ahora bajo el nombre de *Biochemistry and Molecular Biology Education* y que incluyen un total de 127 registros entre artículos de contenido científico, comentarios editoriales, revisiones, test y problemas, y otros materiales sobre esta disciplina. Aunque la anterior recopilación no se ha completado hasta nuestros días, una búsqueda actualizada sobre el tópico *ABP* arroja otro centenar adicional de artículos entre 2004 y 2016, en esta misma revista.

Una cuestión muy a tener en cuenta es la tendencia que existe en la bibliografía a considerar bajo el paraguas del *ABP*, cualquier entorno de aprendizaje que comience con el planteamiento de un “problema” (Woods, 2014). Este autor, previene de la tentación de considerar como *ABP*, algunas estrategias como, por ejemplo, el *aprendizaje basado en proyectos*, o las *actividades para la obtención de modelos* o los *procesos orientados al aprendizaje basado en la investigación guiada*. En su estudio, establece los sutiles criterios que ayudarían a escoger qué opción en torno a un caso o problema sería la más adecuada ante una situación de aprendizaje concreta.

Dentro de la amalgama de estrategias centradas en la resolución de un problema aparece el *aprendizaje basado en casos*, *ABC*, (*Case-based learning*, *CBL*) como una de las aproximaciones más confusas a la hora de distinguirla del *ABP*, existiendo autores que defienden que se trata de la misma estrategia educativa. Por contra, Kulak y Newton (2014) sí consideran que tal diferencia existe e incluso realizan una clasificación progresiva de tipos de *ABC*, en el que el *ABP* sería considerado el caso más

extremo, en el que el trabajo del estudiante es exclusivamente grupal, totalmente auto-dirigido, no se facilitan lecciones magistrales, los casos son más complejos y no se proporciona su solución.

Para concluir esta sección, no sería honesto, el no reconocer que existen algunas voces controvertidas en cuanto a la bondad y éxito de la aplicación del *ABP*, y a cómo esta estrategia se ha ido desvirtuando con el paso del tiempo, derivando a un simple modo de presentar un caso de estudio (Herreid, 2003). Algunos autores como Glew (2003) creen que su pobre implementación, se ve comprometida sobre todo por la falta de convencimiento de docentes e instituciones, la pobre supervisión y evaluación del currículo específico para *ABP*, así como por la falta de confianza sobre los conocimientos que los estudiantes adquieren o la motivación de los educadores, lastrando así el gran potencial que esta estrategia educativa puede tener.

No obstante, y aunque se nos antoja que todo un currículo de *BBM* impartido bajo las pautas del *ABP* sería materialmente imposible dadas las restricciones de tiempo, recursos materiales y de personal docente de que adolecen la mayoría de las universidades, la existencia de suficientes problemas o casos disponibles de perfil bioquímico haría que el docente encontrara un complemento didáctico muy enriquecedor y formativo para sus estudiantes. En concreto, la preparación de nuevos problemas o casos sobre *regulación del metabolismo* podría ayudar a conseguir uno de los objetivos docentes más anhelados por el profesorado de esta disciplina, como es una visión más *integrada* de los conocimientos que sus estudiantes adquieren a lo largo del curso (Megías y Oñaderra, 2013; Kulak y Newton, 2014).

El aprendizaje de las ciencias basado en proyectos prácticos de laboratorio

Nadie discute que la enseñanza y aprendizaje de las Ciencias Naturales, al menos a nivel universitario, requiere de una parte experimental que habitualmente se desarrolla a partir de los trabajos prácticos en el laboratorio. Como dicen Kirschner y Meester (1988): *"El trabajo de laboratorio es simplemente parte del juego de la Ciencia"* (p. 81). Lo que sí está en discusión en los últimos años es la utilidad didáctica del uso clásico de lo que tradicionalmente se conoce como "prácticas de laboratorio" y la necesidad de progresar hacia nuevos modelos o procedimientos más innovadores y enriquecedores en la formación de los estudiantes (Adams, 2009).

Este último autor y otros (Handelsman et al., 2004; Wood, 2008) destacan que existe una urgente necesidad de reflexionar y reformular la aproximación tradicional del trabajo del laboratorio en la educación superior, *huyendo de prácticas aburridas y repetitivas, de resultados predecibles, que suministran un conocimiento o información excesivamente simplificado* (Adams, 2009, p. 1).

Como en cualquier otra estrategia educativa, la formación práctica de los estudiantes requiere establecer claramente unos objetivos de aprendizaje, que no únicamente empleen el trabajo práctico del laboratorio como ilustración de la "teoría", para realizar medidas, o simplemente para desarrollar habilidades técnicas (Kirschner y Meester, 1988). Sin tampoco ser descartadas estas razones, se requiere que el aprendizaje práctico de las Ciencias Naturales se base en un planteamiento más ambicioso y que contribuya a incrementar el pensamiento crítico del estudiante, que vaya más allá de la simple adquisición de los conocimientos (Walsh, Parry y Larsen, 2010).

A partir de las etapas que se pueden establecer a la hora de realizar un experimento:

(i) formulación de la idea o problema, (ii) generación de un modelo, (iii) verificación del modelo mediante el trabajo de laboratorio, (iv) obtención de resultados, (v) reajuste del modelo, en caso necesario, (vi) verificación del nuevo modelo, (vii) obtención de nuevos resultados, (viii) interpretación, e (ix) informe de evaluación, (Kirschner y Meester, 1988, p. 93),

Estos mismos autores realizaron un compendio de ocho objetivos generales (concretados a su vez en 59 objetivos específicos), y correlacionados con las citadas etapas:

1. *Formular hipótesis*
 2. *Resolver problemas*
 3. *Usar conocimientos y capacidades en situaciones desconocidas*
 4. *Diseñar experimentos (simples) para comprobar hipótesis*
 5. *Usar habilidades en el laboratorio para realizar experimentos (sencillos)*
 6. *Interpretar datos experimentales*
 7. *Describir el experimento con claridad*
 8. *Recordar la idea principal de un experimento a lo largo de un periodo razonable de tiempo*
- (Kirschner y Mester, 1988, pp. 95-96).

La concreción de estos objetivos de aprendizaje vendrá necesariamente vinculada al enfoque o aproximación de enseñanza que se siga en el laboratorio (Flores, Caballero y Moreira, 2009). Estos autores sintetizan en una tabla, los principales estilos de enseñanza en el laboratorio de Ciencias, junto a una breve descripción de los mismos y que se resumen en:

- (i) la propuesta de Moreira y Levandowski (1983) que clasifica los tipos de laboratorio en programados o altamente estructurados, basados en la estructura y diseño del experimento, y los que siguen un enfoque epistemológico para la resolución de problemas (como se cita en Flores et al., 2009, pp. 84-85);
- (ii) la propuesta de Kirschner (1992) en la que se presenta como novedad un laboratorio *divergente*, a caballo entre los dos tipos más clásicos: el formal o académico, y el experimental; y finalmente
- (iii) la propuesta de Domin (1999) que habla de estilos de instrucción, y los clasifica en expositivo, por descubrimiento, por indagación o por resolución de problemas.

En la Tabla 1 se resumen los principales descriptores de esta última propuesta, que con matices incluye las dos anteriores, y que puede ser considerada como una taxonomía de la instrucción a los estudiantes en el laboratorio.

Tabla 1. Descriptores de los estilos de instrucción en el laboratorio (Traducido de Domin, 1999, p.543)

Estilos de instrucción en el laboratorio	Descriptor		
	Tipo de resultado	Enfoque de la actividad	Origen del procedimiento
Expositivo	Predeterminado	Deductivo	Entregado por el profesor
Por indagación	Indeterminado	Inductivo	Creado por el estudiante
Por descubrimiento	Predeterminado	Inductivo	Entregado por el profesor
Basado en problemas	Predeterminado	Deductivo	Creado por el estudiante

En el caso de la enseñanza práctica a nivel universitario en lo que se conoce hoy como las *Biociencias* y en particular de una de ellas, la *Bioquímica* y *Biología Molecular*, parece ampliamente constatado que un *aprendizaje basado en la investigación o indagación* (*Enquiry-based learning*, EBL) aporta al alumnado una dimensión más acorde con el *método científico* (Adams, 2009). Idealmente el estudiante, tras observar

un fenómeno y plantearse preguntas concebiría una hipótesis plausible y comprobable. A continuación, debería ser capaz de diseñar y llevar a cabo experimentos de los que obtendría datos que analizaría críticamente y de los que concluiría la validez o no de su hipótesis, o bien necesitaría llevar a cabo nueva experimentación que contestará a sus preguntas de investigación.

Por otra parte, este tipo de aprendizaje orientado a la investigación redonda en una actitud más activa del alumno, que lo responsabiliza de su propio aprendizaje, lo que al final se traduce en una actitud más positiva e interesada hacia la Ciencia. Además, la realización de este tipo de *proyectos prácticos* les permite conocer incipientemente el rol de un investigador novel, en el contexto de un laboratorio docente (Domin, 1999; Adams, 2009).

Si bien esta estrategia de enseñanza práctica se muestra como muy beneficiosa para el alumnado, en cuanto a los resultados que se obtienen de la evaluación de su aprendizaje, no lo es menos en cuanto a su satisfacción personal, sobre todo si se compara con una enseñanza más tradicional en el laboratorio. También se comprueba que incide en una mejora de sus capacidades de razonamiento, no sólo para el proyecto concreto realizado, sino que se extiende al resto del programa del curso (Lord y Orkwiszewski, 2006).

Por último, no hay que ocultar la gran dificultad que conlleva realizar aproximaciones más innovadoras a la enseñanza tradicional en el laboratorio. Desafortunadamente, una gran parte de las universidades nacionales y extranjeras se encuentran sujetas a recortes presupuestarios que inciden negativamente en la realización de este tipo de proyectos prácticos de laboratorio que requieren más recursos temporales, materiales, y personales (Kirschner y Meester, 1988; Collis, Gibson, Hughes, Sayers y Todd, 2008). Aunque siempre existiría la tentación de emplear

exclusivamente soluciones "más económicas", como pueden ser las simulaciones virtuales por ordenador y el aprendizaje electrónico, (Hofstein y Lunetta, 2004), afortunadamente, una mayoría de los docentes las emplea como un apoyo a la preparación previa de sus estudiantes antes de entrar en el laboratorio (Dantas y Kemm, 2008).

El aprendizaje del metabolismo, su regulación y su integración

El aprendizaje del *metabolismo, su regulación e integración* resulta ser uno de los tópicos de estudio más complejo para los estudiantes de Bioquímica (Vullo, 2014). En palabras de Megías y Oñaderra (2013, p.48):

"El estudio del Metabolismo realizado en la forma tradicional, es decir, entendido como aprendizaje de una colección de rutas metabólicas, una serie de fórmulas y una variedad de mecanismos de regulación, abruma a los alumnos y conduce a su desmotivación"

Estos autores abogan por el empleo de estrategias educativas más novedosas para la enseñanza del metabolismo, que la habitual basada en la lección magistral en el aula, y proponen un caso de estudio para ser abordado desde la perspectiva del ABP. La aproximación a una situación de la vida real relacionada con el tópico de la obesidad, el ejercicio físico, el uso de dietas y las "drogas milagro", persigue aumentar la motivación de los estudiantes, en la confianza de que consigan una visión más integrada del metabolismo, a la vez que incrementan su espíritu crítico (Megías y Oñaderra, 2013).

Para analizar la dificultad conceptual que presenta el *metabolismo* y su *regulación*, y sobre todo lograr *integrar* y trasladar ese conocimiento a sistemas más complejos que ocurren en los seres vivos, conviene hacer una breve descripción de estos términos y su significado científico.

Existen diversas definiciones de *metabolismo*, pero atendiendo a su etimología (del griego *metabolé*: cambio) y de una manera sencilla, puede considerarse como el conjunto de reacciones químicas por las cuales las células vivas son capaces de sintetizar y degradar sustancias químicas, siempre asociadas a los procesos de intercambio de energía.

La célula requiere intercambiar energía y generar poder reductor de su entorno para poder realizar su función vital. El conjunto de reacciones químicas interconectadas que permiten estos procesos, asociados a la creación o degradación de sustancias químicas más sencillas (metabolitos) y posteriormente más grandes y complejas (macromoléculas), es lo que se conoce como *metabolismo* o *metabolismo intermediario* (Stryer, Berg y Tymoczko, 2013, pp. 427-428).

Al contrario de lo que podría suponerse, la vida no está inmersa en un estado de equilibrio químico (por contra, asociado a la "muerte térmica") sino que, de acuerdo con los conceptos de Ilya Prigogine, los organismos vivos tienen que ser considerados como estructuras disipativas auto-organizadas y alejadas del equilibrio, en un constante proceso de intercambio termodinámico, que intenta mantener el orden en un entorno que tiende al desorden (Prigogine y Stenger, 1979). En este contexto, Voet y Voet (2011, p. 559), definen el *metabolismo* como "el proceso global a través del cual los organismos vivos adquieren y utilizan la energía libre que necesitan para llevar a cabo sus funciones", y que se pueden resumir no sólo en la síntesis y degradación de compuestos, sino también en los procesos termodinámicos y de intercambio de información asociados.

La energía química contenida en los alimentos y la energía luminosa del sol son asimiladas por las células animales y vegetales, respectivamente, como motor para sus funciones vitales. Dentro del amplio y variado conjunto de sistemas que constituyen el metabolismo, se puede distinguir entre aquellos que producen energía (catabolismo) asociadas a

reacciones químicas en las que se degradan glúcidos, lípidos y proteínas y aquellos que por el contrario consumen energía (anabolismo) para, por ejemplo, la biosíntesis de macromoléculas, la contracción muscular, el transporte activo de iones o la termogénesis (Beattie, 2004, pp. 537-540).

Estos conjuntos de reacciones se organizan para su estudio en rutas o procesos metabólicos cuya comprensión no sólo requiere la identificación de cada reacción de la ruta, sino un conocimiento de su función y de la forma en que es controlada (su *regulación*). Así, podemos considerar la *regulación del metabolismo* como el conjunto de mecanismos o dispositivos (normalmente por la acción de *enzimas*) que la célula emplea para controlar los flujos a lo largo de una determinada ruta metabólica. Se pueden destacar, entre otras, las siguientes vías:

- Por regulación de la expresión génica y controlando la concentración y la actividad enzimática (Mathews, van Holde y Ahern, 2002, 478-492; Nelson y Cox, 2008, pp. 26 y 570-577).
- Por regulación *feedback* y *feed-forward* (Nelson y Cox, 2008, p. 26).
- Por canalización (Voet y Voet, 2011, p. 595).
- Por compartimentación metabólica (Mathews, van Holde y Ahern, 2002, 478-492).
- Por control metabólico (Núñez de Castro, 2001, pp. 309-318).
- Por control de los flujos metabólicos (Núñez de Castro, 2001, pp. 309-318).

Una visión integrada del metabolismo exige una comprensión de las reglas de funcionamiento del metabolismo como una gigantesca RED dinámica, versátil y plástica, además interconectada con la red de bioseñalización que se le superpone. En los últimos años el marco de referencia para el estudio de su regulación integrada lo aporta la biología de sistemas metabólicos (Ma et al., 2007).

Sin ser esta lista totalmente exhaustiva, se comprende la enorme complejidad conceptual que suponer para el alumnado novel la asimilación y la relación de todos los datos, rutas y procesos que intervienen en la *regulación metabólica*.

Además, en los seres vivos los procesos metabólicos no suceden de manera aislada sino que muchos de ellos son interdependientes o están íntimamente interrelacionados entre sí, por ejemplo como ocurre en los principales tejidos del cuerpo. Y es que cada tejido (adiposo, muscular) u órgano de nuestro cuerpo (hígado, cerebro, riñón) tiene un perfil metabólico específico, acorde con la función vital que desempeña, pero a su vez altamente integrado (sincronizado y coordinado) con el resto, sobre todo ante los cambios de las condiciones energéticas de su entorno. El caso más clásico de estudio de situación cambiante que requiere una *integración* de las relaciones entre las rutas metabólicas es el ciclo *alimentación-ayuno*, en el que la ingesta variable de comida (combustible y nitrógeno), acumulada en nuestro organismo (en forma de glucógeno), servirá para afrontar la demanda metabólica cuando nuestro cuerpo lo necesite. Asociado a este proceso de ayuno-alimentación está el ciclo del ATP, una pequeña molécula considerada como la “moneda” de cambio energético en la célula (Harris y Crabb, 2004, p. 862).

Como puede apreciarse, no sólo la vasta información que el estudiante tiene que conocer sobre los procesos metabólicos, sino la complejidad que encierra el conocer cómo se *regulan* y sobre todo cómo se *integran*, hace que el aprendizaje del metabolismo suponga un verdadero reto para el docente. Sin duda, sería deseable que se realizara un esfuerzo adicional en buscar la mejor metodología didáctica para enseñar el metabolismo de una forma más integrada y sobre todo en conexión con su relevancia en aspectos relacionados con la vida diaria, como la salud, la dieta

alimenticia, el crecimiento, o enfermedades como la diabetes mellitus o la obesidad (Oliveira, Sousa, Da Poian y Luz, 2003).

Para concluir, simplemente una reflexión de unos profesores universitarios argentinos sobre la enseñanza del metabolismo:

“Ante la inmensa cantidad de contenidos a ser enseñados, y aceptando el hecho de que cada vez habrá más y más, provenientes de la investigación científica, sin duda, una mejora en la enseñanza requerirá contar con datos sobre las dificultades de los estudiantes para procesar comprensiva y significativamente la información que se les exige que estudien” (Garófalo, Galagovsky y Alonso, 2014, p.50).

Referencias

Adams, D.J. (2009). Current trends in laboratory class teaching in university bioscience programmes. *Bioscience Education*, 13 (1), pp. 1-14.

Aguar, E.A. (2011). El aprendizaje práctico de la química y el uso de los signos de Tolman y Vygotsky. *Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias*, 8 (3), pp. 282-290.

Albanese, M.A. y Mitchell, S. (1993). Does problem-based learning work? A metaanalysis of evaluative research. *Academic Medicine*, 68 (1), pp. 52-81.

Barrows, H.S. (1986). A taxonomy of problem-based learning methods. *Medical Education*, 20 (6), pp. 481- 486.

Beattie, D.S. (2004). Bioenergética y metabolismo oxidativo. Sistemas que producen y sistemas que utilizan energía. En T.M. Devlin (Coord.), *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas* (4ª ed., pp. 537-540). Barcelona: Reverté.

Blanco, A. y Learreta, B. (2009). Introducción. En A. Blanco (Coord.), *Desarrollo y evaluación de competencias en educación superior* (pp. 13-16). Madrid: Narcea.

Bottomley, S. y Denny, P. (2011). A participatory learning approach to Biochemistry using student authored and evaluated multiple-choice questions. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 39 (5), pp. 352-361.

Collins, A., Joseph, D., y Bielaczyc, K. (2004). Design research: Theoretical and methodological issues. *Journal of the Learning Sciences*, 13 (1), pp. 15-42.

Collis, M., Gibson, A., Hughes, I., Sayers, G. y Todd, M. (2008). The student view of 1st year laboratory work in the Biosciences – Score Gamma? *Bioscience Education*, 11 (1), pp. 1-14.

Dantas, A.M. y Kemm, R.E. (2008). A blended approach to active learning in a physiology laboratory-based subject facilitated by an e-learning component. *Advances in Physiology Education*, 32 (1), pp. 65-75.

Dolmans, D.H.J.M., Loyens S.M.M., Marçq, H. y Gijbels, D. (2016). Deep and surface learning in problem-based learning: a review of the literature. *Advances in Health Sciences Education*, 21 (5), pp. 1087–1112.

Domin, D.S. (1999). A review of laboratory instruction styles. *Journal of Chemical Education*, 76 (4), pp. 543-547.

- Fell, D. (1997). Metabolic control analysis. En K. Snell (Ed.) *Frontiers in metabolism. Understanding the control of metabolism*. (pp.101-104). Londres: Portland Press.
- Flores, J., Caballero, M.C. y Moreira, M.A. (2009). El laboratorio en la enseñanza de las ciencias: Una visión integral en este complejo ambiente de aprendizaje. *Revista de investigación*, 33 (58), pp. 75-112.
- Gallagher, S., Stepien, W., Sher, B., y Workman, D. (1995). Implementing problema-based learning in science classrooms. *School Science and Mathematics*, 95 (3), pp. 136-146.
- Garófalo, S.J., Galagovsky, L.R. y Alonso, M. (2014). Dificultades en el aprendizaje del metabolismo de los carbohidratos. Un estudio transversal. *Revista QuímicaViva*, 13 (1), pp. 31-55.
- Glew, R.H. (2003). The problem with problem-based medical education. Promises not kept. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 31 (1), pp. 52-56.
- Handelsman, J., Ebert-May, D., Beichner, R., Bruns, P., Chang, A., DeHaan, R., Gentile, J., Lauffer, S., Stewart, J., Tilghman, S.M. y Wood, W.B. (2004). Scientific teaching. *Science*, 304, pp. 521-522.
- Harris, R.A. y Crabb, D.W. (2004). Interrelaciones metabólicas. En T.M. Devlin (Coord.), *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas* (4ª ed., p. 862). Barcelona: Reverté.
- Herreid, C.F. (2003). The death of problem-based learning? *Journal of College Science Teaching*, 32 (6), pp. 364-366.
- Hofstein, A. y Lunetta, V.N. (2004). The laboratory in science education: Foundations for the Twenty-First Century. *Science Education*, 88 (1), pp. 28-54.
- Kirschner, P.A. y Meester, M.A.M. (1988). The laboratory in higher science education: Problems, premises and objectives. *Higher Education*, 17 (1), pp. 81-98.
- Kirschner, P.A. (1992). Epistemology, practical work y academic skills in science education. *Science Education*, 1 (3), pp. 273-299.
- Kulak, V. y Newton, G. (2014). A guide to using case-based learning in biochemistry education. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 42 (6), pp. 457-473.
- Lord, T. y Orkwiszewski, T. (2006). Moving from didactic to inquiry-based instruction in a science laboratory. *The American Biology Teacher*, 68 (6), pp. 342-345.
- Ma, H., Sorokin, A., Mazein, A., Selkov, A., Selkov, E., Demin, O. y Goryanin, I. (2007). The Edinburgh human metabolic network reconstruction and its functional analysis. *Molecular Systems Biology*, 3 (135), pp. 1-8.
- Massot, I., Dorio, I. y Sabariego, M. (2004). Estrategias de recogida y análisis de la información. En R. Bisquera (Coord.), *Metodología de la investigación educativa* (pp. 332-336). Madrid: La Muralla.
- Mathews, C.K. van Holde, K.E., y Ahern, K.G., (2002). Introducción al metabolismo. Principales mecanismos de control metabólico. En *Bioquímica* (3ª ed., pp. 478-492). Madrid: Pearson Educación.
- Megías, A. y Oñaderra, M. (2013). ABP-4 orientado al aprendizaje e integración del metabolismo. Charlas de gimnasio. *Reduca (Biología). Serie Bioquímica y Biología Molecular*, 6 (3), pp. 48-57.
- Méheut, M. y D. Psillos. (2004). Teaching-Learning sequences: aims and tools for science education research. *International Journal of Science Education*, 26 (5), pp. 515-535.
- Minasian-Batmanian, L.C., Lingard, J. y Prosser, M. (2005). Differences in students' perceptions of learning compulsory foundation Biochemistry in the health sciences professions. *Advances in Health Sciences Education*, 10 (4), pp. 279-290.

- Moreira, M.A. y Levandowski, C.E. (1983). *Diferentes abordagens ao ensino de laboratorio*. Porto Alegre: Editora da Universidade.
- Nelson, D.L. y Cox, M. (2008). Principles of metabolic regulation. Regulation of metabolic pathways. En *Lehninger. Principles of Biochemistry*. (5th ed., pp. 26 y 570-577). New York: W. H. Freeman and Company
- Núñez de Castro, I. (2001). *Enzimología*. Madrid: Pirámide.
- Oliveira, G.A., Sousa, C.R., Da Poian, A.T. y Luz, M.R. (2003). Students' misconception about energy-yielding metabolism: Glucose as the sole metabolic fuel. *Advances in Physiology Education*, 27 (3), pp. 97-101.
- Ortiz, E. A. (2015). La evaluación del impacto científico en las investigaciones educativas a través de un estudio de caso. *Revista Electrónica de Investigación Educativa*, 17 (2), pp. 89-100.
- Prigogine, I. y Stengers, I. (1979). *La nueva alianza. Metamorfosis de la ciencia*. Madrid: Alianza Editorial.
- Rianudo, M.C. y Donolo, D. (2010). Estudios de diseño. Una perspectiva prometedora en la investigación educativa. *RED-Revista de Educación a Distancia*, 22, pp. 2-29.
- Sánchez, C.M. (2016). *El Aprendizaje Basado en Problemas: Fundamentos, aplicación y experiencias en el aula*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Simons, H. (2011). *El estudio de caso: Teoría y práctica*. Madrid: Morata.
- Stryer, L., Berg, J.M. y Tymoczko, J.L. (2013). Metabolismo: conceptos básicos y visión de conjunto. En *Bioquímica con aplicaciones clínicas* (7ª ed., pp. 427-428). Barcelona: Reverté.
- Tójar, J.C. (2006). *Investigación cualitativa. Comprender y actuar*. Madrid: La Muralla.
- Tsai, C.W. y Chiang, Y.C. (2013). Research trends in problem-based learning (PBL) research in e-learning and online education environments: A review of publications in SSCI-indexed journals from 2004 to 2012. *British Journal of Educational Technology*, 44 (6), pp. 185-190.
- Vella, F. (1990). Difficulties in learning and teaching of Biochemistry. *Biochemistry Education*, 18 (1), pp. 6-8.
- Vernon, D.T.A. y Blake, R.L. (1993). Does Problem-based learning work? A Metaanalysis of evaluative research. *Academic Medicine*, 68 (7), pp. 550-563.
- Voet, D. y Voet, J.G. (2011). Introduction to metabolism. En *Biochemistry* (4ª ed., pp. 559 y 595). Nueva York: J. Wiley & Sons.
- Vullo, D.L. (2014). El desafío de enseñar y aprender metabolismo en cursos de grado. *Revista QuímicaViva*, 13 (1), pp. 18-30.
- Walsh, C., Parry, D. y Larsen, C. (2010). Blending learning: a novel assessment strategy enhancing student learning from practical work in the laboratory. *Bioscience Education*, 15 (1), pp. 1-6.
- Ward, J.D. y Lee, C.L. (2002). A review of problem-based learning. *Journal of Family and Consumer Sciences Education*, 20 (1), pp. 16-26.
- White, H.B. (2004). Articles on problem-based learning in Biochemical Education (1992-2000) and Biochemistry and Molecular Biology Education (2000-2004). Recuperado de <http://www1.udel.edu/chem/white/teaching/BiochEd/articles.html> Consulta: 21/03/2016.
- Wood, E.J. (1990). Biochemistry is a difficult subject for both student and teacher. *Biochemistry Education*, 18 (4), pp. 170-172.
- Wood, E.J. (2001). Biochemistry and molecular biology teaching over the past 50 years. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2, pp. 217-221.
- Wood, E.J. (2008). Laboratory practical work. *Bioscience Education*, 11 (1), pp. 1-2.

Woods, D.R. (2014). Problem-Oriented Learning, Problem-Based Learning, Problem- Based Synthesis, Process Oriented Guided Inquiry Learning, Peer-Led Team Learning, Model-Eliciting Activities, and Project-Based Learning: What Is Best for You? *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 53 (13), pp. 5337-5354.

Fundamentos del aprendizaje colaborativo y el modelo de clase invertida como ayuda para el aprendizaje del metabolismo

Francisco José Alonso Carrión³



"Enseñar, no es transferir conocimiento, sino crear la posibilidad para su producción o construcción. Quien enseña aprende al enseñar, y el que aprende, aprende a aprender"

Paulo Freire

Introducción

Después de un "buen número" de años enseñando Bioquímica a estudiantes de Biología es más que evidente que esta disciplina es una de las consideradas "coco" por los estudiantes, difícil para la mayoría de ellos, e incluso "imposible de superar" en opinión de algunos. Especialmente complicado les resulta el estudio, comprensión e integración de los temas de Metabolismo que, al menos en la Universidad de Málaga, forman parte junto a la Bioenergética, de los contenidos de una asignatura de 6 créditos ECTS, denominada Bioquímica II, y que los alumnos cursan en el segundo año del Grado. Esta situación merece una adecuada reflexión con el fin de identificar sus posibles causas y, sobre todo, proponer algunas soluciones, sabiendo de antemano que no existen recetas mágicas.

Como información previa, creo interesante mostrar ciertos comentarios que los profesores frecuentemente hacemos sobre nuestros alumnos y algunas opiniones que éstos manifiestan en relación a la asignatura. En la siguiente figura, se muestran de manera no exhaustiva, las consideraciones de unos y otros.

³ Afiliación: Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga.



Como podemos observar, los comentarios de los profesores dan pocas pistas acerca de dónde podrían estar “los problemas específicos” de la Bioquímica pues la mayoría de sus consideraciones hacen referencia a aspectos generales que serían aplicables igualmente a cualquier otra asignatura. Aluden, no obstante, a problemas muy serios que surgen ya en niveles de enseñanza no universitarios y que deberían ser atajados por las autoridades académicas, si no queremos convertir los procesos de enseñanza-aprendizaje en auténticos “ciclos fútiles” donde los esfuerzos de unos y otros se muestren baldíos y cunda el desánimo generalizado.

De lo que expresan los alumnos destaco especialmente el que consideren recibir demasiada materia, el no tener tiempo para estudiarla, “memorizarla” e integrar toda la información que se les suministra. Surge entonces una pregunta bastante repetida, ¿podemos pretender explicar “toda” la Bioquímica? Más adelante insistiré sobre esta cuestión. Nuestros estudiantes se quejan también de que no hacen o “no les hacemos” suficientes ejercicios en clase. En su conjunto, estos comentarios podrían



reflejar que pese a las recomendaciones emanadas de la implantación del EEES, que resumiremos a continuación, algo en nuestros planteamientos docentes está fallando. Esta autocrítica no exime por supuesto de responsabilidad a los estudiantes sobre el cumplimiento de sus obligaciones. Relacionado con esto, permítanme introducir literalmente un párrafo, que en su

mayor parte suscribo, extraído de un pequeño libro titulado "Estudiar Bioquímica", escrito en 1990 por el profesor Dr. D. Luis Franco Vera, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Valencia (Franco, 1990):

"Para estudiar Bioquímica o cualquier otra materia hace falta una condición previa: estar decidido a trabajar, y trabajar mucho. Hasta ahora no se ha descubierto ningún procedimiento de aprender que no cueste esfuerzo durante un tiempo prologado. Nunca he creído en la eficacia de esos libros que se titulan "Aprenda Vd. tal cosa en diez días". Es más, pienso que en la entrada de las Universidades se debería poner un rótulo -al estilo del que Dante coloca en la puerta del infierno, pero dejando una posibilidad de salvación-, que más o menos dijera: "Quien entre por esta puerta, pierda toda esperanza, si no trabaja seriamente".

Podemos coincidir o no con estos comentarios, pero algo es evidente: "los profesores no podemos aprender por lo alumnos", son ellos los últimos responsables de su aprendizaje. Por ello, si algo está fallando, las responsabilidades deberían compartirse entre profesores y estudiantes.



Como en la famosa viñeta de Forges publicada en el periódico *El País* hace ya casi una década hoy, todos, profesores y alumnos, tenemos en "nuestra coronilla" una idea clara de los cambios emanados del Proceso Bolonia. Conocemos cómo se estructuran las nuevas enseñanzas en Grados y Másteres, y el significado de los créditos ECTS (*European Credit Transfer System*), que no es otro que el de facilitar la convergencia de los sistemas de enseñanza y la movilidad de los estudiantes dentro del Espacio Europeo de Enseñanza Superior (EEES).

Asumimos también, aunque no aparezca recogido como tal en la definición del EEES, que de éste surge la necesidad de llevar a cabo un profundo cambio de paradigma en la forma de implementar la enseñanza, cuyo sentido pedagógico se sustenta en la siguiente idea:

"The shift from teaching to learning, from input to output, and to processes and the context of learners".

Esto es, debemos trasladar el eje de la vida académica universitaria desde la enseñanza impartida por el profesor hacia el aprendizaje comprensivo de los alumnos. Éstos, son ahora los auténticos protagonistas de su aprendizaje. Asimismo, el objetivo fundamental de este modelo educativo es que los estudiantes adquieran competencias como resultado de su aprendizaje, y no sólo que reproduzcan contenidos.



**En el mundo educativo, el concepto de competencia se entiende como: conjuntos complejos de conocimientos, habilidades, actitudes, valores, emociones y motivaciones que cada individuo pone en acción para hacer frente a las demandas peculiares de cada situación ("saber hacer en un contexto").*

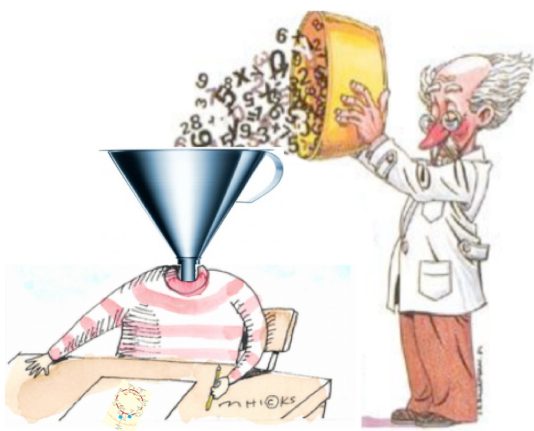
Sabemos, también, que en este nuevo escenario, la función docente ha de cambiar: el profesor pasa de ser considerado sólo un transmisor de información a convertirse en guía y facilitador del aprendizaje de sus alumnos. Cobra, también, un nuevo significado nuestra forma de evaluar, ahora no sólo tenemos que calificar, sino que debemos utilizar la evaluación como herramienta formativa y de aprendizaje.

En definitiva, el profesor debe facilitar que sus alumnos aprendan y que aprendan a aprender. Para afrontar con éxito esta complicada tarea, haciéndola compatible con sus otras funciones en los campos investigador y de gestión, al "nuevo profesor" no le basta con ser un profesional que conoce a fondo su disciplina, sino que habrá de incorporar a sus competencias cognitivas sólidos conocimientos pedagógicos. Parece lógico pensar que si nos dedicamos a la enseñanza deberíamos al menos

conocer los fundamentos psicopedagógicos del aprendizaje (no hay que ser considerado un "friki" por eso).

Las teorías sobre el aprendizaje mayoritariamente aceptadas son las teorías cognitivas constructivistas que, simplificando mucho, consideran que aprender es adquirir conocimiento nuevo cambiando y ampliando el viejo. Es decir, el aprendizaje se considera un proceso de reconstrucción de los conocimientos previos del aprendiz. Esta "simple" idea, podría llevarnos a comprender parte de los problemas de aprendizaje que algunos de nuestros alumnos tienen al enfrentarse a la Bioquímica y al Metabolismo. Sencillamente, podrían carecer de la estructura de conocimientos mínimos necesarios para poder contrastarlos con nuevas realidades. Para entenderlo mejor diré una frase que oía frecuentemente a mi abuela cuando era un niño: "*donde no hay mata no hay patata*". ¿Qué hacer ante esto?, obviamente el problema es difícil de resolver, máxime cuando los alumnos tienen libertad para matricularse en las asignaturas que deseen, tengan o no superadas aquellas en las que conceptualmente se apoyan. Por ejemplo, en la Universidad de Málaga, los alumnos pueden matricularse en Bioquímica II, sin haber superado la Química, o incluso la Bioquímica I, donde se incluyen temas relacionados con la estructura y función de las Biomoléculas, la Enzimología y los principios básicos de la Biología Molecular.

Carece de sentido, también, pretender suministrar sin más, "*toda la información que podemos*" sin que los estudiantes tengan suficiente tiempo para interiorizarla, sin que puedan trabajarla en sus mentes realizando las conexiones cognitivas y los esquemas mentales necesarios para que se convierta en auténtico aprendizaje. Máxime cuando hoy día podemos obtener información de todas partes y en cantidades desbordantes. En este contexto, lo que falta en realidad es tiempo para gestionarla y seleccionarla con criterio. Algunos hablan de que estamos sometidos a toxicidad por exceso de información o "*infotoxificación*".



En definitiva, deberíamos huir de la tentación de pensar que se producirá auténtico aprendizaje cuando una nueva información se ubica simplemente en la cima de la estructura cognitiva de nuestros alumnos. Pensar de esta forma nos llevaría a convertirnos en "*profesores embudo*", que como Paulo Freire (Freire, P., 2016) indicó tienen una "*concepción bancaria de la*

enseñanza" (depositan información que los alumnos almacenan para retirarla más tarde).

En cualquier caso, la cuestión central no sería realmente si se explica mucho o poco, sino seleccionar adecuadamente las competencias que queremos alcanzar con nuestra disciplina para, seguidamente, establecer las metodologías más adecuadas para lograrlas. En este sentido, la transición desde un modelo educativo centrado en la enseñanza hacia otro que pone su foco en el aprendizaje significativo de los estudiantes y la adquisición de competencias, implica llevar a cabo una importante renovación metodológica. Dicha renovación exige sustituir o complementar las tradicionales clases magistrales, donde el alumno adopta generalmente un papel pasivo, por o con, metodologías activas que estimulen la participación de los estudiantes, la colaboración entre pares y el fomento del trabajo autónomo; todo ello, además, haciendo un uso racional de las TICs. Deberíamos resaltar que en este nuevo contexto educativo lo importante ya no es tanto lo que hace el profesor, sino "lo que el alumno hace para construir su conocimiento" (Biggs, 2003).

Multitud de estudios demuestran que los métodos de aprendizaje activo mantienen mejor el nivel de atención de los alumnos, y son más eficaces que los pasivos a la hora de desarrollar competencias y lograr aprendizajes significativos y de alto nivel cognitivo.

Diferentes metodologías activas como el Aprendizaje Basado en Problemas, la Resolución de Casos, el Aprendizaje Colaborativo/Cooperativo (AC), juegos y herramientas de gamificación en general, etc. se han utilizado como complemento a las clases magistrales, así como para llevar a cabo trabajo no presencial en el aprendizaje de muchas disciplinas universitarias. Los siguientes párrafos de este trabajo se dedicarán, de manera particular, a describir los "fundamentos generales" del AC, y el de estrategias de inversión de la clase ("*flipped classroom*" o "*flipped learning*"), en el contexto de la enseñanza y el aprendizaje de la Bioquímica y el Metabolismo.



¿Qué entendemos por aprendizaje colaborativo/cooperativo?

La primera acepción que el diccionario de la Real Academia Española (RAE) da a la palabra

colaborar (del latín *co-laborare, laborare cum*) es:

"Trabajar con otra u otras personas en la realización de una obra"

Llevando esta definición, al campo de la enseñanza, el AC podría ser entendido como:

"Aprender trabajando en grupo, en vez de hacerlo uno solo"

Probablemente, esta frase sea insuficiente para comprender la auténtica filosofía que subyace al AC, y que no es otra que la de convertir la cooperación o "ayuda mutua" entre estudiantes, trabajando en pequeños grupos, en instrumento de aprendizaje. Esto es, el objetivo de los miembros de un grupo de AC es "cooperar para aprender". Se profundizará sobre esta idea más adelante.

El AC comenzó a aplicarse con fines de aprendizaje en la enseñanza escolar y surgió como alternativa a lo que parecía una insistencia excesiva de la educación tradicional en la competición.

Aunque muchos pedagogos utilizan los términos aprendizaje colaborativo y cooperativo como sinónimos (Van der Linden, et al. 2000), otros los consideran metodologías de aprendizaje conceptual y epistemológicamente diferentes (Damon y Phelps, 1989; Bruffe, 1995; Panitz, 1996; Zañartu, 2003; Maldonado, 2007). A continuación (a) y b)), se destacan algunas de las principales diferencias que estos y otros autores encuentran entre ambos tipos de aprendizaje.

a) En el **aprendizaje cooperativo**, el profesor conserva el tradicional doble papel de experto en la asignatura y autoridad en el aula, estructurando, organizando y controlando a fondo todas las tareas y el funcionamiento del grupo. Cada estudiante lleva a cabo, y se hace especialmente responsable de una parte del trabajo. En cuanto al logro de las metas, el grupo cooperativo trabaja intentado encontrar la solución óptima, más lógica o más correcta al problema que les fue planteado. Estos problemas suelen exigir utilizar sólo conocimientos básicos o fundamentales, por lo que el aprendizaje cooperativo es idónea para trabajar con niños o con estudiantes no demasiado expertos.

b) En el **aprendizaje colaborativo** la participación en el control del proceso ejercido por el profesor es mucho menor que en el aprendizaje colaborativo, recayendo la principal responsabilidad sobre los estudiantes. Aquí, el profesor adopta el papel de mediador y si interviene en los diálogos o discusiones del grupo lo hace como un miembro más. Generalmente no hay reparto de tareas, sino que todos lo miembros del

grupo trabajan conjuntamente contrastando sus opiniones e ideas y llegando a acuerdos por consenso. No se impone la visión de un miembro del grupo por tener autoridad, sino por cómo justifica sus argumentos y convence a los demás. Los problemas que se abordan suelen tener soluciones abiertas, y ponen en acción conocimientos avanzados que exigen razonar, discutir, etc. Se considera por ello, la forma más idónea para trabajar a nivel universitario.

Más que dos metodologías de aprendizaje diferentes, algunos autores consideran que el aprendizaje cooperativo es una subcategoría del colaborativo y éste a su vez del aprendizaje activo (Prince, 2004). Finalmente, otros indican que el enfoque probablemente "más razonable" sería considerar ambos tipos de aprendizaje dentro de un continuo que iría desde lo más estructurado (cooperativo) a lo menos estructurado (colaborativo) (Millis y Cottell, 1998). La mayoría de los profesores podrán encontrarse cómodos en alguna parte de ese continuo, dependiendo de la titulación, el curso, la asignatura, el nivel de sus estudiantes, etc.

Las metodologías de AC se fundamentan teóricamente en los principios del "constructivismo social", el cual entiende el aprendizaje como un proceso social que se construye no sólo con el profesor, sino también con los compañeros, con el contexto y con el significado que se asigna a lo que se aprende.

Para el psicólogo suizo Jean Piaget (1896-1980), el aprendizaje consiste en la generación de estructuras cognitivas que se crean a través de la modificación de los reflejos iniciales del recién nacido y que se van enriqueciendo a medida que el individuo interacciona con el medio por procesos de asimilación y acomodación. Un enfoque complementario al constructivismo cognitivo de Piaget es el del psicólogo bielorruso Lev Semenovich Vygotsky (1896-1934), quien considera la interacción social como el factor clave, preeminente respecto a otros, para el aprendizaje y la transmisión de la cultura. Según Vygotsky, lo que hace un grupo en interacción será internalizado por cada uno de sus miembros y luego formará parte de su propio aparato cognitivo. Otro concepto esencial de la obra de este autor es el de la "zona de desarrollo próximo", que entiende como la distancia entre el nivel real de desarrollo y el nivel de desarrollo potencial. El nivel de desarrollo, estaría determinado por la capacidad de la persona para resolver independientemente un problema; mientras que el nivel de desarrollo potencial, lo estaría por la capacidad que muestra la persona cuando resuelve un problema de mayor complejidad, con la orientación de un adulto o en colaboración con un compañero más capaz. Para Vygotsky no tiene sentido ayudar a un estudiante en lo que él puede aprender por sí mismo, ni insistir en que

aprenda aquello para lo que aún no está preparado. La enseñanza, y en consecuencia el aprendizaje, sólo ocurre en la zona en que la persona puede desempeñar una actividad con la ayuda de otra (Vygotsky, 1979). Lev Vygotsky es considerado por todo ello uno de los padres del constructivismo social.

En la enseñanza tradicional, basada en la transmisión del conocimiento/información, donde el profesor es el depositario del saber, las únicas interacciones consideradas relevantes para aprender, son las que se producen entre "profesores y alumnos". La adopción de las ideas constructivistas de la enseñanza y el aprendizaje abren, además, la posibilidad de considerar a las "interacciones entre estudiantes" como elementos útiles de aprendizaje.

Definir con precisión la forma en la que se estructura la interacción entre los alumnos que desarrollan un trabajo grupal, sus roles y el papel del docente en el proceso, es esencial para que una metodología educativa pueda ser considerada colaborativa/cooperativa y poderla distinguir de otras interacciones educativas grupales como el simple trabajo en grupo o las tutorías entre pares. En relación a esto, Johnson, Johnson y Holubec (1999) señalan cinco elementos que consideran esenciales para que se de un AC eficiente, y que lo caracterizan:

1.- Interdependencia positiva (*Positive Interdependence*)

La interdependencia positiva podría definirse como el sentimiento de los miembros de un grupo de "*hundirse o salir a flote juntos*". Se apoya en la noción de que ninguno de los miembros del grupo, individualmente, podrá alcanzar el éxito si todos los demás compañeros no lo alcanzan. La interdependencia positiva es uno de los elementos esenciales para que los miembros de un grupo se decidan a colaborar.

2.- Responsabilidad individual y grupal (*Individual and group Accountability*)

Cada miembro del grupo debe responsabilizarse y dar cuentas del trabajo que se le asignó, pero no puede desentenderse por completo del trabajo que realizan los demás ya que el éxito depende de todos. Implica evitar las conductas evasivas o de desinterés completo de miembros del grupo que se aprovechan del trabajo de los demás ("*efecto polizón*") (Kerr y Bruun, 1983), o la de aquellos que quieren llevar a cabo el trabajo de todo el grupo solos. Para garantizar la responsabilidad individual y grupal, el profesor debería implementar actividades de evaluación individual además de las grupales.

3.- Interacción estimuladora, preferentemente cara a cara (*Promotive Interaction*)

Como se ha indicado, en el AC los alumnos deben realizar juntos una labor en la que cada uno promueva el éxito de los demás. Para facilitar dinámicas interpersonales de ayuda, intercambio de recursos, apoyo mutuo, refuerzo, etc., se habrán de maximizar las oportunidades de interacción entre los miembros del grupo. En la práctica esto implica limitar el número de miembros del grupo a un número pequeño (generalmente inferior a seis).

4.- Desarrollo (deliberado) de habilidades sociales (*Appropriate Use of Social Skills*)

Para trabajar eficazmente, los miembros del grupo deben saber cómo comunicarse, llegar a acuerdos, tomar decisiones, etc., hacerlo en un ambiente de respeto mutuo, y deben sentirse motivados para ello. Estas habilidades sociales, necesarias para la cooperación deberán ser enseñadas por el profesor con la misma seriedad y precisión que les enseña su disciplina específica. Dado que la cooperación guarda relación con el conflicto, es especialmente importantes para el buen funcionamiento de los grupos, que los alumnos conozcan los procedimientos y técnicas para manejarlos de manera constructiva. El profesor debería encargarse también de ese cometido.

5.- Autoevaluación del grupo (*Group Processing*)

Los miembros de un grupo han de evaluar críticamente como están trabajando juntos. Deben vigilar constantemente que acciones son positivas o negativas, y tomar decisiones acerca de qué conductas conservar o en su caso modificar para mejorar sostenidamente la eficacia del grupo.

La exigencia del cumplimiento de las cinco características anteriormente comentadas (en especial, las dos primeras), permite comprender que no todas las actividades grupales pueden ser consideradas AC. Así por ejemplo, una situación en la que los alumnos se reúnen para llevar a cabo una tarea y sólo uno hace el trabajo, mientras que los demás no hacen nada salvo firmar el informe final, no puede considerarse una actividad de AC. Tampoco lo sería, una actividad en la que el profesor pidiese a un grupo de alumnos hacer un trabajo individual y quienes los acabasen primero ayudasen a los más lentos.

Los grupos que participan en actividades de AC, pueden tener tamaños y estructuras diferentes, y pueden ser creados con finalidades

muy diversas. Según su duración y la finalidad que se persigue, los grupos suelen dividirse en: grupos informales, grupos formales y grupos base. Los grupos informales, son asociaciones temporales formadas *ad hoc* que se mantendrían sólo durante una clase. Son especialmente útiles durante las sesiones expositivas para evitar que la atención de los alumnos decaiga (se estima que el periodo de tiempo que un alumno puede mantener la atención ante una exposición es de 12 a 15 minutos). Los grupos formales durarían desde una clase hasta varias semanas (según el tiempo que se precise para la realización de una tarea específica). Finalmente, los grupos base serían agrupaciones de estudiantes estables que se mantienen a largo plazo, meses o todo el curso y que funcionarían como comunidades de aprendizaje.

Otros sistemas de motivación del alumno para el aprendizaje y de organización docente por parte del profesor, distintos al AC, son los tradicionales sistema individualista, donde cada alumno trabaja al margen de sus compañeros para alcanzar sus metas, sin influir en la consecución de las metas de los demás (ausencia de interdependencia), y el todavía imperante sistema competitivo, en el que cada alumno trabaja de manera independiente de sus compañeros conscientes de que si alcanzan sus metas los demás no podrán hacerlo (interdependencia negativa).

¿Con cuál de estos tres sistemas - individualista, competitivo, o cooperativo/colaborativo - los estudiantes alcanzan mejores niveles de aprendizaje? En relación a este tema, las investigaciones llevadas a cabo por muchos autores (Johnson y Johnson, 1991; Goikoetxea y Pascual, 2005), son claras al concluir que el AC, sin llevar a cabo actividades competitivas entre los grupos, es el sistema con el que, en general, se obtienen mejores rendimientos académicos. Más aún, incluso estableciendo competición entre grupos de compañeros, el AC se muestra superior al sistema competitivo tradicional no grupal.

Podría pensarse que de este tipo de aprendizaje sólo sacarían provecho los alumnos peor preparados pero, de acuerdo a las múltiples investigaciones realizadas, este no parece ser el caso. Estos estudios llegan a la conclusión de que, sin duda, los estudiantes peor preparados se benefician de las explicaciones de los más preparados, pero éstos últimos, incluso podrían hacerlo más. Esto tiene su fundamento en el hecho de que elaborar pensamientos para hacerlos inteligibles a otros, y la propia acción de explicarlos, supone un importante refuerzo de los conocimientos propios (Slavin, 1996).

Además de favorecer más el rendimiento académico de los estudiantes, el AC se muestra superior a los sistemas individualista y

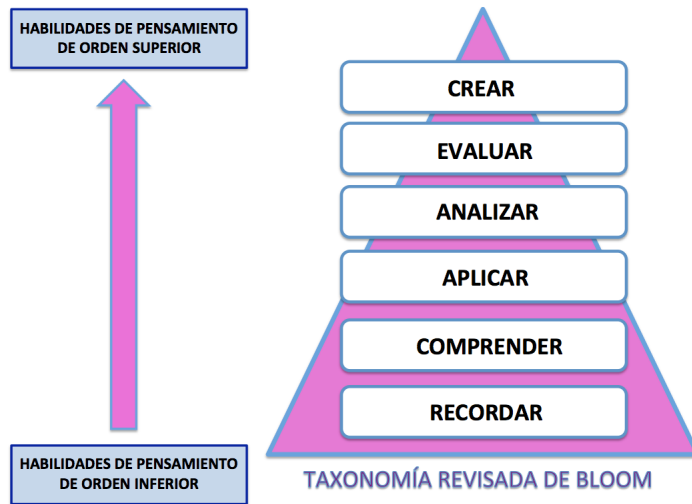
competitivo en cuanto a la adquisición de importantes competencias transversales. Sobre todo, facilita habilidades sociales de comunicación, respeto, tolerancia, solidaridad, etc., útiles para establecer relaciones interpersonales de calidad. El AC, favorece también la autoestima, la responsabilidad, el espíritu crítico y la confianza de los estudiantes en sí mismos, y en sus profesores.

Asimismo, habría que añadir que el sólo hecho de aprender a trabajar en equipo y saber cooperar constituye una competencia muy valorada en el mundo de las empresas (Torrelles *et al.*, 2011), y muy importante en el desempeño diario de ciertas profesiones. Pensemos, por ejemplo, en cómo funcionan los grupos de investigación y cómo se produce el progreso científico en nuestros días, o en las sesiones clínicas que los médicos utilizan para tomar decisiones diagnósticas, seleccionar tratamientos, etc. Sin un trabajo colaborativo entre profesionales ninguna de esas tareas sería posible.

En el caso concreto de la enseñanza de la Bioquímica, la opinión de profesores y estudiantes en relación a la implementación de metodologías de AC es, en general, muy positiva (Magnarelli, G., *et al.*, 2009; Peters, A., 2005; Gilmer, P. J., 2010; Fernández, *et al.*, 2012; Souza-Júnior, 2015).

Dicho todo esto, habría que indicar que el AC es un método apropiado para conseguir ciertas competencias, logros u objetivos, pero no vale para todo (y no todas las personas se adaptan bien a esta forma de trabajo). Así, hay situaciones de la vida donde nos vemos obligados a competir con otros; por ejemplo, cuando nos presentamos a una entrevista para conseguir un empleo, o cuando buscamos la mejor nota en una oposición para lograr una plaza. Tener las ideas claras y demostrar autonomía en el uso de habilidades concretas son factores que según las circunstancias pueden ser también muy valorados en el ámbito del trabajo. Por ello, en realidad todos los estudiantes deberían ser instruidos para adquirir de manera equilibrada competencias de carácter individualistas, competitivas y colaborativas. En este sentido, también, el AC no puede considerarse un sustituto de las lecciones magistrales u otros métodos tradicionales de interacción en el aula sino, como opinan incluso su más fervientes defensores, un complemento útil.

Empleando métodos de AC pueden alcanzarse objetivos de aprendizaje de alto nivel de complejidad de acuerdo con la "taxonomía de Bloom".



La taxonomía de Bloom es un sistema que organiza los objetivos de aprendizaje situándolos en niveles de complejidad creciente, desde “recordar” (menor complejidad) hasta “crear” (mayor complejidad), en su versión revisada (Krathwohl, D. R., 2002). Según Bloom, estos niveles han de ser adquiridos secuencialmente, así por ejemplo, para “aplicar” debemos antes “comprender”, y para “comprender” debemos antes “recordar”. Desde esta perspectiva, los métodos de instrucción directa como las clases magistrales, aún movilizándolo sólo habilidades de pensamiento de orden inferior, serían básicos para alcanzar objetivos de aprendizaje de alto nivel de complejidad. Este hecho, refuerza la idea de que el AC y clases magistrales son dos métodos enseñanza-aprendizaje que se podrían complementar muy bien.

Como comentamos en la introducción, muchos de nuestros alumnos afirman verse desbordados por la cantidad de rutas metabólicas, reacciones, enzimas, cofactores, etc, que tienen que “recordar” cuando estudian el Metabolismo, y achacan su fracaso en la asignatura a no disponer de memoria suficiente. Relacionado con esto, habría que decir que es obvio, que “tener memoria” es imprescindible para aprender Metabolismo, ya que la memoria es la herramienta que nuestro cerebro utiliza para aprenderlo todo. Fortalecer la memoria sería por tanto muy importante para asegurar un aprendizaje óptimo. No obstante, en el aprendizaje del Metabolismo y otras muchas disciplinas, memorizar por memorizar no tiene ningún sentido si ello no viene acompañado de la comprensión de los fenómenos que se están estudiando y memorizando. Serviría de muy poco, por ejemplo, que los alumnos aprendiesen de memoria (de “pe a pa”) todas las rutas metabólicas, si no alcanzan a



comprender cuál es su papel fisiológico, cómo se regulan e interconectan entre sí, cómo les afectan los cambios hormonales o nutricionales, etc. En este sentido, es a mi entender mucho mejor hacerles comprender que es mejor “ver el bosque que perderse entre sus árboles”. Los profesores deberíamos orientar nuestra enseñanza de esa manera incluyendo en la medida de lo posible actividades (presenciales o no

presenciales) donde el alumno tenga una participación activa (AC, por ejemplo). Y esto, no sólo porque estas técnicas favorecen la adquisición de aprendizajes más significativos, sino porque cuando aprendemos “haciendo” (activamente) nuestro nivel de recuerdo también aumenta (véase la figura anterior). Con independencia del método que el profesor utilice, en el nivel de recuerdo de los estudiantes influyen destacadamente también, sus estrategias y hábitos de estudio y el tiempo que les dediquen a las asignaturas (además, lógicamente, de sus características cognitivas y metacognitivas propias). Postergar el estudio para la última semana a dosis “tóxicas para la salud” no suele funcionar con la Bioquímica. Es el estudio diario sin duda la mejor receta para aprender y recordar lo aprendido sobre el Metabolismo. La memoria se fortalece también con la constancia, con la insistencia en el estudio cuando olvidamos, porque “todos”, olvidamos las cosas y para recordarlas las tenemos que volver a estudiar. Finalmente, y en relación al tema de la memoria y el esfuerzo en el aprendizaje de la Bioquímica, quisiera recordar una frase del que fuera mi profesor de Bioquímica General en la Universidad Complutense de Madrid, el ya fallecido e ilustre profesor Dr. D. Ángel Martín Municio, quien nos solía decir: “la Bioquímica hay que sabérsela de memoria pero nunca aprenderla de memoria”.

En la bibliografía pueden encontrarse multitud de técnicas de organización del AC que los profesores puede fácilmente adaptar a las características específicas de sus materias y al nivel de sus estudiantes. Estas técnica pueden agruparse en cuatro modelos principales: 1) *Jigsaw* (Rompecabezas) (Aronson y Patnoe, 2011); 2) *Learning Together* (Aprendiendo Juntos) (Johnson y Johnson, 1999); 3) *Group Investigation* (Investigación en grupo) (Sharan y Hertz-Lazarowitz, 1980) y 4) *Student Team Learning* (Aprendizaje por Equipos)(Slavin, 1985). La descripción

detallada de cada una de estas técnicas y sus variantes, escapa a los objetivos de este capítulo. El lector interesado puede acudir a textos especializados para ampliar esta información (Barkley, et al., 2007; Prieto, 2007; Duran y Monereo, 2012; León del Barco, et al., 2005).

La puesta en marcha de actividades de AC exige al profesor nuevas competencias y más esfuerzo que preparar e impartir clases magistrales (véase: Aprendizaje Cooperativo. Guías Rápidas, (2008). Servicio de Innovación Educativa. Universidad Politécnica de Madrid, innovacioneducativa.upm.es/guias/Aprendizaje_coop.pdf). En los siguientes párrafos se resumen las principales tareas que debería llevar cabo para implementarlas:

1) En primer lugar, el profesor deberá seleccionar temas relevantes para lograr los objetivos de aprendizaje previstos; que motiven el interés de los estudiantes, y garanticen la participación de todos en igualdad de condiciones. Muchas temas del Metabolismo encajan bien con estos criterios, especialmente aquellos que tratan aspectos integradores y/o problemas que el alumnos pueda conectar con la vida real. A modo de ejemplo, algunas buenas propuesta podrían ser: a) Acetil-CoA como molécula encrucijada en el metabolismo; b) Mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en situaciones de ayuno; c) Regulación del metabolismo del colesterol en salud y enfermedad; d) Metabolismo de aminoácidos aromáticos y enfermedades asociadas; e) Papel de las AMPK en el metabolismo; f) Diabetes y metabolismo lipídico; g) Membranas transductoras de energía y producción de la energía metabólica.

2) El profesor debe decidir también el tamaño de los grupos y la estructura de los mismos. En este sentido se aconseja que los grupos tengan un tamaño comprendido entre 2 y 6 miembros como máximo y una composición heterogénea. Lo más frecuente también es que los miembros de cada grupo sean elegidos al azar.

3) El profesor deberá decidir si la actividad será presencial o no presencial. En relación a este aspecto, dos importantes “handicaps” se conjugan para dificultar la implementación de actividades de AC presenciales. Por un lado, el número de estudiantes (100 en promedio en cursos de Bioquímica), y por otro, problemas logísticos derivados de la inapropiada disposición de las aulas universitarias para trabajar en grupo. “Parece sorprendente que los bares de las facultades estén más adaptados a este tipo de metodología que las propias aulas”. En cualquier caso, siempre podrán constituirse grupos con alumnos sentados en lugares próximos en el aula.

4) Antes de iniciar la actividad colaborativa el profesor habrá de invertir una o varias clases en explicar a los alumnos los fundamentos del AC, las actividades previstas y su calendario. Explicará también, como habrán de relacionarse, comportarse y colaborar, así como, qué hacer en caso de conflicto. Para que las actividades de AC resulten motivadoras a los estudiantes es muy importante establecer un sistema de evaluación y recompensas que les resulte atractivo. Dar una pequeña parte de la nota por el sólo hecho de comprometerse a realizar "todas" las tareas y asistir a "todas" las sesiones podría servir de motivación. Dicho compromiso podría sellarse con la firma de un contrato de aprendizaje donde se especifiquen claramente las condiciones exigidas para obtener la recompensa.

5) Si el trabajo colaborativo se hace dentro del aula el profesor tendrá oportunidad de comprobar directamente cómo están trabajando sus alumnos y podrá modular sus conductas si fuese necesario. Si es llevado a cabo fuera de ella, los alumnos podrán comunicarse entre sí y hacer sus aportaciones empleando plataformas interactivas tipo Wikis u otras, las cuáles pueden ser fácilmente rastreadas por el profesor (García-Valcárcel, et. al., 2014; Badía y García, (2006). En cualquier caso sería muy conveniente que el profesor se reuniese alguna vez "cara a cara" con sus alumnos para que ellos les explicasen cómo están trabajando, cuáles son sus dificultades, para aconsejarles sobre posibles mejoras etc.

6) Al final del proceso, el trabajo de los estudiantes debe ser evaluado. En este momento, el profesor deberá tomar varias decisiones. En primer lugar tendrá que decidir si evaluará sólo el rendimiento grupal o también el rendimiento individual. Lo que probablemente sea más justo y suministre más información sea evaluar ambos rendimientos. Para estimar el rendimiento grupal el profesor debería tener en cuenta el producto final entregado por los alumnos (un trabajo escrito, una exposición, etc..), y el proceso que les ha llevado a conseguirlo. El rendimiento individual podría evaluarse con un test, una prueba de preguntas breves, etc. Otro aspecto a decidir por parte del profesor es si incluir o no en la nota final la evaluación de los propios estudiantes (coevaluación y/o autoevaluación). Se puede hacer para ello un cuestionario con preguntas sobre cómo fue el trabajo en grupo en general y, en particular cómo vieron el trabajo de los compañeros o el suyo propio, etc... Que los alumnos sepan que podrán participar en la evaluación de su propio trabajo, es también un buen estímulo para que afronten con responsabilidad el trabajo colaborativo.

Pese a que cada vez es mayor el número de Proyectos de Innovación Educativa que tienen entre sus objetivos llevar a cabo actividades colaborativas para la mejora de la enseñanza de la Bioquímica y el Metabolismo en España (PIE15-163), a nivel general todavía son pocos los profesores que deciden implementar estas técnicas en sus clases.



* Los profesores decimos que no tenemos tiempo para terminar los programas
* Los alumnos dicen que no tienen tiempo para estudiar toda la materia

Dejando a un lado razones de tipo logístico relacionadas con la estructura y disposición de las clases que ya hemos comentado, algunos profesores, probablemente una minoría, siguen teniendo el convencimiento de que es algo que no necesitan porque imparten “excelentes clases magistrales”, y con eso ya les basta. Otros, pueden no estar dispuestos a asumir el “esfuerzo extra” que supone elaborar actividades de AC para los alumnos y llevarlas a la práctica.

Finalmente, quizás la mayoría, no se plantean estrategias colaborativas en la docencia de la Bioquímica y el Metabolismo porque creen que se verán obligados a renunciar a una gran parte del temario. Es indiscutible, que las técnicas de AC tienen un costo temporal importante, pero como hemos venido diciendo, no se trata de sustituir por completo las clases magistrales por metodologías de AC sino hacerlas compatibles con ellas. En cualquier caso existen buenas alternativas para “ganar tiempo” sin sacrificar temario. Una de ellas, es implementar metodologías de aprendizaje inverso, “*flipped classroom* ó *flipped learning*”, cuyos principios generales comentaremos brevemente a continuación.

El modelo de la clase invertida

Bajo la denominación *flipped learning* se engloban un conjunto de metodologías pedagógicas que tienen en común los siguientes puntos:

- 1) La información a aprender por el alumno, se saca fuera del aula y es transmitida por el profesor *online* como *links* a documentos, presentaciones, videos y podcast , etc.
- 2) El tiempo de clase en lugar de a las tradicionales clases magistrales, se dedica a discutir lo que los alumnos no han entendido bien, trabajar casos, proyectos y problemas, trabajo colaborativo, etc. (aprendizaje activo e inductivo). Todo ello, con la supervisión y guía del profesor.



Los diferentes métodos de *flipped learning*, se diferencian, fundamentalmente, en el tipo de comunicación *online* previa a las clases; en la forma en la que se fomenta y comprueba el estudio previo del estudiante, y en las tareas o actividades concretas que se llevan a cabo en las clases.

Con estas metodologías no sólo se da la vuelta al uso del tiempo y del espacio en el aula y fuera de ella, sino que también se altera el protagonismo en el aula de profesores y alumnos. En las clases tradicionales el profesor es el protagonista, se sitúa en el estrado mirando a sus alumnos y explica la lección mientras ellos atienden,

toman notas y ocasionalmente preguntan. En la enseñanza inversa en cambio, son los alumnos los principales protagonistas, trabajan activamente mientras el profesor observa como lo hacen, ayudándoles cuando tienen problemas o cuando se lo solicitan.

El *flipped learning* es también una metodología de aprendizaje mucho más eficaz pedagógicamente que las tradicionales clases magistrales. Algunas de sus fortalezas son:

- 1) Estimula el estudio continuo de los estudiantes, evitando los típicos atracones de última hora.
- 2) Facilita que todos los alumnos puedan llegar a comprender la información, ya que pueden acceder a ella cuantas veces quieran.
- 3) Permite que el tiempo de clase se emplee en actividades protagonizadas por los alumnos "sin que esto retrase el ritmo de avance del temario" ya que éste es transmitido *online*.
- 4) Permite la realización de actividades de evaluación formativa y reflexión metacognitiva durante el tiempo de clase.
- 5) Las tareas se hacen y se corrigen durante la clase, facilitando así la gestión del *feedback* del profesor respecto a los productos del trabajo de sus alumnos.

La principal debilidad del modelo inverso es que da más trabajo a los profesores, en especial:

- 1) En la preparación y diseño de los materiales que han de transmitir a sus alumnos.

- 2) En la preparación de cuestionarios de comprobación de estudio previo, y el análisis de las respuestas de los alumnos.
- 3) En el rediseño de las clases para responder a las dificultades y realización de nuevas actividades.

El primer modelo de clase invertida (*flipped classroom*) bien documentado fue el llevado a cabo en 2007 por los profesores de química de la Woodland Park High School de Colorado (USA), Aaron Sams y Jonathan Bergman (Bergmann y Sams, 2016). Sams y Bergman, utilizando un software simple que permitía capturar imágenes de las presentaciones de *power-point* de sus clases, comenzaron a grabar videos con objeto de que aquellos alumnos que no hubiesen podido asistir a las mismas, tuviesen la oportunidad recuperarlas. Transcurrido un tiempo, observaron que incluso aquellos alumnos que asistían con regularidad a las clases consultaban los videos y los utilizaban para preparar los exámenes. Fue entonces, cuando pensaron que si mandaban como tarea a los estudiantes visionar los videos y tomar notas de sus contenidos podrían dedicar el tiempo de las clases a solucionar dudas, discutir y llevar a cabo otras actividades donde los alumnos aplicasen lo que habían aprendido. Más tarde, y debido a los resultados positivos que obtuvieron con sus estudiantes, decidieron compartir libremente todos sus videos de clase como *open educative resources*. En poco tiempo recibieron felicitaciones de profesores de todo el mundo que como ellos, empleando el método invertido, habían obtenido excelentes resultados con sus alumnos.

Aunque se cifra en 2007 el comienzo del *flipped classroom* con el trabajo de Sams y Bergman, con anterioridad a esa fecha, se habían desarrollado métodos de comprobación del estudio previo de los estudiantes que utilizaban metodología inversa, aunque no usaban videos para transmitir la información a los alumnos (no existía YouTube), sino diferentes documentos electrónicos. De estos métodos (conocidos como métodos de *blended-learning*) destacan el *Peer Instruction* (Mazur, 1999), el *Just-in-Time-Teaching* (Novak, et al., 1999) y el *Team Based Learning* (Michaelsen, et al., 2002). En la actualidad, muchas metodologías de *flipped learning* combinan la transmisión de la información con videos, *podcast*, etc. con alguno/s de los métodos anteriormente indicados de comprobación de estudio previo de los estudiantes (u otros) (Medina, 2016; Prieto, A., 2017). Una de las metodologías más difundidas, y la única que aquí será comentada, es el *Flipped-classroom with Just-in-Time-Teaching (JITT-FC)*. Para implementar este método, unos días antes del inicio de la clase, el profesor indica a sus estudiantes qué documentos del campus virtual deben estudiar (links a videos, documentos electrónicos, etc.) junto a un cuestionario que deberán devolverle al finalizar su estudio. Del análisis de las respuestas a este cuestionario el profesor obtendrán información

valiosa sobre el nivel de comprensión de sus alumnos, de las partes del tema que entienden bien, y por lo tanto, no sería necesario incidir en ellas en clase, y de aquellas en las que encuentran especiales dificultades o cometen errores. Esta información permitirá al profesor replantear su clase y orientarla *ad hoc* para clarificar precisamente estos puntos conflictivos. Si después de estas aclaraciones, sobrase tiempo, el resto de la clase podría dedicarse a realizar actividades donde los alumnos puedan aplicar activamente lo que han aprendido, discutir, solucionar problemas en grupo, etc. Este tipo de abordaje, permite que tanto estudiantes como profesores acudan a clase más preparados y se facilite la comunicación entre ellos. Permite, también, conjugar dos cosas importantes: por un lado, poder avanzar en el programa sin pérdidas de tiempo, y por otro, que los estudiantes trabajen activamente y hagan ejercicios que les ayuden a aumentar su comprensión bajo la supervisión del profesor. Este último aspecto tiene una especial repercusión en la enseñanza de la Bioquímica y el Metabolismo pues permite satisfacer una de las principales demandas de los estudiantes, el poder hacer ejercicios y aplicar lo que están estudiando e intentando aprender.

El interés por las metodologías de *flipped-learning* crece día tras día, indicativo de ello es la creación de redes como la *Flipped Learning Community Network* en las que ya están registrados casi 30.000 educadores de todo el mundo, de los cuáles aproximadamente un 10% son españoles. El reconocimiento de la validez pedagógica de estas metodologías ha llevado incluso a algunas Universidades estadounidenses, entre las que la Universidad de Columbia fue pionera, a impartir muchos de sus cursos completamente con metodología de clase invertida. En el caso concreto de la Bioquímica y el Metabolismo es especialmente destacable el trabajo realizado por el profesor Brent Stockwell, quien desde que ingresó en el *Columbia Center for New Media Teaching and Learning* (CCNMTL) en el verano de 2013 imparte la Bioquímica con metodología de clase invertida. Para el apoyo docente a la Bioquímica y el Metabolismo, pueden encontrarse online (en *YouTube* por ejemplo), una ingente cantidad de videos de profesores de todo el mundo que podrían ser idóneos para ensayar estas estrategias al menos con algunos temas. Existen también un sin fin de aplicaciones informáticas de fácil utilización para la elaboración y edición de materiales propios, análisis de cuestionarios, etc..

Para acabar este texto, sólo quisiera reiterar la idea de que la mejora de la enseñanza de la Bioquímica y el Metabolismo pasa necesariamente por compatibilizar las clases magistrales con metodologías activas donde los alumnos sean los auténticos protagonistas de su aprendizaje. En este sentido, los profesores deberíamos gestionar mejor los contenidos de la

asignatura y el tiempo presencial que dedicamos a la transmisión de los mismos, dando cabida en nuestras prácticas docentes a estrategias que fomenten el trabajo autónomo y colaborativo de los estudiantes. Estas estrategias no sólo les permitirán alcanzar aprendizajes más significativos, sino adquirir competencias sociales y profesionales fundamentales. Estoy convencido también que cambios de esta naturaleza sólo podrán conducir al éxito con la colaboración y coordinación constante de todos los profesores del Grado. Nadie dice que sea fácil, pero seguro que valdrá la pena.

Referencias

- Aprendizaje Cooperativo. Guías rápidas sobre nuevas metodologías.(2008) Servicio de Innovación Educativa. Universidad Politécnica de Madrid. innovacion.educativa.upm.es/guías/Aprendizaje_coop.pdf
- Aronson, E. y Patnoe, S., (2011). *Cooperation in the Classroom: The Jigsaw Method*. Printer y Martin Ltd. (First Edition published by Sage, 1978, under the title *The Jigsaw Classroom*). ISBN: 978-1905177-22-6
- Badia, A. y García, C., (2006). Incorporación de las TIC en la enseñanza y el aprendizaje basados en la elaboración colaborativa de proyectos. *Revista de Universidad y Sociedad del Conocimiento*. Vol. 3, No. 2, pp. 42-54. http://www.uoc.edu/rusc/3/2/dt/esp/badia_garcia.pdf
- Barkley E. F. et al., (2007) *Técnicas de Aprendizaje Colaborativo. Manual para el Profesorado Universitario*. Ediciones Morata, S. L. ISBN:978-84-7112-522-4
- Bergmann, J. y Sams, A. (2016). *Dale la vuelta a tu clase*. 3ª Ed. Biblioteca Innovación educativa. Ed. SM. ISBN:978-84-675-6118-0
- Biggs, J. (2011) *Teaching for Quality Learning at University*, 4ª Ed., Buckingham: Society for Research into Higher Education and Open University Press. ISBN 10: 0-33-524275-8.
- Brufee, K.A. (1995) *Change: The Magazine of Higher Learning* Vol. 27, No. 1, pp. 12-19
- Damon, W y Phelps, E. (1989). Critical distinction among three approaches to peer education. *International Journal of Educational Research*, 13, pp. 9-19
- Duran, D. y Monereo C., (2012). *Entramado. Métodos de aprendizaje cooperativo y colaborativo*. I. C. E. Universidad de Barcelona. Editorial Horsori. ISBN:978-84-96108-99-8
- Fernández Montes de Oca, M. L. et al., (2012). Aprendizaje cooperativo en un curso de Bioquímica: Opinión de los estudiantes y efecto en su rendimiento académico. *Revista Electrónica "Actualidades Investigativas en Educación"*, Vol. 12, No. 1, pp. 1-26. Disponible: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=44723363003>
- Franco L., (1990). *Estudiar Bioquímica*. Servicio de Publicaciones. Universidad de Valencia. ISBN:84-370-0682-1
- Freire, P. (2016) *Pedagogía del oprimido*. 2ª Ed, 3ª Reimpresión. Editorial Siglo. ISBN: 978-84-323-1621-0
- García-Valcárcel, A., Basilotta, V. y López Salamanca, C. (2014). Las TICs en el aprendizaje colaborativo en el aula primaria y secundaria. *Revista Científica de Educomunicación*. No. 42, pp. 65-74

- Gilmer, Penny J. (2010). *Transforming University Biochemistry Teaching Using Collaborative Learning and Technology*. Springer. ISBN: 978-1-4020-4980-4
- Goikoetxea, E. y Pascual, G. (2005). *Aprendizaje cooperativo: bases teóricas y hallazgos empíricos que explican su eficacia*. Disponible en: www.uned.es/educacionXXI/pdfs/05-10.pdf
- Johnson, D.W., y Johnson, R., (1999). *Aprender Juntos y Solos. Aprendizaje cooperativo, competitivo e individualista*. Grupo Editorial Aique. ISBN: 9507015612.
- Johnson, D.W., Johnson, R.T. y Holubec, E.J. (1999): *El Aprendizaje Cooperativo en el Aula*. Paidós Ibérica. ISBN: 978-95-0122-144-2
- Kerr, N. L. y Bruun, S. E., (1983). *Dispensability of Member Effort and Group Motivation losses: Free-rider Effects*. *Journal of Personality and Social Psychology*, 44, pp. 78-94
- Krathwohl, D.R. (2002) *A Revision of Bloom's Taxonomy: An Overview*. *Theory into Practice*, Vol. 41, No. 4, pp. 212-218.
- León del Barco, B., Gozalo, M., Felipe, E., Gómez, T. y Latas, C. (2005). *Técnicas de aprendizaje cooperativo en contextos educativos*. Editorial Abecario. ISBN-10: 8493408905
- Magnarelli, G., Quintana, M. M., García, L., Cabrera, L. Ruiz, L. (2009). *El trabajo en pequeños grupos facilita la enseñanza-aprendizaje de Bioquímica*. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 33(3), pp. 374-381
- Maldonado Pérez, M. (2007). *El trabajo colaborativo en el aula universitaria*. *Laurus*, Vol. 13, No. 23, pp. 263-278
- Mazur, E. (2014). *Peer instruction: A User's Manual* (Pearson New International Edition). Pearson Education Limited. ISBN 10: 1-292-03970-1 (First Edition 1999)
- Medina, J. L. (2016). *La docencia universitaria mediante el enfoque de aula invertida*. Ediciones Octaedro S. L. ISBN: 978-84-9921-866-3
- Michaelsen, A. L.K., Knight, A. B., y Fink, L. D., (2002). *Team-Based Learning: A Transformative Use of Small Group in College*. Stylus Publishibg. ISBN: 978-1-57922-086-0
- Millis, B. J. y Cottell. P. G. jr., (1998). *Cooperative Learning for Higher Education Faculty*. American Council of Education. Oryx Press. ISBN: 0-897-74-990-1
- Novak, G., Gavrin, A., Christian, W., y Patterson, E. (1999). *Just-In-Time-Teaching: Blending Active Learning with Web Technology*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall. ISBN-10: 0130850349
- Panitz, T. (1996). *A Definition of Collaborative vs Cooperative Learning*. *Deliberations*, London Metropolitan University, UK. Disponible en: <http://www.londonmet.ac.uk/deliberations/collaborative-learning/panitz-paper.cfm>.
- Peters, A. (2005). *Teaching Biochemistry at a Minority-serving Institution: an Evaluation of the Role of Collaborative Learning as a Tool for Science Mastery*. *Journal of Chemical Education*, 82(4), pp. 571-574.
- PIE15-163: *Enseñanza-aprendizaje de la Bioquímica, una iniciativa basada en la colaboración inter pares y contrato de aprendizaje*. Proyecto de Innivación educativa. Universidad de Málaga.(2015-2017)
- Prieto, A. (2017). *Flipped Learning. Aplicar el Modelo de Aprendizaje Inverso*. Narcea, S. A. ISBN: 978-84-277-2346-7
- Prieto, L. *El aprendizaje cooperativo*. PPC, Editorial y Distribuidora, SA 2ª Ed (2011). ISBN: 978-84-288-2063-9
- Prince, M. (2004). *Does active learning work? A Review of the research*. *Journal of Engineering Education*, Vol. 93, No. 3, pp. 223-231.

- Sharan, S. y Hertz-Lazarowitz, R. (1980). A Group Investigation Method of Cooperative Learning in Classroom. En Sharan, S., Hare, P., Webb, C. y Hertz-Lazarowitz, R. *Cooperation in Education*, pp. 14-46. Provo, UT: Brigham Young University.
- Slavin, R. E., (1985). Team-assisted individualization: combining cooperative learning and individualized instruction in Mathematics. En Sharan, S., Hare, P., Webb, C. y Hertz-Lazarowitz, R., Webb, C. y Schmuck, R. (Eds.), *Learning to cooperate, cooperating to learn*, pp 177-209. Nueva York: Plenum Press
- Slavin, R. E. (1996). Research on Cooperative Learning and Achievement: What We Know, What We Need to Know. *Contemporary educational Psychology*, 21, pp. 43–69.
- Souza-Júnior, A.A. et al., (2015). A proposal of collaborative education for biochemistry and cell biology teaching. 23rd Congress of the International Union for Biochemistry and Molecular Biology. 44th Annual Meeting of the Brazilian Society for Biochemistry and Molecular Biology.
- Torrelles, C., Coiduras, J., Isus, S., Carreras, X., París, G., Cela, J. M., (2011) Competencias de trabajo en equipo: definición y categorización. Profesorado. *Revista de Curriculum y Formación del Profesorado*. Vol. 15, No. 3 . Disponible en: <http://www.ugr.es/local/recfpro/rev153COL8.pdf>
- Van der Linden, J., Erkens, G., Schmidt, H. y Renshaw, P. (2000). Collaborative learning. En Simons, R. J., Van der Linden, J. y Duffy, T. (Eds.), *New learning* (37-54). Dordrecht: Kluwer Academic. ISBN: 0-7923-6296-9
- Vygotsky, L., (1979). *El Desarrollo de los Procesos Psicológicos Superiores*. Crítica S. L. ISBN: 978-84-8432-046-4.
- Zañartu, L. M., (2003) Aprendizaje colaborativo: una nueva forma de diálogo interpersonal en red. *Contexto Educativo: Revista Digital de Educación y Nuevas Tecnologías*. No. 28. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/94568247/Aprendizaje-colaborativo-Zanartu-Correa-Luz-Maria>



HERRAMIENTAS



Modelización dinámica del metabolismo y evaluación por pares: un módulo práctico

Néstor V. Torres*.,# , Guido Santos#.,**1

*"Enseñar es guiar a los estudiantes hacia una situación de la cual solo puedan escapar pensando".
Spencer Benson*

INTRODUCCIÓN

En el modelo tradicional de organización de la docencia, en el que se disponen clases teóricas separadas de las sesiones prácticas (problemas, prácticas de laboratorio, seminarios y talleres), las lecciones magistrales son las que seguramente presentan el mayor grado de conflicto con una enseñanza eficaz del metabolismo. En su formato tradicional el profesor/a presenta los temas oralmente, apoyándose en diapositivas. Durante estas sesiones los estudiantes adoptan una actitud pasiva, generalmente limitada a escuchar y tomar notas; en estas circunstancias las demandas de esfuerzo parte son mínimas ya que no se le exige elaboración personal alguna. La neuropsicología ha puesto de manifiesto desde hace tiempo que el tiempo que somos capaces de mantener la atención en las clases teóricas no se extiende mucho más allá de diez minutos sin que decaiga

¹ Afiliación de los autores:

* Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética. Facultad de Ciencias. Instituto de Tecnología Biomédica. CIBICAN. Universidad de La Laguna. San Cristóbal de La Laguna, (Tenerife) España.

Grupo de Enseñanza-Aprendizaje de la Bioquímica. Universidad de La Laguna.

** Laboratory of Systems Tumor Immunology. University Hospital Erlangen. Hautklinik FAU Erlangen-Nürnberg. Hartmannstrasse, 14. 91052. Erlangen. Alemania.

significativamente, y que en este tipo de clases apenas se retiene un 5% de la información. Por el contrario, cuando la enseñanza implica una participación más activa la retención de conceptos aumenta hasta un 50% - 90% (Peteroy-Kelly, 2007). Una consecuencia de este modelo de enseñanza es la tentación de identificar el conocimiento con la memorización (sustratos, enzimas, transportadoras de electrones, energías, etc., en el caso del metabolismo); tentación que se ve acentuada por la forma en la que se evalúa la asignatura, en la que muchas veces se tiende a valorar la retención de la información por encima de la comprensión de los conceptos, su aplicación o la capacidad de análisis.

Es a partir de estas consideraciones que como profesores implicados desde hace años en la docencia del metabolismo hemos venido explorando formas distintas de abordar la enseñanza de estos temas. Fruto de estas reflexiones y el contraste con las experiencias de otros, decidimos en su momento que cualquier aproximación a la enseñanza de las biociencias en general debe pasar necesariamente por mantenerlo activo. Buscamos para ello fórmulas basadas la realización de tareas en grupos de trabajo que faciliten la interacción, la discusión y por tanto la posibilidad de aprender en equipo. Además, y como parte integral del proceso, consideramos relevante la implicación del alumnado en la evaluación de sus pares (**co-evaluación**) de manera que la evaluación incorpore la dimensión formativa y sirva de mecanismo de retroalimentación en el proceso de aprendizaje.

Biología de Sistemas y modelización matemática de sistemas bioquímicos

La aproximación sistémica al estudio de los seres vivos, la denominada biología de sistemas (BS), y al estudio del metabolismo en particular, no es algo nuevo en el ámbito de las biociencias. Así, debemos remontarnos a

principios del siglo XX (Von Bertalanffy y Woodger, 1933) para encontrar las primeras referencias a esta forma de pensar en biología, y tan sólo a tres décadas más tarde para encontrar las primeras referencias explícitas aplicadas al metabolismo (Savageau, 1976). Sin embargo, este enfoque ha estado, y sigue estando en gran medida, ausente en los programas de bioquímica. No es este el lugar para analizar las razones de este estado de cosas, que también puede observarse en otras disciplinas, pero sí destacar que, en el caso de la enseñanza de las biociencias y del metabolismo particularmente, la necesidad de un cambio desde el paradigma reduccionista al sistémico es urgente.

El estudio de metabolismo desde la perspectiva sistémica debe incorporar además una dimensión, que siendo esencial en cualquier aspecto de la biología, es totalmente ineludible en el caso del metabolismo: su naturaleza dinámica. Es la incorporación de la dimensión temporal lo que conduce, inevitablemente, al empleo de modelos matemáticos. Por otra parte, puesto que la construcción de modelos es un elemento central de cualquier proyecto científico, la enseñanza del metabolismo basada en la modelización matemática provoca la feliz coincidencia de que al enseñar metabolismo estamos formando en la esencia misma de lo que significa hacer ciencia.

Construir modelos es una tarea que demanda rigor e imaginación. Implica la movilización y la integración de información, la elaboración de hipótesis y el contraste de las predicciones del modelo con los resultados de nuevas observaciones. Hacer un modelo, ya sea en su versión más elemental (modelos conceptuales) como en sus versiones más elaboradas (modelos matemáticos) consiste en practicar, sistemática e iterativamente, el método científico: observar, formular hipótesis fundamentadas, simplificar la representación del sistema, trasladar el modelo conceptual inicial a un formalismo matemático adecuado, predecir el

comportamiento del sistema, contrastar las predicciones con los resultados experimentales, reformular el modelo y volver a empezar. Por tanto, enseñar metabolismo por medio de modelos permite la comprensión cabal de los sistemas metabólicos y aprender cómo se hace ciencia.

El papel de la co-evaluación

De entre las capacidades que se esperan en un egresado/a en un grado de ciencias posiblemente una de las más descuidadas sea la de realizar juicios críticos sobre contenidos científicos. La práctica generalizada es la de presentar las materias como un corpus de conocimiento, que el alumnado ha de asimilar y cuya transmisión se realiza unidireccionalmente del profesor al estudiante. Este método reduce mucho las posibilidades de desarrollar la capacidad de valorar el contenido que se le expone, lo que acarrea, a la postre, un déficit formativo de la capacidad crítica. Déficit que resulta difícil de asumir si tenemos en cuenta que cualquier investigación científica implica necesariamente fases de evaluación, desde la del proyecto que se presenta, hasta su mismo desarrollo, fases a las que son inherentes la discusión de los resultados y de las conclusiones.

La evaluación entre pares (co-evaluación) es un recurso que ha mostrado su eficacia para fomentar el papel activo del alumnado en el proceso de aprendizaje (Barriopedro-Moro Maribel, López-de-Subijana, Gómez-Ruano, Rivero-Herraiz, 2016; Tirado & Santos, 2014) y en el que los estudiantes tienen la oportunidad de reflexionar sobre el trabajo realizado por sus compañeros/as. Enfrentados a la tarea de evaluar el trabajo de sus pares, se ven forzados a revisar el suyo e identificar las fortalezas y deficiencias de sus conocimientos (Falchikov and Goldfinch, 2000; Topping and Ehly, 2001). Asimismo la co-evaluación les exige ser justos y competentes y a desarrollar el hábito de criticar constructivamente el

trabajo realizado por otros (Bangert, 2001). Otras ventajas asociadas a la co-evaluación vienen del lado del profesorado, al permitir una mejor retroalimentación sobre el trabajo realizado. Además, desde el momento que la eficacia de la co-evaluación depende en gran medida de la claridad y la comprensión de los criterios de evaluación (Falchikov and Goldfinch, 2000), la co-evaluación ayuda a mejorar la evaluación del profesorado, al forzar naturalmente la explicación de los criterios de evaluación. A pesar de que con frecuencia el profesorado expresa dudas y temores acerca de la idea de compartir la responsabilidad de la evaluación con sus estudiantes, numerosos estudios demuestran que con este sistema el alumnado aprende a pensar más profundamente, eleva sus objetivos de aprendizaje y aprende más y mejor (Falchikov, 1986; Hacker, Bol, Horgan, and Rakow, 2000; Jones, Laufgraben, and Morris, 2006; Silén, 2006; Taras, 2002).

En este capítulo presentamos los resultados de varios proyectos de innovación educativa desarrollados a lo largo de los últimos años en lo que hemos combinado tareas de modelización con la de co-evaluación (Torres, N., 2013; Torres NV and Santos G., 2015; Torres y Santos, 2017). Se presenta un ejercicio práctico diseñado para introducir al alumnado de bioquímica en las técnicas de modelización matemática de sistemas bioquímicos. El resultado de esta actividad se somete a la evaluación por pares.

MÓDULO FORMATIVO DE INTRODUCCIÓN A LA MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE SISTEMAS METABÓLICOS

El módulo teórico-práctico que presentamos en esta sección viene siendo impartido anualmente desde el curso 2006-2007 en el marco de una asignatura de bioquímica del segundo curso del Grado en Biología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de La Laguna. El módulo puede

impartirse también en cursos similares de los grados en ciencias o ingeniería, siempre que los estudiantes hayan estén familiarizados con los conceptos fundamentales de matemáticas, física, química y bioquímica.

El objetivo general del mismo es contribuir a que el alumnado comprenda y valore las importancia, posibilidades y limitaciones de la modelización matemática y los métodos de integración numérica para el estudio del metabolismo. En particular, se pretende que los estudiantes adquieran competencias en: (i) el papel central de la modelización en cualquier investigación biológica; (ii) adquieran destrezas en conversión de esquema metabólicos en modelos matemáticos susceptibles de ser integrados numéricamente; (iii) sean capaces de computar dichos modelos en distintos escenarios metabólicos y (iv) se ejerciten en la presentación, discusión e interpretación de los resultados obtenidos.

Desarrollo del programa

La actividad, en la forma de un taller teórico-práctico, consta de tres partes, que se pueden desarrollar a lo largo de cuatro horas.

Parte 1. Modelos, ciencia y biología de sistemas

Esta parte, de una hora de duración aproximadamente, está dedicada a la presentación del concepto de modelo en ciencia y del papel que la modelización juega en la investigación científica. Se presenta el concepto de modelo; se destaca que los argumentos verbales, gráficos e imágenes, siendo formas de presentar modelos de los sistemas son sin embargo de capacidad explicativa limitada en comparación con los modelos matemáticos y los resultados que se derivan de ellos. Se insiste en que el proceso de construcción de un modelo implica la simplificación del sistema real y hacer explícitas las hipótesis que se asumen, al tiempo que se destaca la importancia de la selección de variables y el necesario diálogo

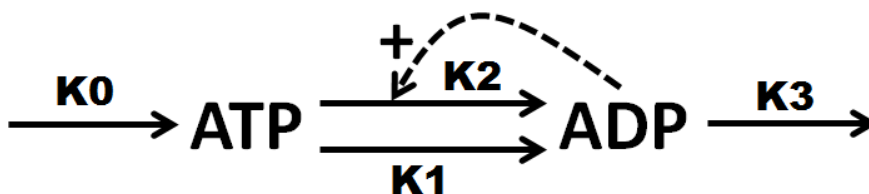
entre las observaciones experimentales y la representación en el modelo de los hechos observados. A continuación se invita a los estudiantes a reflexionar sobre la utilidad de los modelos, las limitaciones que pueden tener y las condiciones que debe cumplir para sirvan a los objetivos para los que fueron formulados. La conclusión a la que se llega es que los modelos no son un objetivo en sí mismos, sino la herramienta para la comprensión de una función biológica o de los mecanismos que permiten explicar sus comportamiento. Llegados a este punto, los estudiantes están preparados para entender la importancia de integrar la modelización en cualquier estudio científico y en condiciones de asimilar los principios principales de la BS.

Esta sesión puede impartirse independientemente de las siguientes, pero siempre con carácter previo. Como lectura recomendada, preparatoria y/o complementaria se recomienda Klipp et al. (2005); Voit (2012) o Torres and Santos (2015).

Parte 2. Herramientas básicas para el modelado matemático

Esta sesión, de una duración de una hora, está dedicada a presentar los conceptos y herramientas utilizadas en el desarrollo y simulación de modelos biológicos. En primer lugar, se presenta la noción intuitiva de velocidad instantánea y cómo esta se traduce matemáticamente en el concepto de derivada. Se pasa a continuación a representar la cinética los procesos (reacciones metabólicas) mediante ecuaciones diferenciales. La figura 1 muestra un ejemplo de vía metabólica utilizada para este fin. Consta de cuatro reacciones acopladas, dos variables (ATP y ADP) y una interacción reguladora (retroalimentación positiva del ADP sobre su propia síntesis). Dicha reacción es una simplificación de la reacción catalizada por la enzima glicolítica fosfofructokinasa. Se trata de un sistema útil por su sencillez pero que muestra comportamientos dinámicos complejos como

son las oscilaciones en las concentraciones de ATP y ADP. El modelo está disponible en nuestra página web y puede ser utilizado libremente (<http://biologiasistemas.weebly.com/edu.html>).



$$\frac{dATP}{dt} = K_0 - K_1 \cdot ATP - K_2 \cdot ATP \cdot ADP^3$$

$$\frac{dADP}{dt} = K_1 \cdot ATP + K_2 \cdot ATP \cdot ADP^3 - K_3 \cdot ADP$$

$$K_0 = cte. \quad 0 < K_0 < 2$$

$$K_1 = K_2 = K_3 = 1$$

Figura 1. Modelo de sistema metabólico. En el mismo aparecen representadas las reacciones, ecuaciones de velocidad, variables, parámetros e interacciones reguladoras y su traslación a un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias. Las variables ATP y ADP se intercambian en la reacción de la enzima glicolítica fosfofructokinasa. Un incremento en la concentración de ADP activa su propia síntesis, de acuerdo con la ecuación de velocidad $K_2 \cdot ATP \cdot ADP^3$. K_0 , la velocidad de síntesis de ATP, se mantiene constante y será el parámetro utilizado para explorar cómo se afecta a la dinámica del sistema cambios en las condiciones metabólicas. K_1 es la tasa de transformación de ATP en ADP y K_3 es el tasa de degradación del ADP.

En este punto se pide a la clase que discuta la selección de variables, la diferencia entre variables y parámetros y cómo es posible traducir los cambios en las variables en términos matemáticos mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO). En este proceso el profesor/a se limita a guiar las reflexiones y discusiones de los estudiantes. De la solución de este conjunto de EDO emerge la evolución temporal de las variables. La cuestión que se plantea en este momento es ¿cómo podemos conocer dichas soluciones?, lo que nos llevará a presentar los fundamentos de la integración numérica.

Parte 3. Simulación de la ruta metabólica

La tercera parte, con una duración de dos horas aproximadamente, se inicia con la presentación de los principios en los que se basan los métodos de integración, el denominado método de Euler. La presentación del método de Euler fuerza la definición de las condiciones iniciales (valor de las variables en el instante inicial). Una vez que los estudiantes saben cómo resolver numéricamente el sistema de EDO introducimos el programa que permite la integración numérica de los mismos.

La elección de la plataforma de simulación es crítica. El óptimo es un compromiso entre, por una parte, las necesidades de que el programa sea lo suficientemente potente y versátil como para poder resolver los modelos con rapidez y sencillez; pero por otra debe ser simple, intuitivo y capaz de ser instalado en ordenadores o dispositivos portátiles. Dado el perfil de los estudiantes y la naturaleza instrumental de la simulación en este ejercicio y las limitaciones del tiempo disponible, el programa debe requerir una inversión de tiempo mínima para aprender su uso. Entre las varias opciones disponibles optamos por el programa *Berkeley Madonna™*, que permite resolver sistemas de EDO en PC o *Macintosh* y que se puede descargar en una versión demo gratuita (<http://www.berkeleymadonna.com/download.html>). Una alternativa que hemos desarrollado recientemente, más sencilla aún, es la utilización de la plataforma *SageMath* (Figura 2), por medio de la aplicación (<https://ddv.stic.ull.es/users/cgalcon/public/sistemasEDO.html>). La aplicación tan sólo requiere conexión a la red y está diseñada para que el usuario pueda asignar el nombre que desee a las variables y los parámetros del modelo y asignarles valores concretos.

Se instruye a continuación a los estudiantes en el uso del programa y se practica mediante la implementación del modelo previamente desarrollado. Antes de llevar a cabo las primeras simulaciones se pregunta

al alumando por el comportamiento que, intuitivamente, predicen para las variables del sistema. De la comparación se concluye que incluso en un sistema tan sencillo como este, que contiene interacciones reguladoras del tipo de las que suelen estar presentes en las rutas metabólicas, no podemos confiar en la intuición para hacer predicciones. También se puede visualizar fácilmente cómo el mismo sistema presenta comportamientos completamente diferentes según sean las condiciones bajo las cuales opera (Figura 3).

Sistemas de ecuaciones diferenciales

Resolución numérica de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden con valores iniciales.

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} x_1 = f_1(t, x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{d}{dt} x_n = f_n(t, x_1, \dots, x_n) \\ t \in [t_i, t_f] \\ x_1(t_0) = x_1^0; \dots; x_n(t_0) = x_n^0. \end{cases}$$

Variables dependientes y parámetros

Indica cuáles son las **variables dependientes** de tu modelo. Para ello pulsa sobre el primer botón **Ejecutar** que se encuentra bajo este texto. A continuación indica el número de variables (y por tanto de ecuaciones) y escribe el nombre de cada una rellenando para ello tantas casillas como corresponda. Los nombres han de ir entre comillas simples (') o dobles ("). Una vez introducidos los nombres pulsa el botón "Submit".

Después haz lo mismo con los **parámetros**: indica cuántos vas a utilizar, sus nombres (entre comillas) y cuál será el rango de posible variación. Pulsa los botones "Submit" correspondientes. Al acabar haz clic con el ratón sobre el botón **Update**. Comprueba en el mensaje que todo está como debe y si no es así modifica lo que haga falta y vuelve a pulsar **Update**.

Ejecutar

Ecuaciones y valores iniciales. Soluciones y gráficos.

Introduce ahora las **ecuaciones** de tu modelo pulsando sobre el botón **Ejecutar** que se encuentra bajo este párrafo. A continuación escribe las expresiones que indican la **derivada** de cada una de tus variables en el orden en que fueron introducidas. Serán expresiones que utilicen las variables que has definido, los parámetros y la variable independiente t . No pongas los nombres de las variables ni los parámetros entre comillas. Indica también **valores iniciales** para cada una de las variables. Una vez introducidas las derivadas pulsa el botón "Submit", y lo mismo cuando termines de introducir los valores iniciales. Puedes variar los valores de los parámetros con ayuda de los deslizadores.

Al acabar haz clic con el ratón sobre el botón **Update**. Y lo mismo cada vez que modifiques algo y quieras volver a mostrar el resultado.

Ejecutar

Exportar el modelo

Optén un resumen del modelo pulsando el botón "Ejecutar".

Ejecutar

Este modelo puedes volver a ejecutarlo sin necesidad de volver a definir de nuevo todos los elementos que lo constituyen. Para ello cópialo y pega sus dos componentes (variables y parámetros y modelo) en esta otra [aplicación](#).

Sage is free, open-source math - learn more and install at sagemath.org and try it online at cloud.sagemath.com

Bioquímica II. Grado en Biología. Universidad de La Laguna, Spain.
© Carlos González-Alicón 2017 — May 5, 2017.



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-CompartirAlike 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Figura 2. Captura de la aplicación SageMath.

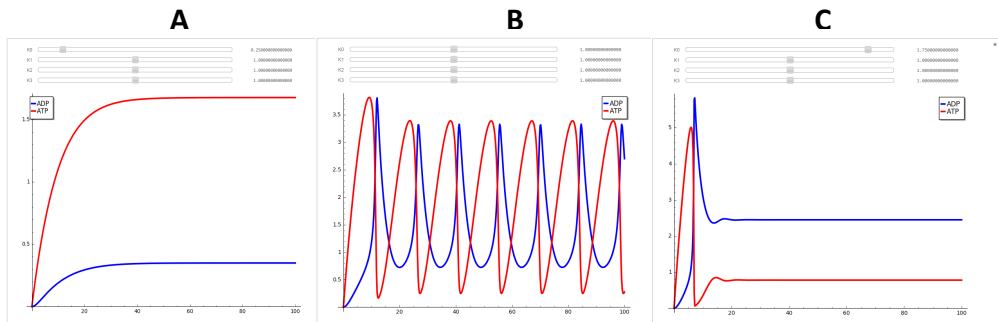


Figura 3. Dinámica de las variables ATP y ADP para diferentes valores de K_0 . A. $K_0=0,25$; B. $K_0= 1$. C. $K_0= 1,75$.

A continuación, una vez organizados en grupos, el resto de la sesión se dedica a la realización, en grupos, de un ejercicio de modelización de un sistema metabólico.

Parte 4. Evaluación: Co-evaluación

La evaluación de esta actividad adoptó la modalidad de co-evaluación, o evaluación por pares. Cada grupo trabajó en la elaboración de un modelo matemático de un sistema metabólico y deben presentar el resultado en un informe de tres páginas de extensión. Como estructura de los informes se propuso: presentación, modelo matemático, resultados obtenidos de las exploración de las diferentes condiciones ensayadas y discusión de los mismos. Se insistió en que centraran su atención en la interpretación de los resultados obtenidos y se les animó a que indagaran en la bibliografía para alimentar la discusión e interpretación de los resultados obtenidos.

Criterios de evaluación: Para el correcto desarrollo de la co-evaluación es necesario definir previamente los criterios de evaluación y el procedimiento a seguir. Para ello se definió la siguiente rúbrica:

RÚBRICA DE EVALUACIÓN	
VALORACIÓN	PUNTOS
1. Aspectos generales	
El informe presenta una estructura coherente	0-0,5
Ausencia de faltas de ortografía	0-0,5
Está bien estructurado y se presenta con un estilo uniforme.	0-0,5
Se ajusta a la extensión establecida y las figuras y ecuaciones están bien referenciadas.	0-0,5
	20%
2. Introducción	
Se presenta adecuadamente el contexto biológico del problema.	0-1
Se introducen los conceptos que se emplean en la solución del problema.	0-0,5
Se presentan con claridad los objetivos del trabajo.	0-0,5
	20%
3. Metodología	
Se describe el procedimiento seguido para responder a las cuestiones planteadas.	0-1
Se justifica adecuadamente la metodología empleada.	0-0,5
Se mencionan las fuentes de donde se obtuvieron los datos relevantes empleados.	0-0,5
	20%
4. Resultados	
Se describen los cálculos realizados.	0-0,5
Se indican las unidades empleadas en los resultados.	0-0,5
Se presentan los resultados finales que responden a las cuestiones planteadas y se hace en las unidades correctas.	0-1
	20%
5. Discusión y conclusiones	
Se exponen las conclusiones obtenidas y se explica su significado.	0-1
Se comenta la adecuación de la metodología empleada.	0-1
	20%
TOTAL	100%

Procedimiento de la co-evaluación: El resultado de cada evaluación se hizo llegar al profesorado a través de un formulario online de la plataforma Google que contenía como preguntas cada uno de los campos de la rúbrica anterior. Cada estudiante, evaluó dos o tres informes; en las evaluaciones debían incluir una justificación de la calificación asignada para cada uno de los campos. Finalmente se les pidió a los estudiantes que respondieran a una encuesta anónima diseñada para indagar sobre el grado de satisfacción con el ejercicio y su percepción sobre el grado de consecución de los objetivos formativos.

RESULTADOS

Calificaciones. La Figura 4 muestra la distribución de los valores de las puntuaciones obtenidas.

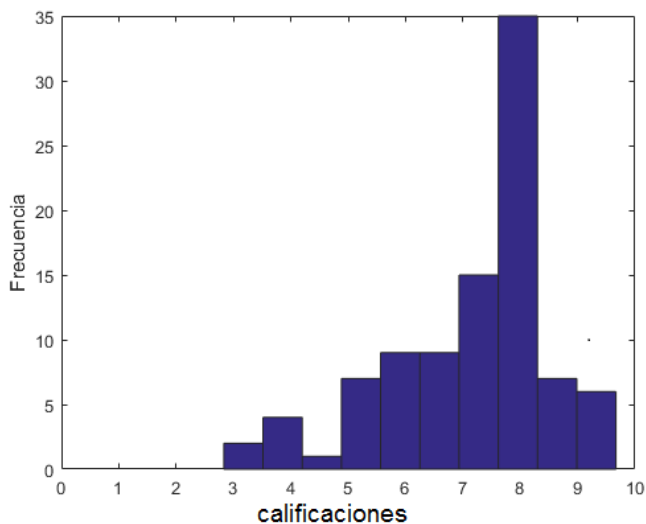


Figura 4. Distribución de las puntuaciones obtenidas.

Se aprecia que las puntuaciones obtenidas fueron buenas, con solo 7 casos por debajo de 5 puntos (la puntuación de 4 alumnos fue penalizadas al apreciarse incumplimientos en las normas del ejercicio). El

valor de la mediana para todo el grupo es 7,63, la media es 7,18, estando el 44% de las puntuaciones por encima de 7,5.

En la Figura 5 se muestran los valores mínimo y máximo de las calificaciones asignadas a los informes por los pares y cómo no difieren significativamente en la mayor parte de los casos.

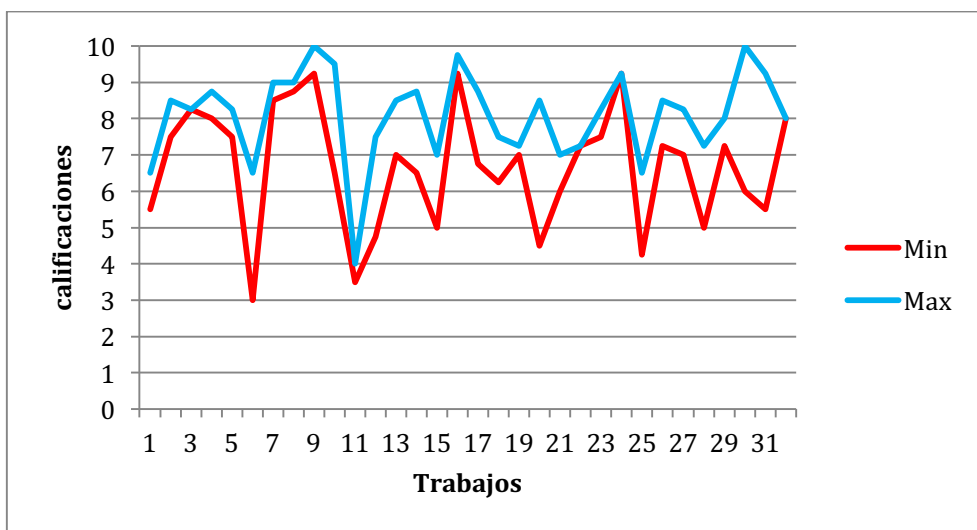


Figura 5. Valores máximo y mínimo de las calificaciones de cada uno de los informes.

Min: calificación más baja, Max: calificación más alta.

Valoración de la actividad por el alumnado. En la Figura 6 se muestra la percepción del grupo en relación con el ejercicio de co-evaluación. Se constata que la población dividida casi al 50% entre los que consideraron apropiado e inapropiado el sistema de co-evaluación y que un porcentaje significativo se mostró indiferente.

La Figura 7 muestra la valoración del alumnado a los criterios usados para la evaluación. Aquí nos encontramos con que más de la mitad piensa que los criterios fueron apropiados, y menos de un 20% los consideró inapropiados.

El procedimiento para realizar la evaluación del trabajo en grupo me ha parecido

76 respuestas

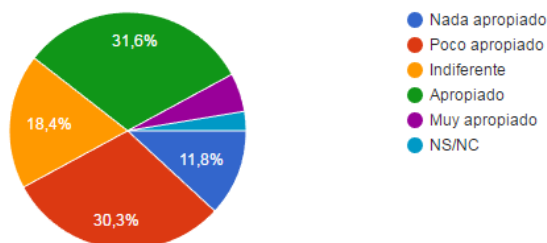


Figura 6. Grado de acuerdo con el sistema de co-evaluación.

Los criterios de evaluación del trabajo en grupo me han parecido

76 respuestas

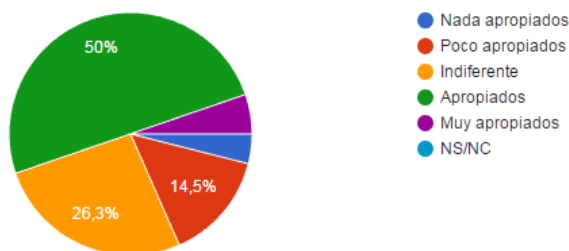


Figura 7. Niveles de satisfacción con los criterios de co-evaluación.

Para percibir cuál puede ser la razón del porcentaje significativamente alto de descontentos con el sistema de co-evaluación examinamos los comentarios al respecto que de los estudiantes. Una fracción significativa

de los estudiantes que no percibían positivamente la co-evaluación, a pesar de reconocer el interés, aludían al exceso de trabajo:

“Comprendo que vean interesante que hagamos la corrección de informes de otros compañeros, pero teniendo en cuenta que en esta asignatura la cantidad de trabajos que debemos hacer no es poca, y que este seminario está puesto escasos días antes de terminar clases– y por tanto de los exámenes– me parece que lo único que consigue es cargarnos, aún más, de trabajo.”

Otro sector opina directamente que la evaluación debe ser una labor exclusiva del profesorado:

“No estoy de acuerdo en realizar una evaluación de los informes de otros compañeros, puesto que me parece función del profesorado.”

Este tipo de comentarios nos llevan a concluir que la co-evaluación sigue siendo una actividad excepcional, atípica, lo que genera desconcierto e incluso desconfianza, a pesar de que las evidencias indican que los resultados son fiables y que tiene importantes ventajas en términos de formación.

DISCUSIÓN

El proceso de modelización se ubica en el núcleo mismo del proceso científico. Así, de la observación de una parte del mundo biológico surgen preguntas y es a través de la elaboración de modelos que integran y relacionan tales observaciones como avanzamos hacia la comprensión del fenómeno. Cualquier ejercicio de modelización supone definir y hacer explícito desde el primer momento el objetivo de nuestra investigación y a mantener, a lo largo del camino, nuestra atención en el objetivo principal (Wimsatt, 1987; Bedau, 1999; Schank, 2008). Es en valor formativo que tiene el ejercicio de modelizar en el que se basa la propuesta formativa que hemos presentado.

Uno de los objetivos de la práctica es mostrar a los estudiantes que el modelado es una herramienta que puede y debe ser considerada en cualquier proyecto científico e inculcarles la percepción de que el modelado es un medio indispensable para captar, en el caso de los sistemas metabólicos, su complejidad inherente, el carácter dinámico de su comportamiento y la imposibilidad de hacer predicciones fiables basadas en la intuición o en el conocimiento meramente cualitativo de las interacciones reguladoras. El módulo les sirve además para iniciarse en el proceso de construcción de modelos, generalmente ausente en los programas formativos y familiarizarlos con herramientas computacionales.

La evidente necesidad de cambio en los sistemas de enseñanza de las ciencias y el necesario compromiso con la innovación educativa están en el origen de esta iniciativa dirigida a buscar la manera de mejorar el proceso de construcción del aprendizaje. La evaluación ocupa un lugar importante en estos cambios que, desde nuestro punto de vista, no debe consistir únicamente en la calificación del estudiante sino que debe servir para propiciar la reflexión sobre la práctica docente del profesor y facilitar la toma de decisiones que faciliten un mejor aprendizaje. El éxito de este tipo de evaluación reside, más que en el acuerdo entre las correcciones entre los estudiantes y el profesor, en la mejora del aprendizaje de los estudiantes que se produce como resultado de la participación en el proceso (Falchikov, 1986). Por otra parte, nuestra experiencia ha puesto de manifiesto que los estudiantes, enfrentados a este tipo de actividades, superada la sorpresa inicial y el reto que supone realizar una tarea por primera vez, son capaces de hacer una evaluación ajustada a los criterios de evaluación propuestos.

La impartición durante varios años de este módulo ha demostrado que los estudiantes de biología, a pesar de su rechazo inicial a la utilización de herramientas matemáticas y de computación son capaces de dominar los

conceptos necesarios para realizar y simular modelos matemáticos de sistemas bioquímicos y que la incorporación a la actividad, como parte esencial del mismo de la evaluación por pares, contribuye significativamente a la consecución de los objetivos formativos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a la financiación del proyecto del MINECO BIO2014-54411-C2-2-R. Los autores agradecen al Dr. Carlos M. González Alcón su colaboración en la adaptación de la plataforma SageMath al ejercicio de simulación propuesto.

REFERENCIAS

Bangert, A. W. (2001). Peer Assessment: A Win-Win Instructional Strategy for Both Students and Teachers. *Journal of Cooperation & Collaboration in College Teaching*, 10(2), 77–84.

Barriopedro-Moro Maribel, López-de-Subijana, C., Gómez-Ruano, M. A., & Rivero-Herraz, A. (2016). *Revista Complutense de Educación*, 27(2), 571–584.

Bedau, M. A. (1999). Can unrealistic computer models illuminate theoretical biology? in *Proceedings of the 1999 Genetic and Evolutionary Computation Conference Workshop*, ed. A. Wu (Orlando, FL: GECC), 20–23.

Berkeley MadonnaTM. Copyright ©1993–2001 Macey, Robert I. & Oster, George F., <http://www.berkeleymadonna.com/download.html>.

Falchikov, N. (1986). Product Comparisons and Process Benefits of Collaborative Peer Group and Self Assessments. *Assessment & Evaluation in Higher Education*, 11(2), 146–166. <https://doi.org/10.1080/0260293860110206>

Falchikov, N., and Goldfinch, J. (2000). Student Peer Assessment in Higher Education: A Meta-Analysis Comparing Peer and Teacher Marks. *Review of Educational Research*, 70(3), 287–322. <https://doi.org/10.3102/00346543070003287>

Hacker, D. J., Bol, L., Horgan, D. D., and Rakow, E. A. (2000). Test prediction and performance in a classroom context. *Journal of Educational Psychology*, 92(1), 160–170. <https://doi.org/10.1037/0022-0663.92.1.160>

Jones, P. R., Laufgraben, J. L., and Morris, N. (2006). Developing an empirically based typology of attitudes of entering students toward participation in learning communities. *Assessment & Evaluation in Higher Education*, 31(3), 249–265. <https://doi.org/10.1080/02602930500352766>

Peteroy-Kelly MA (2007). A Discussion Group Program Enhances the Conceptual Reasoning Skills of Students Enrolled in a Large Lecture-Format Introductory Biology Course. *Journal of Microbiology & Biology Education*, 8: 13-21.

Savageau, M. A. (1976). *Biochemical Systems Analysis: A Study of Function and Design in Molecular Biology*. Boston, MA: Addison-Wesley.

Schank, J. C. (2008). The development of locomotor kinematics in neonatal rats: an agent-based modelling analysis in group and individual contexts. *J. Theor. Biol.* 254, 826–842. doi:10.1016/j.jtbi.2008.07.024

Silén, C. (2006). The Tutor's Approach in Base Groups (PBL). *Higher Education*, 51(3), 373–385. <https://doi.org/10.1007/s10734-004-6390-9>

Taras, M. (2002). Using Assessment for Learning and Learning from Assessment. *Assessment & Evaluation in Higher Education*, 27(6), 501–510. <https://doi.org/10.1080/0260293022000020273>

Tirado, F., and Santos, G. (2014). Examining the relationship between epistemic activity and academic achievement using of scripts and co-evaluation strategies in a VLE. In 2014 9th International Conference on Computer Science Education (ICCSE) (pp. 758–762). <https://doi.org/10.1109/ICCSE.2014.6926564>

Topping, K. J., and Ehly, S. W. (2001). Peer Assisted Learning: A Framework for Consultation. *Journal of Educational and Psychological Consultation*, 12(2), 113–132. https://doi.org/10.1207/S1532768XJEPC1202_03

Torres NV and Santos G (2015). The (Mathematical) Modeling Process in Biosciences. *Front. Genet.* 6:354. doi: 10.3389/fgene.2015.00354

Torres, N. V. (2013). Introducing Systems Biology to Bioscience Students through Mathematical Modelling. A Practical Module. *Bioscience Education*, 21(1), 54–63. <https://doi.org/10.11120/beej.2013.00012>

Torres, N. y Santos, G (2017). Co-evaluación en un ejercicio de resolución de problemas de biosciencias. En *Innovación Docente para Convencidos. VII Jornadas de innovación educativa de la Universidad de La Laguna. Vicerrectorado de Docencia. Formación del Profesorado e Innovación Docente de la Universidad de La Laguna. 2016* Coordinadoras Ana Vega Navarro y Jacqueline O'Dwyer Acosta. Pags. 351-362. ISBN 978-84-617-6450-1

Von Bertalanffy, L. and Woodger, J.H. (1933) *Modern Theories of Development; an Introduction to Theoretical Biology*. Oxford, UK: Oxford University Press.

Wimsatt, W.C. (1987). Re-Engineering philosophy for limited beings in *Neutral Models in Biology*, eds. M. H. Nitecki and A. Hoffman (New York, NY: Oxford University Press), 23–55.

Herramientas digitales al servicio de la docencia del metabolismo

Ángel Herráez²

La amable invitación de los coordinadores de este texto me ha lanzado al reto de presentar enfoques en los que la tecnología, tópicamente las TIC (demasiados años ya citando las NTIC como para que sean “nuevas”), puede ofrecer aplicaciones útiles para guiar el aprendizaje del metabolismo.

Quizá algunos sientan cierta aversión al planteamiento *tecnológico*, aduciendo bien una dificultad o bien cierta puerilidad frente a los métodos *de siempre*, más *serios*, pero es bien cierto que todo profesor, o científico que da conferencias y acude a congresos, ha ido adoptando las tecnologías que fueron apareciendo y ayudaban a cumplir con más facilidad su quehacer. No hay, pues, que asustarse o esquivar, sino atreverse dentro de las posibilidades y buscar aquello que sea beneficioso. Además, no debemos olvidar la realidad de que las nuevas generaciones sienten mayor afinidad por las herramientas tecnológicas y pueden ser más receptivas ante aquello que con ellas se transmite. No estoy, no obstante, adoptando el tópico de que los jóvenes dominan las tecnologías digitales; mi experiencia es que son usuarios entusiastas en determinados ámbitos –sociales, de esparcimiento–, pero no tan bien dispuestos ni expertos cuando se trata de utilizarlas como herramienta para trabajar –o para estudiar. Ahí tenemos aún los docentes una tarea.

² Afiliación: Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá. Correo electrónico: angel.herraez@uah.es
Member of FEBS Education Committee.

Dificultades

El conocimiento y el ámbito de la bioquímica no dejan de expandirse, y la mayoría de profesores no están dispuestos a renunciar a *cubrir el programa completo*, lo que incluye no sólo los contenidos de *toda la vida*, sino también los avances recientes, las últimas tendencias que afectan al ámbito investigador de cada cual. Recuérdense los sucesivos avances que se convirtieron en éxitos del momento y contenido inexcusable de los programas *actualizados*, como pueden ser los ratones *knock-out*, los RNA interferentes, la PCR en tiempo real, o más recientemente la técnica CRISPR/Cas9. En paralelo con esto, los alumnos llegan a la universidad con una preparación científica a veces cuestionable y, en todo caso, con intereses y capacidades que los cambios sociales han hecho sean notablemente diferentes a lo que estábamos acostumbrados.

Todo esto nos lleva a la necesidad de replantearnos qué enseñar, y cómo hacerlo para conseguir el éxito: el aprendizaje de nuestros alumnos y su preparación profesional para el futuro que vendrá.

Aunque en este país la inercia es notable y la enseñanza se percibe oficialmente como algo asumido en el profesor universitario pero ciertamente no priorizado en la valoración de la carrera profesional, muchos profesores son conscientes e incluso abogan fielmente por la necesidad de un cambio en las formas de enseñar. Esto es un paradigma perfectamente afianzado en otros países, como puede comprobar quien participe en los foros internacionales de educación en ciencias o, simplemente, tenga la inquietud de leer bibliografía relacionada con las metodologías docentes.

No aspiro en este capítulo a adoctrinar al lector sobre cómo debe impartir sus clases o de qué manera dirigir el aprendizaje de los estudiantes a su cargo. Me limitaré a compartir algunas ideas, quizá inspiraciones, así como ejemplos y materiales que creo puedan ayudar en esta aventura de

conseguir la mejor formación para nuestros alumnos en las circunstancias reales que tenemos.

¿Cuáles son las principales dificultades que encontramos a la hora de que los estudiantes comprendan, interpreten, asimilen y recuerden la bioquímica metabólica? Sin duda, en el resto de este libro otros compañeros presentan este asunto con mayor extensión y autoridad, por lo que sólo haré una breve mención desde mi experiencia personal, y como excusa para orientar las aportaciones incluidas en los apartados siguientes.

El laberinto del minotauro

Para muchos alumnos, enfrentarse con el estudio del metabolismo resulta la parte más odiada de su asignatura de bioquímica. Es común escuchar quejas sobre tener que aprender tantas reacciones o el gran número de rutas –que, por alguna razón, algunos llaman siempre “ciclos” aunque sean lineales. Es preciso encontrar formas de aplacar este enfrentamiento y canalizar el aprendizaje necesario.

Horror formulae

Otra dificultad a la que debemos enfrentarnos a menudo es una aversión creciente a manejar fórmulas estructurales de cualquier compuesto. Quién no ha escuchado la pregunta *¿Hay que aprenderse las fórmulas?* o se ha enfrentado a una hoja de examen en la que exclusivamente se ven descripciones textuales y, como mucho, alguna flecha de reacción acompañada únicamente de nombres. De nuevo, debemos encontrar la manera de facilitar, catalizar, convencer al estudiante de que observar la estructura es la mejor manera de captar el significado de la ruta metabólica y su relevancia para el proceso de la vida.

Inspiraciones

El metabolismo, ese espectro aterrador

Es esencial buscar las formas de suavizar este proceso de aprendizaje, hacerlo más fácil, espantar ese espanto. A la hora de enseñar metabolismo, podemos presentar lo básico y esencial con preferencia y antelación a lo más detallado, categorizar claramente la importancia de cada faceta o parte del contenido, y hacer uso de las herramientas que nos puedan facilitar ese proceso de conducir al estudiante, sin traumas, hasta el dominio de las transformaciones que experimentan las biomoléculas en una célula. Pensemos que el logro principal es comprender la “filosofía” del metabolismo: rutas, estrategias y mecanismos químicos, energía, regulación, integración, y no tanto memorizar las reacciones. Es preciso también repensar qué vamos a exigir en el examen pues, si no, aquellos planteamientos y buenas intenciones de abordar los contenidos de otro modo luego se van al traste por falta de coherencia entre la propuesta de enseñanza y la realidad de evaluación, que es con la que los alumnos se van a registrar³. Si los profesores nos autoconvencemos de estos planteamientos será más fácil que nuestros alumnos no rechacen este panorama oscuro y se dejen llevar de la mano a su través.

Primero lo global, más tarde el detalle

Una propuesta que planteo es presentar, como primer nivel en cualquier ruta metabólica, el balance de materia: anotar el nº de átomos de carbono (y nitrógeno, cuando proceda) de todos los metabolitos que conforman una ruta. De este modo se reduce la ansiedad por sobrecarga de información y se puede concentrar la atención en la funcionalidad de

³ A. Herráez (2013) Biochemical visual literacy with constructive alignment: outcomes, assessment, and activities. doi:10.1002/bmb.20678

la ruta (habría podido decir su propósito, pero otra idea que definiendo es separar los mecanismos de las interpretaciones; las reacciones químicas y las enzimas no tienen intencionalidad).

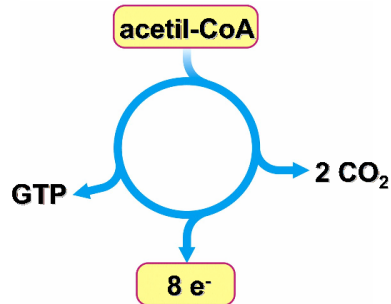


Figura 1: ¿Es difícil el ciclo de Krebs? ⁴

En las reacciones individuales, propondría contar átomos de carbono y de nitrógeno para comprender la esencia de la transformación que tiene lugar. Asimismo, cuando proceda, el recuento de fósforo permite seguir las reacciones clave de fosforilación y desfosforilación, a menudo con una implicación energética esencial en la funcionalidad de la reacción y la ruta de la que forma parte.

En un segundo nivel se puede resaltar el balance de energía: cuántas moléculas de ATP se consumen o generan, y también las de coenzimas redox NADH, FADH₂, NADPH. Hay que reforzar la idea de que las coenzimas reducidas son una forma de energía a considerar junto con las moléculas de alto potencial de transferencia de fosfato ejemplificadas por el ATP. Con esta aproximación es sencillo afianzar reiteradamente la conexión entre catabolismo, oxidación y obtención de energía por un lado, y anabolismo, reducción y consumo de la energía por el otro.

⁴ Imagen de J. L. Tymoczko, J. M. Berg, L. Stryer (2014) Bioquímica, curso básico. Reverté. p.329

su funcionalidad, en particular con referencia a los balances de materia y de energía ya analizados previamente.

Y ¿dónde aparece en este planteamiento las herramientas digitales que dan título a este capítulo? Pues en la posibilidad de presentar estos esquemas en un formato interactivo que vaya llevando al lector a una profundización progresiva a través de estos niveles sucesivos de detalle. No se muestra toda la información desde el comienzo, sino que una vez asimilado lo más fundamental y sencillo se puede acceder a lo más elaborado, en una estructura jerarquizada.

Reforzar las comparaciones y presentar con consistencia

Con respecto a la estructura de las biomoléculas, me parece esencial que las fórmulas se dibujen con una disposición comparable para todas aquellas que participan en una reacción, de modo que se pueda apreciar lo que está ocurriendo en ésta. Esta recomendación parece trivial, pero no siempre se observa así, incluso en libros de texto con reputación intachable (véase fig. 4). ¿Cuánto se está ayudando al estudiante a percibir la esencia de la reacción? ¿No es mejor algo como la fig. 5?

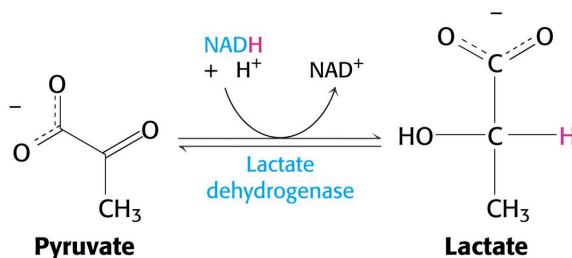


Figura 4: Imagen que ilustra la fermentación láctica⁵

⁵ Imagen de J. L. Tymoczko, J. M. Berg, L. Stryer (2014) Bioquímica, curso básico. Reverté. p.281 y de L. Stryer, J. M. Berg, J. L. Tymoczko (2013) Bioquímica con aplicaciones clínicas. Reverté. p.468

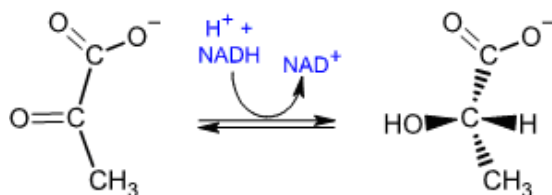


Figura 5: Propuesta alternativa a la anterior

En una reacción sencilla como la que se ha mostrado quizá no sea trascendental, pero en secuencias más complejas se dificulta sin necesidad la percepción de lo que está ocurriendo en la ruta.

Un esquema único para atraerlos a todos

A menudo se corre el riesgo de que el estudio de las rutas metabólicas se convierta en una sucesión de capítulos bastante independientes, hasta que al final del programa de la asignatura se introduce el típico tema de “integración del metabolismo”. Es fácil que el estudiante se vea abrumado por la diversidad de rutas y no capte fácilmente esa integración, las conexiones entre las vías, los elementos que aparecen repetidamente –ya sean metabolitos comunes, reacciones similares, mecanismos análogos. Por otra parte, habitualmente dedicamos mucho más tiempo y detalle a unas rutas que a otras, con la consecuencia de que los métodos de presentación pueden diferir.

Entiendo que una de las formas que pueden aliviar este problema es la uniformidad y el énfasis en una referencia común para todo el metabolismo.

¿cómo se relacionan? ¿cómo se relacionan?
¿cómo se relacionan? ¿cómo se relacionan?

Un anillo para gobernarlos a todos. Un anillo para encontrarlos.
Un anillo para atraerlos a todos y atarlos en las tinieblas.
— Tolkien, 1993.⁶

Cuando comencé a explicar temas de bioquímica metabólica me sentí tentado por las excelentes esquemas integradores disponibles, con la idea de proporcionar a mis alumnos una referencia central, incluso permitirles que la usasen en los exámenes, y trabajar conceptos de mayor nivel cognitivo alrededor de ese esquema. Entre estos candidatos cabe citar:

- El clásico mapa metabólico de pared de Boehringer: Biochemical Pathways (Dr. Gerhard Michal)⁷.
- El mapa diseñado por Donald Nicholson⁸.
- Y los “minimaps” que presentan cada ruta por separado, también de Nicholson, publicados por IUBMB⁹ y descritos en sendos artículos de BaMBEd¹⁰.
- KEGG PATHWAY¹¹, parte de Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.

Sin embargo, me encontré con que estos recursos pueden resultar demasiado complejos para los estudiantes de las asignaturas básicas de bioquímica. No queremos espantar a los alumnos, sino atraerlos hacia el estudio de las rutas. Por ello, parecía más adecuado encontrar algo más sencillo, un esquema central que resuma y conecte, sin incluir demasiados

⁶ Imagen en Commons, <http://xurl.es/unosolo> Autor: Ssolbergj. Licencia CC-by-sa.

⁷ Gerhard Michal, Biochemical Pathways. Originados en Boehringer, actualmente Roche. <http://xurl.es/BiochemPath>

⁸ Donald E. Nicholson (2001) IUBMB-Nicholson metabolic pathways charts, presentado en doi:10.1111/j.1539-3429.2001.tb00067.x Disponible en <http://iubmb-nicholson.org/chart.html> Respaldado por IUBMB y publicado por Sigma.

⁹ Donald E. Nicholson, Minimaps, <http://iubmb-nicholson.org/minimaps.html>

¹⁰ Donald E. Nicholson, Minimaps Series in Biochem. Mol. Biol. Educ.. Para un listado, véase <http://xurl.es/minimaps>

¹¹ KEGG PATHWAY Database, <http://genome.jp/kegg/pathway.html>

detalles, las vías metabólicas cuyo estudio se ha de abordar¹². En la siguiente sección, dedicada a los recursos, mostraré ejemplos de esta estrategia.

Otra herramienta prometedora con esta misma inspiración se ha desarrollado recientemente en Grecia¹³, articulada como un sistema muy interactivo para desplazarse por las conexiones entre metabolitos o rutas; posee además la ventaja de ofrecerse en inglés, griego y español.

Para un nivel más avanzado sería interesante poder presentar de forma interactiva mecanismos de reacciones catalizadas enzimáticamente. El desarrollo de tal material es factible, pero requiere un esfuerzo considerable. Como referencia, puede verse el excelente trabajo con reacciones orgánicas realizado en el proyecto ChemTube3D por Nick Greeves, de la Universidad de Liverpool¹⁴.

Recursos

En esta sección presentaré algunos ejemplos de materiales que, siguiendo las inspiraciones anteriores, pueden servir para complementar la docencia y ayudar al aprendizaje. En algunos casos, el lector podrá encontrar ya algo disponible para el tema que necesita enseñar. En otros, al menos, se podrá hallar inspiración para imaginar qué recurso sería conveniente, y bien construirlo o buscar alguien que lo haga. Lo esencial no es disponer de los medios técnicos o dominarlos, sino tener la idea de

¹² A. Herráez, Metabolismo integrado, disponible en: http://biomodel.uah.es/metab/inicio_integrado.htm

El planteamiento de diseño de esta sección se resume en: <http://biomodel.uah.es/metab/proposito.htm>

¹³ S. Kalogiannis et al. (2014) Integrated interactive chart as a tool for teaching metabolic pathways. doi:10.1002/bmb.20820 Entorno disponible en <http://www.metpath.teithe.gr/>

¹⁴ Nick Greeves, ChemTube3D, Organic Chemistry Animations, <http://ChemTube3D.com/Main%20Page.html>

qué se quiere hacer; esto se conoce como *diseño instructivo*, y es la competencia del profesor, no del artista o el informático.

La mayoría de los recursos que citaré están incluidos en la sección "metabolismo" de mi sede web Biomodel¹⁵, pues los he ido recopilando o construyendo para apoyar mis clases. No obstante, no pretendo que sea una lista exhaustiva ni son todos de mi autoría; sí me sirven para ilustrar las ideas que pretendo compartir con el lector de este libro.

Presentación consistente

Ya hemos discutido antes la dificultad añadida para la asimilación de las reacciones cuando las estructuras de los metabolitos se presentan en formatos dispares. Puede verse una aportación a este problema para las reacciones del ciclo de la urea en {M}urea.htm y en {M}bOxid.htm para la degradación de ácidos grasos, donde la estructura de todos los metabolitos participantes se ha dibujado de forma coincidente y se presenta en una misma posición. En estos ejemplos, la parte tecnológica no es gran cosa, pero la interactividad para mostrar uno u otro metabolito junto a la consistencia en su presentación aportan, creo, una vía para facilitar al alumno la asimilación.

Otro ejemplo donde se pretende aportar un análisis comparado de los, aparentemente, numerosos metabolitos que hay que *estudiar* puede observarse en lo que llamé "parentesco estructural", {M}parentesco.htm, donde se recopilan y categorizan moléculas que participan en la glucólisis, la fermentación, el ciclo de Krebs, la formación de cuerpos cetónicos, la síntesis y degradación de los ácidos grasos, entre otras. Con este tipo de

¹⁵ Para abreviar, en las direcciones que se proporcionan a continuación el símbolo {B} reemplaza a <http://biomodel.uah.es/> y el símbolo {M} significa <http://biomodel.uah.es/metab/>
Ejemplo: {M}urea.htm corresponde a la dirección <http://biomodel.uah.es/metab/urea.htm>

comparaciones y conexiones el estudiante puede quizá acercarse a la lógica de las reacciones metabólicas y, en especial, establecer conexiones, observando qué metabolitos son comunes y que su número no es tan alto como podría parecer en una aproximación individualista de las vías metabólicas.

Prueba y error

Los estudiantes siempre agradecen que les ofrezcamos ejercicios de ejemplo para practicar y apreciar si están bien preparados para el examen. Para una mayor autonomía en los ritmos de estudio a mí me gusta plantearlos como autoevaluaciones: preguntas cuya respuesta puede consultarse y preguntas de opción múltiple u otro formato cuya corrección está automatizada. Para los temas de metabolismo se me ocurrió aplicar un formato adicional: unos ejercicios donde se reconstruye sobre un esquema el orden e identidad de metabolitos y enzimas: {M}ejercicios.htm Los rótulos o las fórmulas se arrastran y se colocan sobre las zonas diana. Con una autoevaluación inmediata cada vez que se coloca uno de los elementos, creo que tenemos un recurso que ayuda eficazmente a fijar en la mente los detalles de las vías metabólicas.

Eppur si muove!

Si algo se mueve, hay que verlo moviéndose. Por supuesto, uno puede hacer la abstracción mental y, a partir de dos o tres dibujos, imaginar las etapas intermedias. Pero en este capítulo estamos hablando de facilitar y enriquecer el proceso de aprendizaje; puesto que disponemos de herramientas que lo hacen factible, hagamos uso de la animación. El mensaje entrará más eficazmente, más directo y con menos explicaciones. A continuación indico algunos ejemplos:

- Comienzo y elongación en la síntesis del glucógeno:
{M}Glg/glucogenina-reacc.htm
- Glucogenólisis: {M}GlgLis.htm
- Transformaciones en el ciclo de Krebs:
{M}Krebs/reacciones.htm
- Transporte del nitrógeno entre tejidos:
{M}nitrogeno.htm#transporte ("mostrar esquema animado")
- Mecanismo de acción de la ATP sintasa:
{M}mitoc/ATPsintasa.htm (al final de la página, bajo "Visión integrada")
- {M}mitoc/ATPsintasa_mol.htm (controles para "mostrar la rotación")

Un caso especial donde la animación puede aportar algo extra es el de reacciones que suceden de forma iterativa, repetida. Para estas, típicamente explicamos "una vuelta del ciclo" y luego indicamos que se repite sucesivamente. Sin embargo, tengo la impresión de que a veces los estudiantes no captan bien el sentido de esa repetición, esa conexión de identidad entre el producto final de una etapa y el inicial de la siguiente; por ejemplo, cuando les preguntamos el número de vueltas de beta-oxidación para un ácido graso de n carbonos. Una animación puede mostrar de modo más fiel y evidente lo que ocurre cuando se repite la serie de reacciones, requiriendo un menor grado de abstracción. Como ejemplo puedo citar:

- Acortamiento de la cadena por beta-oxidación de un ácido graso: {M}bOxid.htm (al final de la página)
- Crecimiento de la cadena a cargo del complejo sintasa de ácidos grasos: {M}lipidos/sintasa-AG.htm
- Degradación y crecimiento de la cadena del glucógeno:
{M}GlgLis.htm (animación realizada por Gabriel Pons)

Macromoléculas flexibles

Una cuestión particularmente relevante en la comprensión de la regulación de las vías metabólicas es el fenómeno de alostería en las enzimas. Los esquemas clásicos hacen uso de formas geométricas y colores para representar la enzima y los ligandos que pueden unirse a ella. El profesor José María Macarulla proponía acertadamente el uso de formas redondeadas para representar la variante inactiva de una proteína y formas con vértices para la activa, en una propuesta más de uniformización de los esquemas. Todo esto tiene su utilidad para presentar los conceptos y es una forma rápida para plantear cualquier explicación, pero está ligado a la costumbre del soporte impreso. Es conveniente transmitir además la percepción de que el efecto inmediato de la unión de un efector es el cambio conformacional en la enzima, que será el responsable de la modificación de su actividad. Y disponemos de los medios para mostrar cambios conformacionales sobre estructuras tridimensionales, al menos para aquellas enzimas o proteínas cuya estructura se ha podido determinar experimentalmente en las formas "abierta" y "cerrada". Con ello transmitiremos a los estudiantes la noción de movimiento dentro de una macromolécula con forma y volumen, y podremos incluso ilustrar los contactos atómicos entre ligando y receptor, o el concepto de ajuste inducido.

Se puede preparar una presentación alternando entre esos dos estados, sin más que haber alineado ambas estructuras en alguno de los servidores o en programas locales. Por ejemplo:

- Cambio conformacional asociado a la oxigenación de la hemoglobina, [{B}/model1j/prot/hb-oxidesoxi.htm](#)

Para un efecto más realista, existen también servicios que calculan varias conformaciones intermedias para conseguir una transición más suave:

- Cambio conformacional en la hexoquinasa asociado a la unión de glucosa, {M}hexoquinasa.htm
- Cambio conformacional en la citrato sintasa asociado a la unión de oxalacetato, {M}Krebs/citrato-sintasa.htm

Destaca con este propósito el servidor *Yale Morph Server*¹⁶ donde, no solo se puede encargar una de estas interpolaciones de conformaciones intermedias, sino que existe ya una base de datos con animaciones ya precalculadas y listas para su uso. También pueden realizarse con Chimera¹⁷ o con la versión comercial de PyMOL¹⁸. Puede consultarse algo de información sobre estos métodos en Proteopedia¹⁹.

Aprovecha la vena musical

Un recurso que a muchos nos puede parecer poco relevante, pero que demuestra su eficacia al menos con parte de los alumnos es acudir a música y canciones como estrategia mnemotécnica para fijar la información. Aporta además un toque lúdico que puede animar al estudiante. Aunque hay múltiples ejemplos, posemos destacar la serie²⁰ publicada por Kevin Ahern durante años en la revista BaMBEd; para el uso con nuestros estudiantes presenta la dificultad del idioma y de emplear canciones quizás no tan familiares.

¹⁶ W.G. Krebs, M. Gerstein (2000) The morph server: a standardized system for analyzing and visualizing macromolecular motions in a database framework. *Nucleic Acids Res.* 28:1665-1675. Disponible en The Yale Morph Server, <http://MolMovDB.org/molmovdb/morph/> Nota: últimamente parece haber problemas de mantenimiento de esta base de datos y de acceso al servidor; confío en que el servicio se reanude pronto.

¹⁷ Chimera Morph Conformations, <http://xurl.es/morphs>

¹⁸ Morph, From PyMOLWiki. <http://PyMOLwiki.org/index.php/Morph>

¹⁹ Morphing Methods, http://proteopedia.org/w/Morphs#Morphing_Methods

²⁰ Kevin Ahern, The Lighter Side Series in Biochem. Mol. Biol. Educ.. Para un listado, véase <http://xurl.es/Ahern> Letra y música en <http://DavinciPress.com/metabmelodies.html>

En 2013, un grupo de alumnos de la Universidad de Málaga preparó como proyecto de su asignatura una colección de programas de radio denominada *La Bicicleta de Krebs*²¹, en la que elaboraron, bajo su propia iniciativa y metodología, diversas canciones relacionadas con los temas de su asignatura. El resultado es extraordinario y merece la pena escucharlo completo. Puedo destacar al menos estas dos que me han servido perfectamente para un programa típico de bioquímica metabólica general:

- “Canción de la mitocondria”²²
- “Carrusel metabólico” 1ª y 2ª parte (sobre la fotosíntesis)²³

¿Quién no ha pensado alguna vez ¡qué aburrimiento de clase!? ¿No habrá algún modo de aprender esto de una forma más amena y divertida? Aunque a veces nos hagan creer que no, sí que la hay.

Equipo “bicicleta de Krebs” en la ref. 21, p. 47

Otra colección destacable es la serie de vídeos musicales elaborados y protagonizados por Glenn Wolkenfeld²⁴; la canción acompaña a una presentación con esquemas animados muy acertados, que incluye subtítulos que disminuyen la barrera del idioma. Entre ellos:

- “Mr. W's Electron Transport Chain”
- “Mr. W's Glycolysis Rap”
- “Mr. W's Krebs Cycle”

²¹ Alumnos de la Universidad de Málaga en 2013, <http://LaBicicletaDeKrebs.blogspot.com.es> y <http://www.encuentros.uma.es/#/vol/7/number/148>

²² Cancion de la mitocondria, <http://SoundCloud.com/gradientede protones/cancion-mitocondria>

²³ Carrusel metabólico 1 y 2, <http://SoundCloud.com/gradientede protones/carrusel-1>, <http://SoundCloud.com/gradientede protones/carrusel-2>

²⁴ Glenn Wolkenfeld (alias “Mr. W”): ScienceMusicVideos, <http://ScienceMusicVideos.com/music-videos/>

Volviendo a nuestro idioma, otro proyectos de grupos de estudiantes entusiastas, denominados "Rap Medicina"²⁵ y "Kontrol Krebs"²⁶ que incluyen también canciones pegadizas adecuadas para varios temas del metabolismo:

- *Rap* de glucólisis
- *Rap* del ciclo de Krebs. Atención: hay que corregir algunos detalles: el ATP no se produce en el ciclo, sino posteriormente en el transporte electrónico y fosforilación oxidativa; y, para los balances de ATP, debe usarse los valores actualizados de 2'5 + 2'5 + 1'5 moléculas.
- *Rap* del ciclo de la urea
- *Rap* del ciclo de Krebs

Epílogo

He pretendido en este capítulo compartir algunas inquietudes, inspiraciones y propuestas relacionadas con la tarea de enseñar metabolismo. Ojalá alguien les encuentre utilidad. Algún lector quizá esté pensando... *Pero ¿dónde está la receta para crear este tipo de recursos?* No me ha parecido procedente extenderme aquí en dar instrucciones para elaborar materiales; no puedo asumir cierta experiencia previa ni familiaridad con herramientas de *software* que, indudablemente, será muy dispar entre los lectores, ni la disposición para elaborar materiales propios. Lo importante es la idea, el diseño instructivo; la parte técnica viene después. Me he limitado a ofrecer algunos recursos ya disponibles y, si alguien tiene la inquietud de desarrollar los suyos propios, plasmar sus ideas docentes, estaré encantado de asesorar o colaborar para ello.

²⁵ Proyecto "Rap Medicina": *Rap* de glucólisis, y2u.be/MnyQdydqOto ; *Rap* del ciclo de Krebs, y2u.be/dY2sfuA1UPc ; *Rap* del ciclo de la urea, y2u.be/qBdT0FwDasQ

²⁶ Proyecto "Kontrol Krebs": *Rap* del ciclo de Krebs, y2u.be/AKQcXwp1dx8

Las moléculas del cáncer

Pilar Roca Salom, Jorge Sastre Serra²⁷

Introducción

El cáncer no se trata de una única enfermedad, sino que es un conjunto de más de 200 tipos de afecciones que pueden presentarse en distintas zonas del organismo y durante diferentes épocas de la vida.

El conjunto de estas afecciones se concibe como una enfermedad uniforme que, en líneas generales, puede considerarse sinónimo de crecimiento descontrolado de un grupo de células que no responden a los controles de proliferación celular y diferenciación que rigen a todos los tejidos del organismo. Así casi todos los tejidos del cuerpo pueden llegar a desarrollar un estado maligno, y en algunos casos hasta varios tipos distintos. Aunque cada cáncer tiene características únicas, los procesos básicos que los originan son muy similares a todos ellos.

Las células con una elevada tasa de proliferación pueden generar tumores benignos (p.e. pólipos), que pueden transformarse en malignos (p.e. cáncer de colon) si presentan una serie de características que las diferencian de una célula normal. Por ejemplo, los pólipos y cáncer de colon. Los tumores malignos invaden y destruyen el tejido normal adyacente; en cambio el tumor benigno crece por expansión y normalmente encapsulado y no invade los tejidos vecinos.

Los tumores benignos se mantienen localizados y no invaden a los otros tejidos del huésped. Las células de los tumores malignos invaden el sistema linfático o los vasos sanguíneos dirigiéndose hacia los nodos linfáticos y

²⁷ Profesores de la Universitat de les Illes Balears.

otros tejidos en el cuerpo. A este proceso se le denomina METÁSTASIS. Además, los malignos tienden a la anaplasia (o dediferenciación). Mientras que los benignos no, estos se mantienen bien definidos.

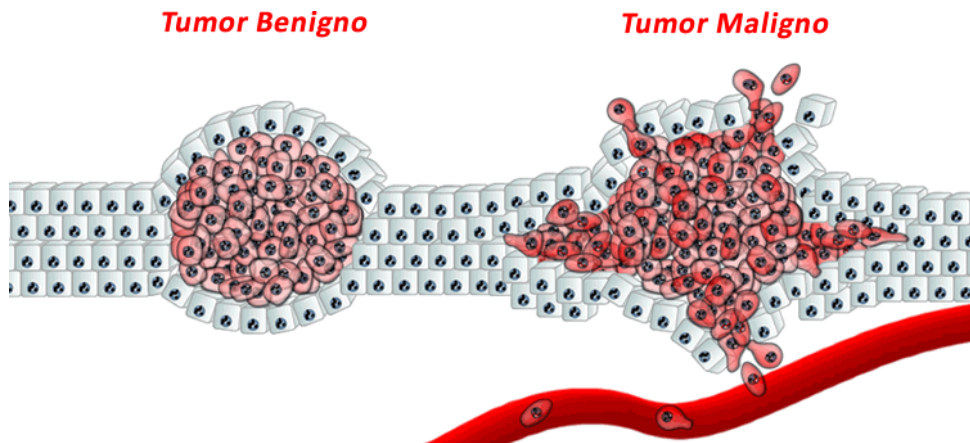


Figura 1. Representación de un tumor benigno y maligno.

Las células de los tumores malignos, aunque no siempre, crecen más rápidamente que las células benignas. Las neoplasias malignas continúan creciendo incluso en fases de ayuno en el huésped, estos tumores presionan e invaden los tejidos vecinos y frecuentemente interrumpen las funciones vitales. Estos tumores provocan metástasis en órganos vitales, e invaden los vasos sanguíneos, causando hemorragias. Los efectos más comunes en los pacientes son la caquexia (pérdida de peso), hemorragias e infección. Aproximadamente un 50% de los enfermos terminales de cáncer mueren por culpa de infecciones.

Estas diferencias entre los tumores malignos y los benignos, es decir la capacidad de invadir los tejidos, son en parte responsables del nombre de esta enfermedad. La palabra cáncer deriva de la forma que toman los tumores, ya que los primeros estudios histológicos de los tejidos afectados por esta enfermedad vieron que adquirían la forma de un cangrejo, ya

que no están encapsulados y son invasivos. Del griego KARKINOMA y en latín CANCER.

Los miles de millones de células que forman el cuerpo humano sano viven en un condominio complejo e interdependiente, en el que unas células regulan la proliferación de otras. Las células normales sólo se reproducen cuando reciben las instrucciones adecuadas que les envían otras células vecinas. Tal colaboración permanente asegura que cada tejido mantenga el tamaño y la arquitectura adecuada a las necesidades del cuerpo. Las células cancerosas vulneran ese esquema: ignoran los controles normales de proliferación y siguen sus propias instrucciones internas de reproducción, es por esto que se ha venido diciendo que la célula tumoral es una célula al margen de la ley. Pero una célula cancerosa tiene unas propiedades incluso más perniciosas: son capaces de emigrar del sitio donde se producen, invadir otros tejidos y formar masas en lugares distantes del cuerpo. Con el tiempo, los tumores formados por esas células malignas se vuelven cada vez más agresivos y se tornan letales en cuando empiezan a lesionar tejidos y órganos vitales.

El cáncer o el tumor, generalmente, se desarrolla como consecuencia de un cambio en la información del material genético, el ADN. Esta alteración puede deberse a diferentes causas como son: la adición, alteración o pérdida de información. Por ejemplo, los virus introducen nueva información en el ADN, los carcinógenos químicos o las radiaciones pueden alterar o provocar la pérdida de material genético.

La transformación de una célula normal en cancerosa no es debida a una única mutación, sino que es un proceso multifactorial que tiene lugar como resultado de un conjunto de factores que se desarrollan en el tiempo y en el espacio. Así, la aparición de una lesión cancerosa depende de una larga y compleja sucesión de cambios tanto en el entorno como en la propia célula. Cada una de las etapas permite a la célula

precancerosa adquirir alguno de los rasgos que juntos provocan el crecimiento maligno.

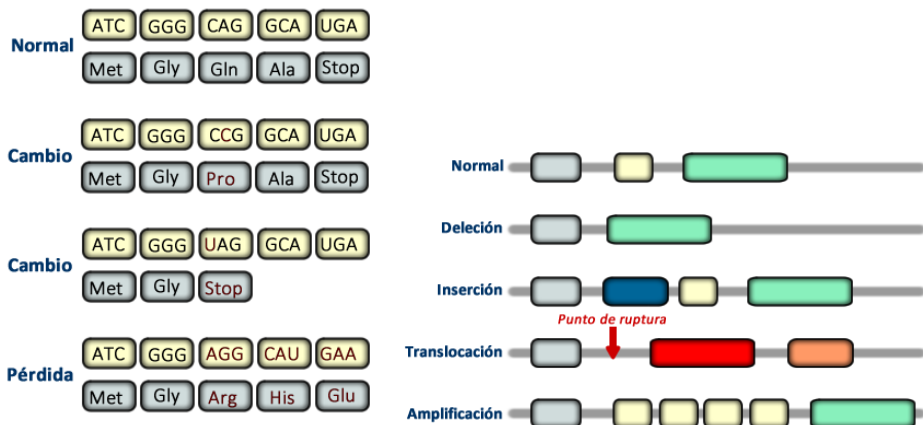


Figura 2. Izquierda: Ejemplos de pequeñas mutaciones en el ADN y sus efectos en las proteínas codificadas. Derecha: Ejemplos de grandes mutaciones del ADN.

Las células de un tumor descienden de una célula ancestral común, que en algún momento, generalmente décadas antes de que el tumor se manifieste, se inició en un programa de reproducción indebido en el que la transformación de la célula normal en cancerosa se dio como resultado de la coordinación de una serie de hechos que tienen lugar en el tiempo y en el espacio. La transformación maligna de una célula acontece, después, por acumulación de mutaciones en genes específicos. Estos genes son claves para entender las raíces del cáncer, y además ayudarnos a conocer la biología molecular de una célula normal, los principios que regulan el crecimiento, diferenciación y la muerte celular programada (apoptosis).

Un ejemplo que puede ayudarnos a comprender este complejo proceso es el cáncer de colon. Así, en el cáncer de colon, en cada una de las etapas se produce una alteración. Se ha podido observar una fuerte asociación estadística entre cada una de las fases del desarrollo del

cáncer y la aparición de mutaciones, que llevan a la sobre-expresión o activación de proteínas (oncogenes) y la pérdida de otras o su función (supresores tumorales).

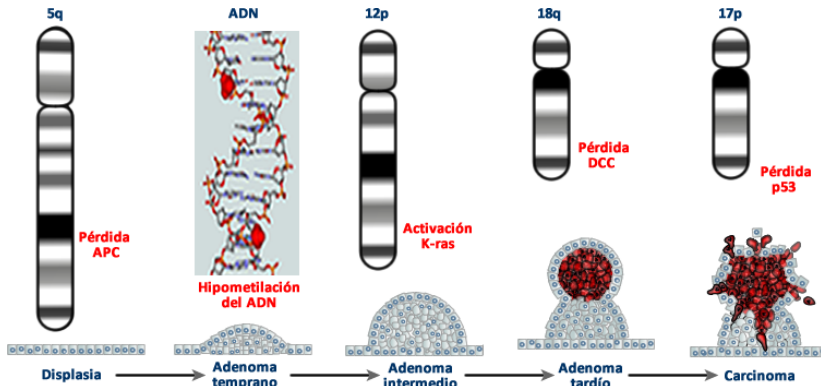


Figura 3. Evolución por acumulación de mutaciones desde una displasia a un carcinoma de colon.

El proceso comienza con una etapa de iniciación, en la que una célula normal sufre una mutación genética. Después de esta fase inicial sigue un período de hiperplasia, en donde la célula alterada y su progenie conservan su apariencia normal, pero se reproducen en exceso. Al cabo de los años, una de estas células sufre otra mutación que le mina, todavía más, el control del crecimiento celular, reproduciéndose aún más. El proceso continúa evolucionando de tal manera que además de una proliferación de manera desmesurada, la progenie de esta célula presenta un aspecto anormal en su morfología; se dice entonces que el tejido presenta displasia. De nuevo, y al cabo del tiempo estas células pueden desarrollar anomalías crecientes en su desarrollo y aspecto, y es entonces cuando empezamos a hablar de cáncer. Si el tumor no ha traspasado aún ninguna barrera para invadir otro tejido, se habla de un cáncer in situ o cáncer localizado. El tumor puede permanecer así indefinidamente, sin embargo, algunas células pueden sufrir nuevas mutaciones y el tumor localizado puede ir adquiriendo todavía más rasgos malignos que le

facilitan la capacidad invasiva del tejido circundante y la entrada de las células en el torrente sanguíneo o en la linfa, calificamos entonces la masa tumoral como maligna. De manera que, las células invasoras pueden iniciar nuevos tumores en otras partes del cuerpo (metástasis), que pueden ser letales si afectan a un órgano vital y nos encontramos en ante un cáncer invasivo. En cada una de estas etapas la célula experimenta modificaciones de sus características y entorno.

Las proteínas del cáncer

En el estudio del proceso carcinogénico es importante conocer las proteínas claves que intervienen en su desarrollo, así como las consecuencias de las mutaciones de estas proteínas para favorecer el desarrollo de esta patología. En el desarrollo del cáncer son importantes las proteínas que controla el ciclo celular y el proceso de apoptosis.

La utilización de una herramienta como Jmol nos puede ayudar a entender mejor las consecuencias de estas mutaciones, y adentrarnos mejor en este complejo proceso.

El ciclo celular

El número de células de un determinado tejido se encuentra regulado por el equilibrio que se establece entre la proliferación y la apoptosis – muerte programada de la célula–. Ambos factores se encuentran regulados por factores activadores e inhibidores del crecimiento. Aunque el conocimiento acerca del control de crecimiento es escaso, parece que hay factores estimuladores e inhibidores que están normalmente en equilibrio hasta que un estímulo del crecimiento es requerido, o para una reparación tisular o porque un trabajo extra es necesario desde un órgano determinado. Estos crecimientos pueden darse en respuesta a estímulos fisiológicos, como por en la reparación de lesiones tisulares. Estos sucesos

se encuentran sujetos al control normal del crecimiento. Cuando el estímulo es retirado la situación retorna al *status quo*.

Todas las células somáticas incrementan su número por una vía similar, que conlleva el crecimiento de todos los componentes de la célula, conduciendo eventualmente a la división celular. Todas estas células siguen un ciclo de vida en el que hay distintas fases, que fundamentalmente son cuatro: G₁, S, G₂, y M

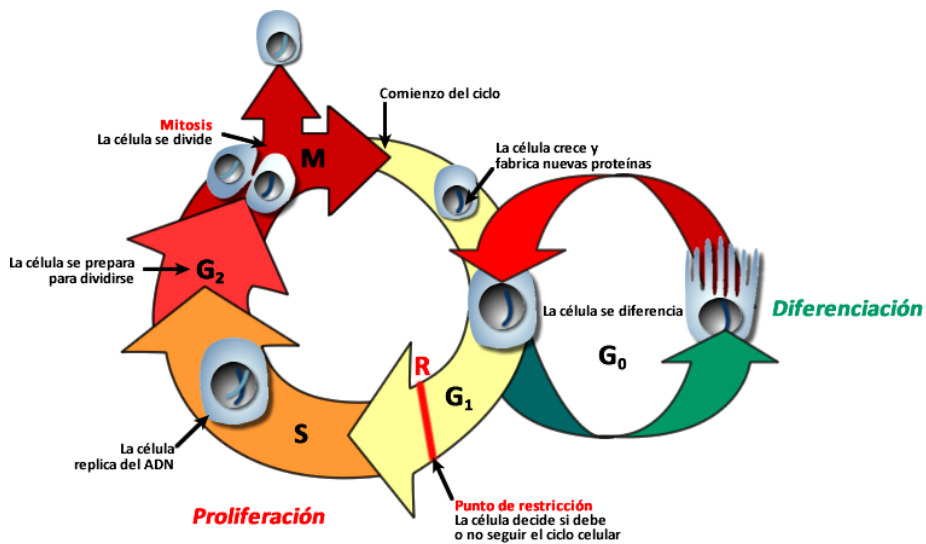


Figura 4. Ciclo celular y ciclo de diferenciación/desdiferenciación.

Tras la fase M (de Mitosis, división celular) y la consecuente citocinesis (división citoplasmática), las células hijas vuelven a iniciar un nuevo ciclo. El inicio de tal ciclo se da con la fase G₁, en la que las actividades biosintéticas, que se habían reducido durante la mitosis, adquieren de nuevo la velocidad adecuada para duplicar el genoma y acumular otros ingredientes para aportar a las células hijas los recursos necesarios. Dentro de esta fase vemos que existe una salida del ciclo que permite la entrada en la fase de latencia: la fase G₀, en la cual la célula no se divide y pueden producirse los procesos de diferenciación. En caso de que

continúe el ciclo, se alcanza un punto de restricción o de no retorno, conocido como punto R, una vez superado debe continuarse el ciclo celular de forma irremediable. Tras la fase G1 encontramos la fase S (de Síntesis) en la cual la célula se encarga de replicar su ADN de forma correcta. Una vez replicado todo el ADN, la célula entra en fase G2, de preparación para la mitosis, y en la que se comprueba que la replicación del ADN ha sido correcta. Por último, se da la fase M (de Mitosis), donde se construye el huso mitótico y se produce la separación de las dos copias de ADN (empaquetado en forma de cromosomas), dándose también la citocinesis (o división del citoplasma). Una vez terminada la división, la célula puede comenzar un nuevo ciclo, entrando en fase G₁ de nuevo, en la que puede llevar a cabo toda su actividad biosintética para su normal funcionamiento.

Proteína retinoblastoma. RB

Una proteína que posee un papel clave en el control de la proliferación/diferenciación es la proteína del retinoblastoma (RB), que actúa como un conmutador. La proteína RB es capaz de unir proteínas que actúan como factores de transcripción, evitando de esta manera su actividad en algunos casos, o aumentándola en otros. La proteína RB presenta varios puntos de fosforilación. El control que ejerce la proteína RB sobre la proliferación/diferenciación es dependiente de su grado de fosforilación, de manera que la forma hipofosforilada detiene el ciclo celular y facilita la diferenciación, mientras que la forma hiperfosforilada activa la proliferación.

Respecto a los factores que intervienen en la diferenciación (como el NF-IL6), la unión a la proteína RB provoca un aumento de su acción; mientras que, en el caso de los factores que intervienen en la proliferación (como el E2F), la unión a la proteína RB impide su acción.

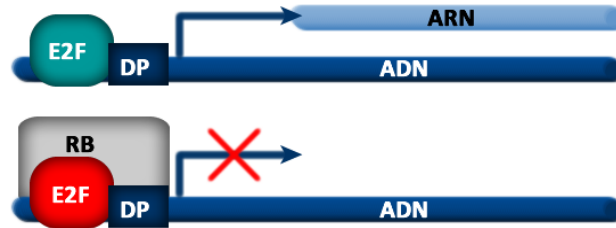


Figura 5

La pérdida de la función de la proteína RB contribuye al desarrollo de la mayoría de neoplasias. La proteína Rb regula el ciclo celular, la apoptosis y la diferenciación. La RB está compuesta de tres dominios estructurales:

- **Dominio N-terminal** de aproximadamente 370 aminoácidos (**RbN**)
- **Dominio central**, de 400 aminoácidos (**RbAB**)
- **Dominio C-terminal** de aproximadamente 150 aminoácidos (**RbC**)



Figura 6

El dominio N-terminal RbN está implicado en las interacciones proteína-proteína. El dominio C-terminal RbC tiene una estructura desordenada, y es el dominio necesario para que la proteína RB detenga el ciclo celular, ya que une E2F-DP. El dominio Central RbAB se conoce con el nombre de bolsillo, que está formado por los dominios A y B, que se caracterizan por presentar dos estructuras del motivo ciclina.

La proteína Rb puede fosforilarse en diferentes residuos S249, T252, T356, T373, S608, S619, S780, S788, S795, S807, S811, T821, T826. Se sabe que la fosforilación en T373, S608/S612 y T821/T826 conduce interacciones

moleculares, cambiando la conformación de la proteína e impidiendo la unión E2F.

Visitar: <http://gmot.uib.es/moleculas/pRB/pRB.html>

Las mutaciones o pérdidas de la proteína RB son de gran importancia para caracterizar las neoplasias. Además, se han encontrado muchos genes que regulan la actividad de la proteína Rb y que están implicados en la carcinogénesis, incluidas las D ciclinas y los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas. La falta de la proteína Rb provoca que los factores de transcripción no estén secuestrados por este y mantienen su función.

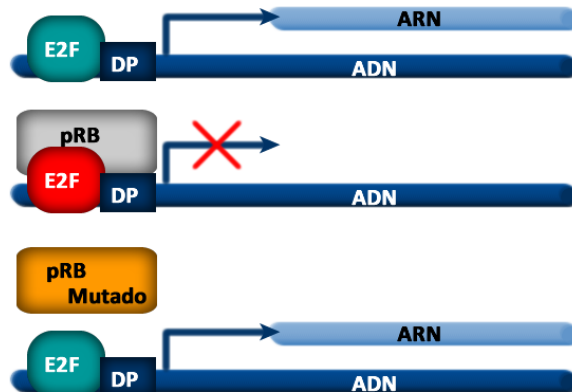


Figura 7

Proteínas quinasas dependientes de ciclinas

La proteína RB se fosforila por la acción de diferentes proteínas quinasas, que a su vez son reguladas por un proteínas conocidas genéricamente como ciclinas (A, B, D, E...). Así, tales proteínas quinasas, reciben el nombre de proteínas quinasas dependientes de ciclinas (cdk). Las diferentes cdk actúan en las distintas fases del ciclo celular, formando heterodímeros con las ciclinas. No obstante, la unión de las ciclinas no se

genes de proliferación, con lo que esto nos lleva a entrar en fase S. A continuación, aparecen las dos fases siguientes, es decir, G_2 y M, en las que vemos que también existe una regulación por cdk (1 y 2), que a su vez están moduladas por ciclinas (A y B), cuya unión aparece inhibida por otra proteína, la p27. Así pues, vemos que existe todo un complejo sistema de regulación en el que aparecen diversas proteínas formando cascadas de traducción de señales, lo que permite un control fino del ciclo celular.

Las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (cdk) en la forma activa, fosforilan residuos de Ser o Thr de sus proteínas diana. Cuando están inactivas, el centro activo del enzima (que une ATP) está escondido detrás de un lazo, designado como lazo T, y el Glu51 que es esencial para la catálisis se encuentra fuera del centro activo. Las cdk son activadas por otras proteínas, ciclinas (se muestran en naranja en la siguiente imagen). Las ciclinas al unirse a las cdk retiran el lazo del centro activo, dejando que las proteínas diana pueda alcanzar el centro activo, y el Glu51 se sitúa dentro del centro activo. Las cdk para estar completamente activadas deben ser fosforiladas por cdk quinasas. La fosforilación del residuo Thr160 provoca la aparición de una carga negativa en el lazo T, esta carga negativa se estabiliza interaccionando con tres residuos Arg, lo que determina que el lazo T quede fijado.

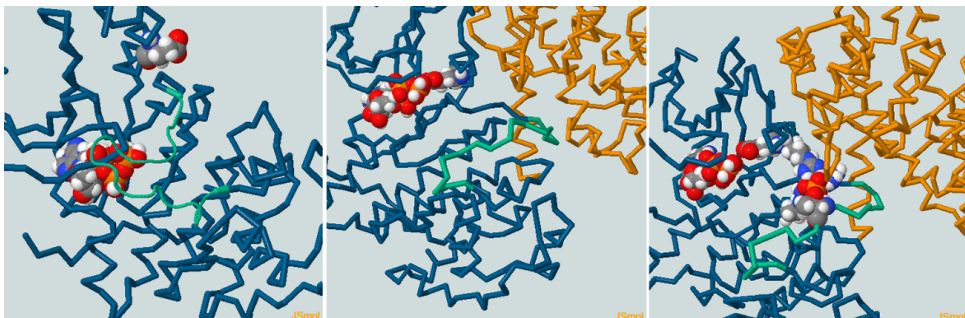


Figura 9

Por último, la actividad de las cdk's está además regulada por la acción de proteínas inhibitorias. Estas proteínas se unen directamente al centro activo de las cdk bloqueando su actividad quinasa ya que impiden la unión del ATP al centro activo.

Visitar: <http://gmot.uib.es/moleculas/cdk/cdk.htm>

Ante una señal de división que suponga una promoción de la mitosis (mitogénica) se produce un incremento en los niveles de ciclinas; a consecuencia de este aumento, la unión de ciclinas a cdk's se encontrará más favorecida (fase G_1). De esta manera, se promueve la fosforilación de la proteína RB, la forma hiperfosforilada de la pRB posee una baja afinidad por diversos factores de transcripción, con lo cual quedan libres; así pues, estos factores libres pueden realizar su función promoviendo la transcripción de determinados genes implicados en la proliferación celular (como por ejemplo E2F). En resumen, tenemos como efecto final una mayor proliferación gracias a una señal inicial mitogénica que ha transferido la información a través de una cascada de ciclinas, cdk's y fosforilación de la proteína RB. Si, por el contrario, la señal inicial es antimitogénica, se produce un aumento en los inhibidores de las cdk's, con lo que la proteína RB no se fosforila y los factores de transcripción no se liberan, así que se inhibe la división celular.

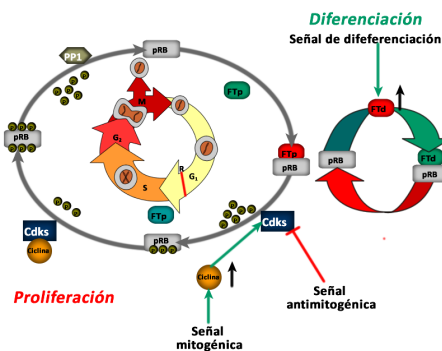
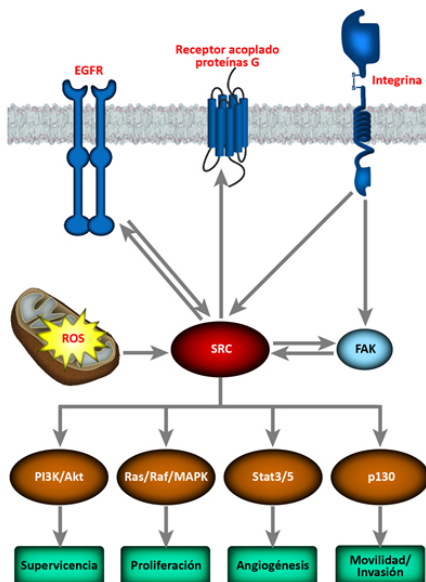


Figura 10

Scr

La proteína Scr es una proteína tirosina quinasa, y su nombre viene del producto del gen *scr* del Sarcoma de Rous. Se ha podido observar una sobreproducción de esta proteína el cáncer de colon y piel.

La Scr se encuentra localizada en la cara interna de la membrana celular. Hay muchas proteínas que pueden ser diana de esta tirosina quinasa, ya que se conoce que regula procesos:



- Pérdida de la dependencia de anclaje
- Control del crecimiento
- Cambios en el transporte de metabolitos
- Organización del citoesqueleto
- Apoptosis
- Angiogénesis
- Metástasis

Figura 11

La estructura de la proteína Scr presenta varios dominios, un dominio N-terminal o región única (**SH4**), un dominio **SH3**, un dominio **SH2** y un dominio catalítico tirosina quinasa (**SH1**), donde se encuentra el residuo **Tyr416**. Además, presenta un **linker** (enlazante) y un **domino C-terminal cola**, donde juega un papel clave en su regulación, el residuo **Tyr527**.

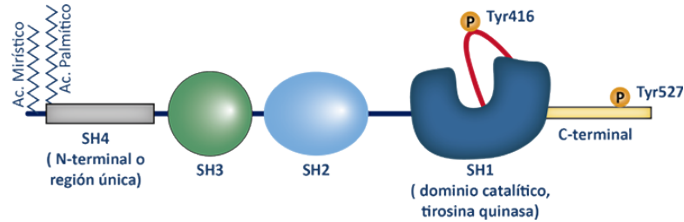


Figura 12

En las formas inactivas, este dominio catalítico está bloqueado por un bucle de activación. La proteína Src permanece inactiva por la interacción del dominio SH2 con el residuo Tyr527 fosforilado del dominio C-terminal.

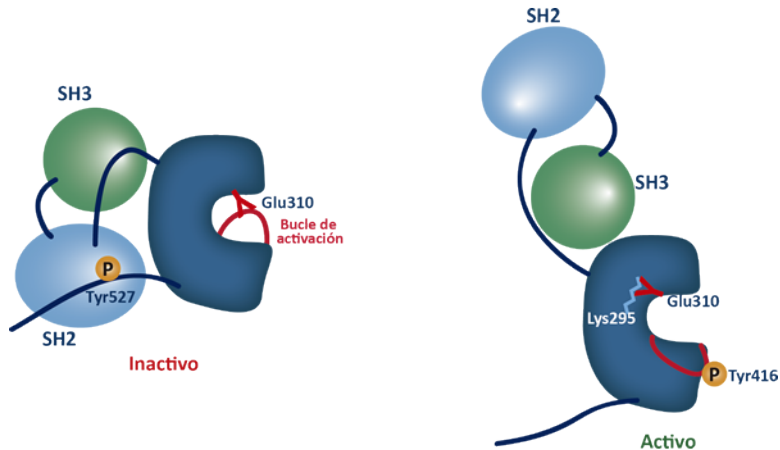


Figura 13

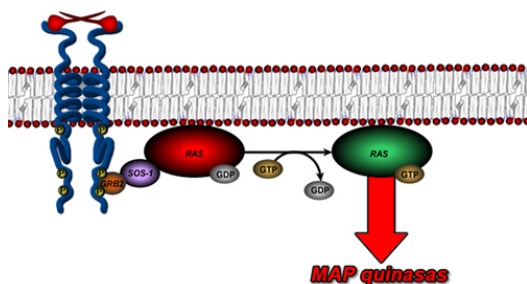
La acción de fosfatasas pueden eliminar el grupo fosfato del residuo Tyr527 lo que desestabiliza la estructura y da lugar a la apertura de los dominios SH2 y SH3, y el dominio catalítico que autofosforila el residuo Tyr416, activándose de esta manera la proteína Src, dejando el centro activo accesible a las proteínas diana.

Visitar: <http://gmot.uib.es/moleculas/src/src.html>

Ras y NF-1

Ras es una proteína G (compuesta por 3 subunidades: alfa, beta y gamma), que intervienen en la cascada de activación de las MAP quinasas. Las proteínas Ras se encuentran involucradas en el desarrollo de un número significativo de cánceres humanos de orígenes diversos, como leucemias mieloides y linfoides, carcinoma pulmonar, de colon y pancreáticos.

Figura 14



Ras es capaz de unir nucleótidos de guanina, especialmente GDP y GTP, propiedad bioquímica fundamental que le permite

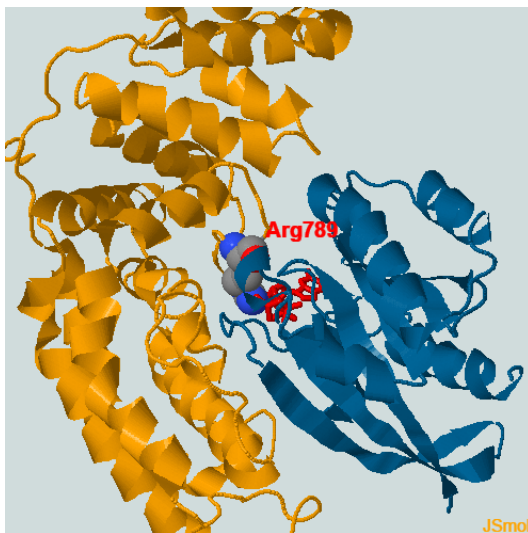
actuar como un interruptor, alternando dos estados, según tengan GDP unido o GTP. Dos regiones, *switch1* y *switch2*, cambian de conformación. Este cambio de conformación permite a otras proteínas reconocer la forma activa o inactiva. Así cuando Ras está unido a GTP activa la vía de las MAP quinasas.

La forma inactiva de Ras (unida a GDP), cuando llega una señal estimuladora, libera su GDP y adquiere GTP; con este cambio, entra en un estado activo, en el que emite una señal al siguiente componente de la cadena de señales. Tras esto, la proteína Ras se inactiva por la acción de GTPasas que rompen un grupo fosfato del GTP unido, formando así GDP, con lo que vuelve a entrar en un estado inactivo.

La activación de los diferentes oncogenes Ras es por mutación puntual, estas mutaciones puntuales se producen en tres residuos críticos, que son la Gly12, la Ala59 y la Gln61. Estos cambios afectan a un aspecto muy importante en la función de las proteínas Ras, porque las formas

oncogénicas de Ras pueden unir GTP y asumir así un estado activo de emisión de señal, pero son incapaces de cerrar esta transmisión mediante la ruptura por hidrólisis del GTP para formar GDP. En este proceso intervienen las proteínas GAPs (proteínas con actividad GTPasa), que incrementan la hidrólisis de GTP en las proteínas Ras normales, pero no en las proteínas mutadas. Una proteína Ras mutada queda en estado activo de forma indefinida.

Figura 15



El residuo Arg789 estabiliza la carga del fosfato gamma del GTP, lo que estabiliza el estado de transición, facilitando la acción de las GTPasas. La mutación de Ras en Gln61, forma un enlace por puente de hidrógeno con la Arg789, o la mutación Gly12, que tiene una interacción de van der Waals, desplaza el dedo de Arg y

conduce a la formación de tumores.

Versiones defectivas del gen NF-1 (17 q11) están relacionadas con un tipo de cáncer conocido como neurofibromatosis. El producto proteico del NF-1 es la neurofibromina, que es una proteína citoplasmática que interactúa directamente con las proteínas de los protooncogenes ras. La neurofibromina tiene una fuerte homología con las proteínas que activan la GTPasa (GAPs), las GAPs son responsables de mantener la ras inactiva, manteniéndola unida a GDP.

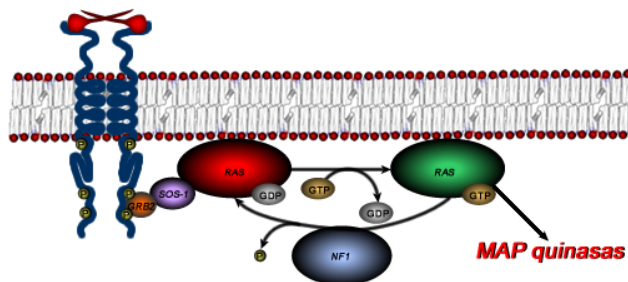


Figura 16

Visitar: <http://gmot.uib.es/moleculas/ras/ras.html>

Apoptosis

La apoptosis es el proceso por el que se produce la muerte programada de una célula, es una muerte fisiológica, en la que se procede de manera ordenada y controlada y que parece seguir un programa definido. El término apoptosis viene del griego y significa caída.

La apoptosis es una forma de muerte celular cuyo objetivo es el de eliminar las células del huésped que ya no son necesarias a través de la activación de una serie coordinada y programada de acontecimientos internos que se inicia por un grupo de productos génicos cuya función específica es esta.

Hay diferentes señales o estímulos que activan la apoptosis, que van desde la falta de hormonas o factores tróficos hasta una interacción positiva ligando-receptor, o agentes lesivos específicos. La apoptosis es el punto final de una cascada (dependiente de energía) de acontecimientos moleculares iniciada por determinados estímulos y constituida por cuatro componentes que se solapan:

1. Vías de señalización.
2. Control e integración.
3. Fase de ejecución común.
4. Eliminación de las células muertas.

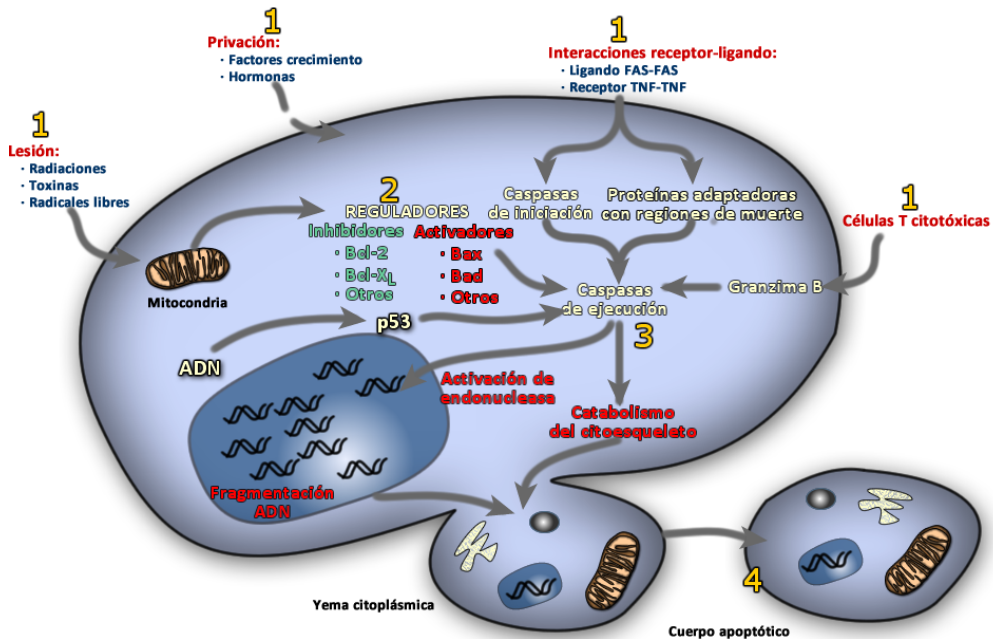


Figura 17

Caspasas

Las caspasas son enzimas que intervienen en el proceso de apoptosis. El término caspasa hace referencia a las propiedades catalíticas de esta familia de enzimas; la c refleja un mecanismo de proteinasa de cisteína, y el término aspasa se refiere a su capacidad exclusiva para fragmentar residuos de ácido aspártico. Las caspasas utilizan el azufre de la cisteína para llevar a cabo la reacción de ruptura.

Las caspasas median en el proceso de apoptosis e inflamación. La familia de las caspasas tiene más de diez miembros. Las caspasas que intervienen en el proceso de apoptosis se puede dividir en función de su función en dos grupos básicos: iniciadoras y ejecutoras. Las caspasas son zimógenos y deben sufrir una fragmentación proteolítica para su activación y poder iniciar la apoptosis. Esta hidrólisis puede llevarse a cabo por otras caspasas o de manera autolítica. Una vez estimulada la caspasa

iniciadora, se pone en marcha el programa de muerte enzimática a través de una activación rápida y secuencial.

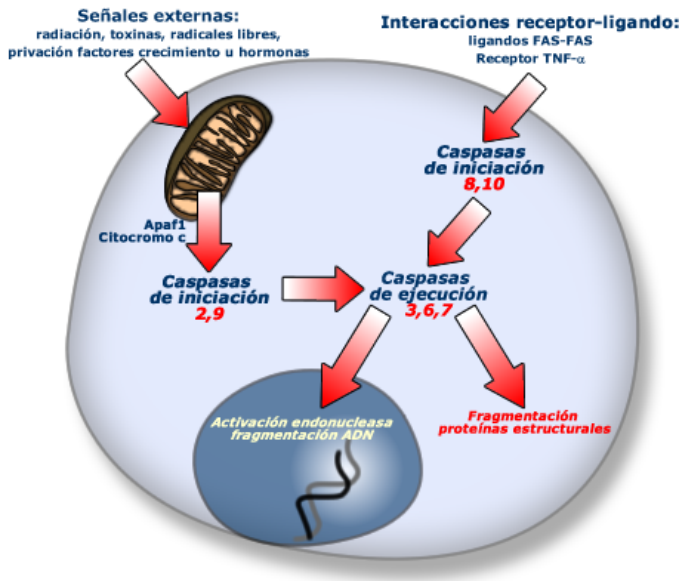


Figura 18

Las caspasas son reguladas a nivel postraducciona, y se sintetizan de manera inactiva (zimógenos) pro-caspasa, son activadas por diferentes mecanismos:

- Por otra caspasa como es el caso de las caspasas de ejecución.
- Activación por proximidad, como es el caso de la caspasa-8 que es activada por la vía de los receptores de la muerte Fas. Esta vía favorece que las moléculas pro-caspasa-8 se agreguen y al aumentar la concentración de estos zimógenos pueden provocarse rupturas proteolíticas mutuas, activándose.
- Asociándose a subunidades reguladoras. Por ejemplo, la caspasa-9, donde la ruptura proteolítica tiene un efecto mínimo en su activación. Estas caspasas se activan por la asociación con Apaf-1 y citocromo c formando el apoptosoma.



Figura 19

Visitar: <http://gmot.uib.es/moleculas/caspasas/caspasas.html>

Familia de proteínas Bcl

La familia Bcl está formada por más de 25 proteínas que intervienen en la regulación de la permeabilidad mitocondrial, interviniendo de esta manera en la apoptosis de forma intrínseca. Su nombre deriva de la primera proteína descrita, el protooncogén Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), segundo miembro de un grupo de proteínas inicialmente descrito en estudios de la translocación recíproca entre los cromosomas 14 y 18 observada en linfomas foliculares.

Esta familia de proteínas comprende tres subfamilias según la estructura y su actividad pro-apoptótica o anti-apoptótica. Estas subfamilias vienen definidas en parte por la homología con cuatro regiones denominadas dominios de homología Bcl-2 (BH). Así Bcl-2 presenta los dominios BH1 (aa 136-155), BH2 (aa 187-202), BH3 (aa 97-106) y BH4 (aa 10-30).

- Subfamilia Bcl-2 (anti-apoptótica): Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, MCL-1, BCL2A1, BCL-B. En esta familia mientras Bcl-2, Bcl-XL y Bcl-w contienen los cuatro dominios, los otros miembros de esta familia antiapoptótica tienen al menos BH1 y BH2.
- Subfamilia Bax (pro-apoptótica): Bax, Bak, Bok. Esta familia contiene los dominios BH1, BH2 y BH3
- Subfamilia BH3 (pro-apoptótica): Bad, Bid, Bik, Blk, BimL, PUMA, NOXA, BMF, HRK. Esta familia tan solo posee el dominio BH3.



Figura 20

Las familias anti-apoptóticas y pro-apoptóticas pueden formar heterodímeros: los dominios BH1, BH2 y BH3 forman un bolsillo hidrofóbico a la que puede unirse una hélice alfa (con características anfipáticas) de BH3, lo que permite la dimerización entre las diferentes proteínas.

La dimerización no se requiere para la función anti-apoptótica, pero es esencial para la actividad pro-apoptótica en la subfamilia BH3.

Bcl-2 y Bcl-XL unen Apaf-1. Esta unión es clave ya que de esta manera no puede activarse la caspasa-9. El dominio BH4 de Bcl-2 y Bcl-XL pueden unir el dominio C-terminal de Apaf-1, inhibiendo de esta manera el mecanismo de activación de la caspasa-9. Los miembros de la familia Bcl-2 regulan la liberación de citocromo c.

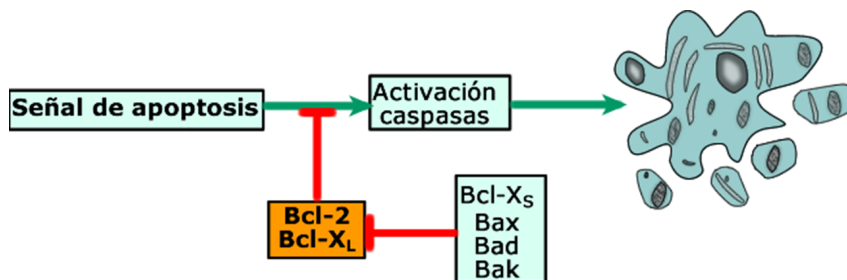


Figura 21

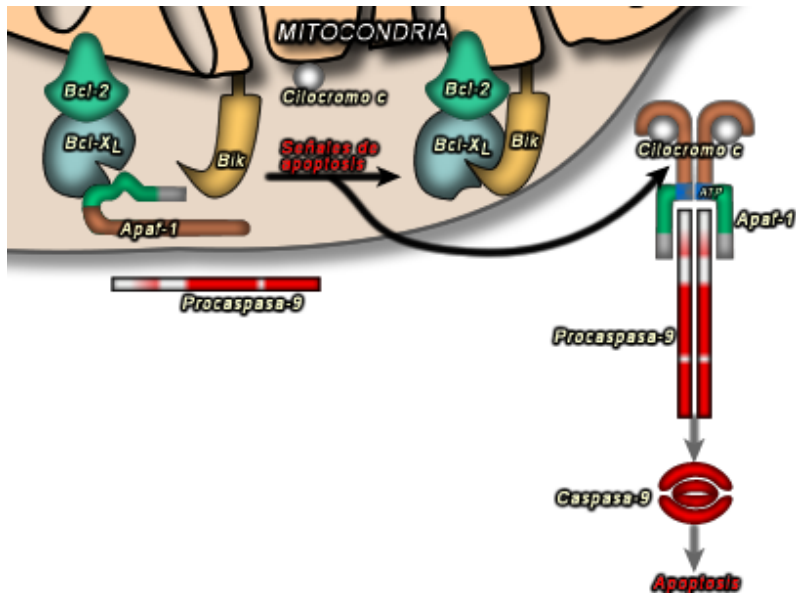


Figura 22

Visitar: <http://gmot.uib.es/moleculas/caspasas/caspasas.html>

p53

La proteína p53 es un supresor tumoral que tiene un papel clave en los procesos de regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis, cuya acción viene mediada por diferentes mecanismos.

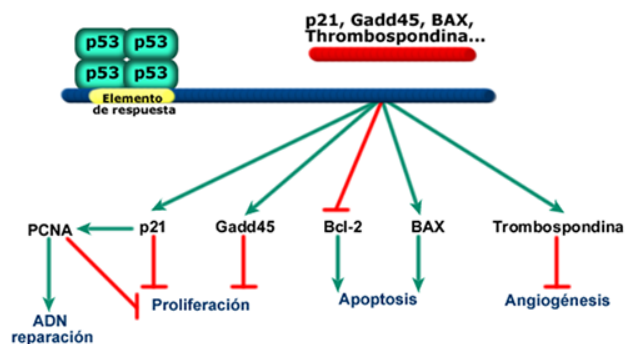


Figura 23

Así, cuando se produce una lesión en el ADN, se provoca la expresión de la proteína p53, ésta se une al ADN, activando la producción de la proteína p21. La proteína p21 es un inhibidor de las proteínas quinasas dependientes de ciclinas, y actúa sobre todas ellas en las diferentes fases del ciclo celular. Al inhibir las proteínas p21, cdk4 y cdk6, se provoca que aumenten los niveles de RB hipofosforilada a costa de los niveles de la forma hiperfosforilada, con lo que se unirá más fácilmente a determinados factores de transcripción, como el E2F, inhibiendo su acción. De esta manera, se impide la proliferación, y la célula entra en la fase de latencia, para así dar tiempo a que repare los daños en el ADN y no dividirse mientras aún permanezca dañado, ya que en caso contrario se estarían transmitiendo errores a las células hijas. Con este mismo fin, la p21 produce también una acción inhibitoria sobre el PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular), que, al unirse a las ADN-polimerasas, promueve su acción biosintética, de forma que, con la acción inhibitoria de la p21, obtenemos como resultado una inhibición en la síntesis de ADN.

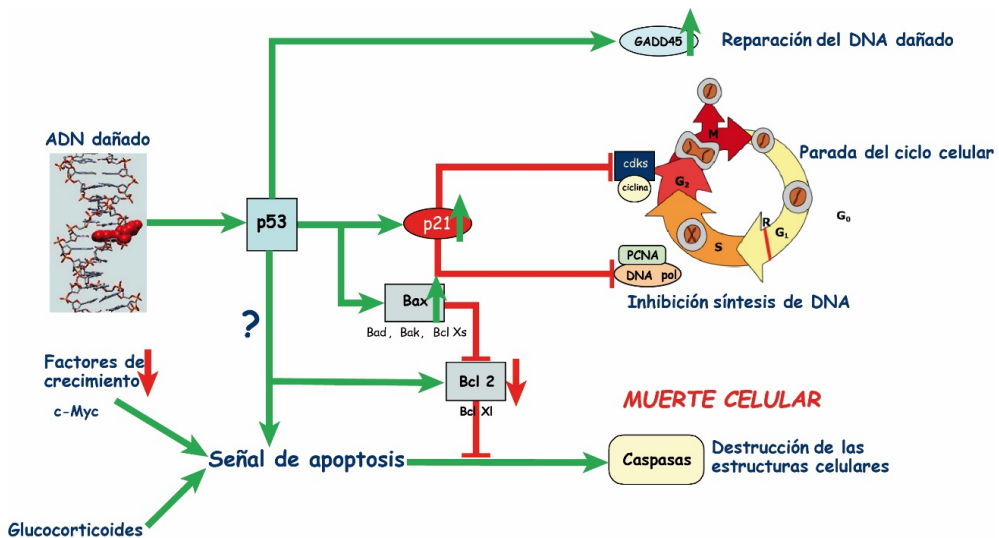
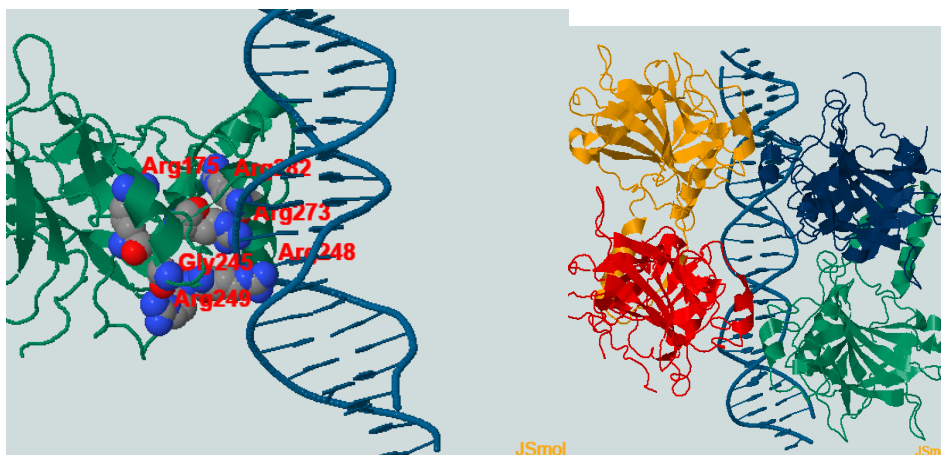


Figura 24

El p53 se une al DNA para iniciar la expresión de genes, en la figura se representa un monómero de p53 unido al DNA, en la se representan los seis residuos, mutados con más frecuencia en los tumores humanos Arg175, Gly245, Arg248, Arg249, Arg273 y Arg282.



Figuras 25 y 26

La proteína p53, que es una proteína nuclear, normalmente se encuentra en forma de tetrámero o tal vez incluso en una forma de agregación aún mayor. Basta únicamente que una de sus subunidades sea defectiva para comprometer la función de esta proteína.

Visitar: <http://gmot.uib.es/moleculas/p53/p53.html>

Jmol y el estudio de las proteínas del cáncer

La utilización de Jmol nos proporciona una herramienta que permite acercarnos a nivel molecular a los cambios que sufren proteínas implicadas en el desarrollo de esta patología. Así pues, hemos desarrollado una serie de guiones de diferentes proteínas implicadas en el proceso carcinogénico para ayudar a los alumnos a comprender los fenómenos moleculares y los efectos de las mutaciones en las proteínas que

intervienen en el control del ciclo celular, apoptosis y vías de señalización de las MAP quinasas.

Prácticas metabólicas sin sacrificar animales

Beatriz Martínez Poveda, Ana Rodríguez Quesada²⁸

Resumen

Uno de los principios que rigen el uso de animales en experimentación y docencia es el *principio de reemplazo*, por el cual no se deben utilizar animales para un fin si éste puede lograrse mediante otras aproximaciones. En la enseñanza del metabolismo son muchos los ejemplos de prácticas que pueden realizarse sin implicar animales, que van desde el estudio del modelo eucariota más utilizado, las levaduras, hasta simulaciones bioinformáticas de rutas metabólicas. En este capítulo presentamos algunas de estas aproximaciones y proponemos otras que podrían usarse para estudiar el metabolismo en células de mamíferos.

1. Utilización de animales en docencia

El uso de animales en investigación conlleva un debate ético que está en continua evolución. Podemos pensar erróneamente que este problema ético es una cuestión surgida en los últimos años, pero la realidad es que existen ejemplos de científicos y filósofos que ya desde el siglo XVIII se planteaban estas cuestiones. Considerado un pionero de los derechos de los animales, el filósofo inglés Jeremy Bentham expuso en 1780 la necesidad de considerar a los animales sujetos de derecho. Desde entonces, y con mayor o menor grado de calado en la sociedad, muchos

²⁸ Afiliación de las autoras: Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga.

pensadores han planteado sus ideas acerca del uso de animales en general y, en concreto, en experimentación. Es en la década de los años 70 del siglo XX cuando este debate se agudiza, hasta la actualidad, siendo un tema que no puede considerarse de ningún modo zanjado (Leyton, 2010).

Uno de los hitos más relevantes en los principios éticos aplicados a la experimentación animal es el libro de William Russel y Rex Burch "*Principles of humane experimental technique*", publicado en 1959 (Russell & Burch, 1959). En esta obra, los dos biólogos enunciaron el "principio de las tres erres" (*replacement, reduction and refinement*), según el cual los experimentos con animales deben 1) ser *reemplazados* por otras aproximaciones que no impliquen el uso de animales, 2) *reducir* el número de animales utilizados al mínimo imprescindible, evitando además la duplicidad en los estudios, 3) ser *refinados* para evitar el sufrimiento innecesario del animal.

En general, las leyes que rigen actualmente la experimentación animal en España, adoptan el principio de *reemplazo, reducción y refinamiento* como punto de partida esencial, tal y como se lee en el artículo 4 del Real Decreto 53/2013 (RD53/2013, 2013), y exigen que el principio sea impartido e implementado en los módulos formativos dirigidos al uso de animales de experimentación (Orden ECC/566/2015, 2015).

Sin embargo, aunque la normativa en cuanto al uso de animales en el ámbito de la investigación y en la formación de personas manipuladoras de animales es bastante clara actualmente, en el ámbito docente universitario la normativa referente al uso de animales en prácticas no está muy definida. En general son las propias universidades a través de sus comités de ética, las que establecen las normativas a seguir, eso sí, basándose siempre en la legislación relativa a los animales de experimentación y siguiendo el *principio de las tres erres*.

El uso de animales en las prácticas docentes universitarias para ilustrar un concepto metabólico no es algo esencial; de hecho existen diferentes aproximaciones para acercar a los estudiantes al metabolismo en las que no se utilizan animales. Se cumple de esta forma el *principio de reemplazo*, evitando así el problema ético subyacente. En este capítulo abordamos algunas de estas aproximaciones y proponemos algunas técnicas novedosas que podrían ser implementadas en prácticas universitarias con este fin.

2. Alternativas al uso de animales en prácticas metabólicas

2.1. Medidas metabólicas en levaduras

Las levaduras son organismos eucariotas unicelulares que han sido ampliamente utilizados en la investigación de procesos complejos (Chaudhuri, 2005), tanto como modelo genético, en farmacología (Mager & Winderickx, 2005) o para el estudio de redes metabólicas (Yilmaz & Walhout, 2017). De hecho, constituyen un modelo didáctico sin igual para el estudio del metabolismo, de fácil manejo y cultivo.

Existen numerosos ejemplos de prácticas "clásicas" en las que se estudia el metabolismo mediante el uso de levaduras, algunas de las cuales utilizan cultivos de células permeabilizadas para permitir el paso de moléculas de bajo peso molecular (sustratos, productos, cofactores) a través de la membrana celular manteniendo las enzimas y otras macromoléculas dentro de la célula. En Ponces-Freire y colaboradores (Freire, Martins, & Cordeiro, 1998) se aplica un paso de permeabilización con el detergente digitonina para estudiar la cinética de un sistema de tres enzimas implicadas en el ciclo de las triosas fosfatos (aldolasa, triosa fosfato isomerasa y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa). En todos los casos se trata de prácticas con un alto grado de bioseguridad, al tratarse de

organismos no patógenos (casi siempre se utiliza como modelo la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, la levadura del pan), aunque encontramos en la bibliografía también un diseño de práctica para estudiar la ruta de las pentosas fosfatos que utiliza glucosa marcada con ^{14}C (un trazador radiactivo); debido a la necesidad de un cierto entrenamiento previo en el manejo de radiactividad y a los riesgos que conlleva la práctica, ésta se implementa como una demostración a los estudiantes (Steel, Grbin, & Nichol, 2001).

Como ejemplo de prácticas metabólicas utilizando levaduras, en las asignaturas *Bioquímica II* del Grado en Biología y *Regulación del Metabolismo* del Grado en Bioquímica de la Universidad de Málaga, se imparte una práctica en la que los estudiantes analizan la glucólisis en cultivos de levaduras. En esta aproximación se determina la actividad glucolítica en tres condiciones diferentes: en presencia de oxígeno (con diferentes concentraciones de glucosa y utilizando fructosa como sustrato), en anaerobiosis y en presencia de un inhibidor de la glucólisis como es la hidroxilamina (inhibidor de la enzima gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa).

La dinámica a seguir por los estudiantes en el laboratorio es sencilla y está organizada en dos sesiones de prácticas: el primer día, y siguiendo el guión, se preparan y se incuban las mezclas para las distintas condiciones experimentales, guardando las muestras a -20° tras la incubación; en la segunda sesión se cuantifica el etanol contenido en las muestras, utilizando un método enzimático basado en la alcohol deshidrogenasa y que finalmente mide por espectrofotometría la transformación del NAD^{+} a NADH .

Lo fundamental en estas prácticas es que los estudiantes sean capaces de enfrentarse a un organismo vivo eucariota con un metabolismo activo sometido a diferentes condiciones, llevar a cabo los protocolos indicados y

obtener unos resultados que posteriormente sean analizados en función de los conocimientos adquiridos en las clases teóricas. Todo esto hace que los alumnos se impliquen más en la comprensión de las rutas metabólicas estudiadas, al tener que explicar los fenómenos observados durante la práctica.

2.2. Medidas metabólicas en células de mamífero

Como opción alternativa al uso de animales para medidas metabólicas se pueden implementar prácticas en las que se utilicen células de mamífero en cultivo. Indiscutiblemente, los estudios de metabolismo en células de mamífero son más complejos que los realizados en levaduras, al tratarse de células que necesitan unas condiciones de cultivo más delicadas y un manejo más experimentado. Existen diversos protocolos aplicados fundamentalmente en investigación para realizar estas medidas, que van desde el uso de mitocondrias aisladas (Frezza, Cipolat, & Scorrano, 2007; Wieckowski, Giorgi, Lebiedzinska, Duszynski, & Pinton, 2009) a células permeabilizadas con detergentes (Kuznetsov et al., 2008), pero en todos los casos son protocolos que requieren una gran pericia a la hora de implementarlos. Por ello, resulta complicado adaptarlos para poner en marcha una práctica universitaria, ya que los estudiantes en la mayoría de los casos no han manejado células en cultivo durante la carrera. Sin embargo, actualmente existe una opción más sencilla disponible para medir la tasa metabólica de células en cultivo, estimando para ello la actividad de las dos vías principales de producción de ATP en las células: la glucólisis y la fosforilación oxidativa. Mediante el uso de un analizador *Seahorse XF* (comercializado actualmente por la empresa *Agilent*) se cuantifica la actividad glucolítica de las células realizando medidas de la acidificación del medio extracelular (*extracellular acidification rate*, ECAR),

y la fosforilación oxidativa en base a la tasa de consumo de oxígeno (*oxygen consumption rate*, OCR) (Zhang et al., 2012).

El analizador utiliza placas multipocillos específicas en las que se cultivan las células elegidas para la práctica (ver más adelante) y detecta la OCR mediante fluoróforos sensibles al nivel de oxígeno y la ECAR con un sensor de pH. Una de las ventajas de usar este sistema es que las medidas se hacen simultáneamente en todos los pocillo, de forma que finalmente se obtiene un perfil energético de cada una de las condiciones ensayadas. La ratio que se obtiene entre la OCR y la ECAR nos da idea de la preferencia de las células por la fosforilación oxidativa o la glucólisis (Zhang et al., 2012).

Las aplicaciones del Seahorse XF son muy interesantes de cara a la didáctica del metabolismo, ya que permiten diseñar diversas condiciones en las que las células van a exhibir diferentes comportamientos metabólicos. Así, podemos cultivar las células en ausencia de nutrientes o por el contrario, con exceso de éstos, pudiendo observar la respuesta celular ante estas situaciones extremas. También es posible introducir inhibidores de la respiración mitocondrial, analizando la función de este orgánulo y la producción de energía de la célula en estas condiciones. Otra aproximación experimental muy interesante para aplicar en prácticas consiste en suministrar diferentes sustratos energéticos a las células y medir su respuesta metabólica frente a estos (Zhang et al., 2012). Los datos se obtienen a tiempo real ya que el sistema está preparado para añadir a cada pocillo los inhibidores/sustratos en un momento determinado, cuantificando su efecto desde el momento en el que se produce el contacto con las células.

El uso de otros métodos de medida de oxígeno consumido en células, como el electrodo de oxígeno de tipo Clark, requiere utilizar un número mayor de células en cada condición, y para su aplicación a una práctica

universitaria sería necesario contar con un número grande de electrodos para los estudiantes. Además, para obtener la misma información que proporciona el *Seahorse XF* en un solo ensayo habría que complementar los datos obtenidos con el electrodo con de oxígeno de tipo Clark con medidas de pH del medio.

Una práctica docente orientada a medir la tasa metabólica en células de mamífero mediante el uso de un equipo *Seahorse XF* sería viable de impartir en cursos avanzados de los grados de Biología y Bioquímica, o incluso en másteres universitarios, en los cuales los estudiantes hubiesen tenido ya un contacto básico con las técnicas de cultivos celulares. Al tratarse de una práctica que se desarrolla parcialmente en un laboratorio de cultivos celulares, debería impartirse en grupos reducidos, para asegurar el acceso de los estudiantes a la preparación de la placa con las células y posteriormente al equipo de medida. Los datos generados con esta práctica podrían ser analizados en una sesión grupal en el aula. A pesar de ser una aproximación muy novedosa e ilustrativa para los estudiantes, es evidente que la principal barrera a superar para la impartición de este tipo de práctica es la existencia de un equipo *Seahorse XF* en los laboratorios universitarios. Al tratarse de un equipo de relativamente reciente aparición no suele encontrarse entre los aparatos que comúnmente encontramos en un departamento de Bioquímica, aunque cada vez su presencia se va haciendo más frecuente dado el “resurgido” interés en los estudios metabólicos al que estamos asistiendo en los últimos años en áreas de la investigación biomédica como el cáncer (Galluzzi, Kepp, Vander Heiden, & Kroemer, 2013; Hanahan & Weinberg, 2011; Missiaen, Morales-Rodriguez, Eelen, & Carmeliet, 2017).

Las medidas hechas con el *Seahorse XF* dan una idea de la respuesta de las células a los cambios metabólicos, pero son medidas generales de energía producida. Si queremos que los alumnos aborden en las prácticas

aspectos más concretos en cuanto al comportamiento de las células en la incorporación de nutrientes específicos existen otras técnicas sencillas que pueden ser implementadas en el laboratorio. Es el caso de la detección directa de glucosa incorporada en las células mediante un indicador fluorescente de la glucosa. Los estudios de incorporación de glucosa suelen realizarse usando trazadores radiactivos pero existe un método alternativo que utiliza un análogo fluorescente de la molécula, el 2-[N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)-2-deoxy-D-glucose (2-NBDG) (Zou, Wang, & Shen, 2005). Usando el 2-NBDG contamos con dos ventajas muy a tener en cuenta si queremos organizar una práctica sencilla; la primera es que se trata de un método limpio, sin peligro para los estudiantes (el método radiactivo sería arriesgado de usar en una práctica), y la segunda es que el método realiza la medida del indicador fluorescente incorporado mediante el uso de citometría de flujo, lo cual, de forma adicional, ilustra a los estudiantes en el uso de esta técnica y en el análisis posterior de los datos obtenidos. Al igual que lo que ocurre con el uso de equipo Seahorse XF para medir la tasa metabólica, una práctica basada en la utilización de 2-NBDG podría impartirse en asignaturas de cursos avanzados dentro de los grados o en másteres universitarios, y siempre en grupos reducidos.

2.3. Prácticas metabólicas en el aula de informática

De forma complementaria a las prácticas de laboratorio, resulta muy interesante introducir en asignaturas enfocadas al estudio del metabolismo algunas sesiones de prácticas en el aula de informática. Estas prácticas suelen estar enfocadas a cubrir tópicos que resulten especialmente complejos de asimilar por los estudiantes en las clases teóricas. El empleo de herramientas biocomputacionales permite analizar de una forma gráfica, dinámica e interactiva estos conceptos, de manera que los estudiantes consigan tener una visión más clara de ellos.

La complejidad del metabolismo hace imprescindible la existencia de una visión integradora del mismo en estas asignaturas, y para ello la mejor herramienta es el uso de recursos biocomputacionales, que posibilitan que los estudiantes aprendan en primer lugar a manejar estas herramientas y en segundo lugar a ver el metabolismo de una forma más global. Siguiendo esta línea, la experiencia docente presentada por Reyes-Palomares y colaboradores en el artículo "*First steps in computational system biology: a practical sesión in metabolic modeling and simulation*", constituye un buen ejemplo de cómo hacer que los estudiantes aprendan a usar bases de datos relacionadas con metabolismo (como *BRENDA* ("BRENDA," n.d.) y *SABIO-RK* ("SABIO-RK," n.d.) para datos enzimáticos, y *PANTHER* ("PANTHER," n.d.) y *REACTOME* ("REACTOME," n.d.) para información sobre rutas metabólicas) y sean capaces de elaborar de forma sencilla modelos biocomputacionales de rutas metabólicas (Reyes-Palomares, Sánchez-Jiménez, & Medina, 2009). La metodología y los contenidos descritos en este trabajo para la práctica propuesta incluyen una introducción sencilla a la biología de sistemas y a la modelización del metabolismo, una sesión práctica centrada en el uso de bases de datos biológicas y finalmente el análisis y la simulación de un modelo metabólico simple (en concreto un modelo que muestra la dinámica oscilatoria de la glucólisis) gracias al uso de aplicaciones disponibles en la red y utilizadas esencialmente en investigación (*CellDesigner* ("CellDesigner," n.d.) y *Complex Pathway Simulator* ("Complex Pathway Simulator," n.d.)). Los autores señalan que una de las ventajas de esta práctica es que, a pesar de resultar algo nuevo para la mayoría de los estudiantes, no requiere unos conocimientos bioinformáticos previos, con lo cual se adapta perfectamente a asignaturas de estudios avanzados del metabolismo. Su implementación en la asignatura Bioquímica Metabólica de la Universidad

de Málaga ha resultado muy satisfactoria para los estudiantes y año tras año sigue promoviendo el interés en la biocomputación entre estos.

Otro de los tópicos que tradicionalmente resultan complicados para los estudiantes en asignaturas de metabolismo es el análisis del control metabólico. A pesar de ser un punto esencial para comprender la regulación del metabolismo, a menudo este concepto es especialmente dificultoso entre los alumnos, hecho motivado principalmente por la utilización de ecuaciones no lineales en el análisis. Tal y como se expone en el artículo de Rodríguez-Caso y colaboradores, la modelización biocomputacional y el empleo de simulaciones bioinformáticas han constituido la base para la implementación de una práctica que sirve de apoyo para introducir este concepto (Rodríguez-Caso, Sánchez-Jiménez, & Medina, 2002). En el desarrollo de la misma los estudiantes trabajan sobre un modelo de ruta metabólica sencilla, con cuatro pasos regulados por enzimas de dinámica Michaeliana, sobre el cual calculan los coeficientes de control de flujo de las mismas. También estudian el efecto en la simulación de cambios en la concentración del metabolito inicial, obteniendo el coeficiente de respuesta de éste. Los resultados obtenidos en la implementación de esta práctica demostraron que el grado de asimilación del concepto de análisis del control metabólico aumenta considerablemente entre los alumnos participantes. Todo ello se realiza utilizando programas informáticos disponibles en la red y que se usan principalmente en investigación: *ESTELLA* ("STELLA," n.d.) y *MADONNA* ("MADONNA," n.d.).

Además de las aplicaciones y los programas utilizados en investigación, y que pueden trasladarse al entorno didáctico universitario, actualmente existen numerosas opciones gratuitas en la red orientadas a servir de apoyo para la docencia de la bioquímica y que pueden ser la base para diseñar una práctica sobre metabolismo. Es el caso de la aplicación

"*Metabolic Pathways*" ("*Metabolic Pathways*," n.d.) desarrollada para acercar a los estudiantes a las rutas metabólicas de forma fácil y gráfica, conteniendo a su vez un alto nivel de información y enlaces a bases de datos existentes (Kalogiannis et al., 2014). Más centrada en el metabolismo intermediario, y orientada a estudiantes de Medicina, el programa "*Metabolic Interrelationships*" muestra cómo distintos órganos y tejidos (intestino, hígado, musculatura, cerebro, tejido adiposo, riñón, eritrocitos y páncreas) adaptan su metabolismo tras la ingesta de alimentos, siendo posible prolongar el tiempo de ayuno hasta 48 horas y estudiar también el flujo de nutrientes entre tejidos (Verhoeven, Mathijs, Lamers, & Koster, 2005).

3. Perspectivas de futuro

Las prácticas metabólicas en las que no se usan animales no son una novedad. De hecho en la bibliografía se pueden encontrar muchos ejemplos de este tipo de prácticas que datan de hace casi 40 años. Las levaduras han sido y son el modelo eucariota más utilizado en estas prácticas debido a su fácil manejo y a su versatilidad a la hora de realizar estudios metabólicos. Aunque, dado su alto nivel didáctico, la implementación de estas prácticas va a seguir siendo algo habitual en el entorno universitario, poco a poco se irán introduciendo nuevos protocolos más actuales. Las tendencias en investigación van cambiando con los años y, si en las universidades queremos llegar a formar profesionales técnicamente actualizados debemos procurar que las prácticas implementadas estén al día. Es evidente que las prácticas de laboratorio no pueden adaptarse al campo de la investigación de forma simultánea, siendo siempre mucho más lentos los cambios en el laboratorio de alumnos que en el laboratorio de investigación. Teniendo esto en cuenta, hemos de procurar ofrecer a los estudiantes unas prácticas que reflejen las nuevas técnicas en investigación. Por ello, la introducción de las células de

mamífero como modelo de estudio del metabolismo es una opción atractiva para usar en cursos avanzados, ya que además del componente metabólico, el tópico esencial sobre el cual se diseña la práctica, los estudiantes toman contacto con otros conceptos, como son el manejo de cultivos celulares y la utilización de aparatos específicos de medidas metabólicas.

Referencias

- BRENDA. (n.d.). Retrieved from <http://www.brenda.uni-koeln.de>
- CellDesigner. (n.d.). Retrieved from <http://www.celldesigner.org>
- Chaudhuri, A. (2005). Yeast: a unicelular paradigm for complex biological processes. In R. Maheshwari (Ed.), *Fungi. Experimental Methods in Biology* (pp. 81–105). Boca Raton: CRC. Taylor & Francis.
- Complex Pathway Simulator. (n.d.). Retrieved from <http://www.copasi.org>
- Freire, A. P., Martins, A. M., & Cordeiro, C. (1998). An experiment illustrating metabolic regulation in situ using digitonin permeabilized yeast cells. *Biochemical Education*, 26(2), 161–163. [https://doi.org/10.1016/S0307-4412\(97\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0307-4412(97)00124-6)
- Frezza, C., Cipolat, S., & Scorrano, L. (2007). Organelle isolation: functional mitochondria from mouse liver, muscle and cultured fibroblasts. *Nature Protocols*, 2(2), 287–95. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.478>
- Galluzzi, L., Kepp, O., Vander Heiden, M. G., & Kroemer, G. (2013). Metabolic targets for cancer therapy. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 12(11), 829–46. <https://doi.org/10.1038/nrd4145>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Kalogiannis, S., Pagkalos, I., Koufoudakis, P., Dashi, I., Pontikeri, K., & Christodoulou, C. (2014). Integrated interactive chart as a tool for teaching metabolic pathways. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 42(6), 501–506. <https://doi.org/10.1002/bmb.20820>
- Kuznetsov, A. V., Veksler, V., Gellerich, F. N., Saks, V., Margreiter, R., & Kunz, W. S. (2008). Analysis of mitochondrial function in situ in permeabilized muscle fibers, tissues and cells. *Nat Protoc*, 3(6), 965–976. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.61>
- Leyton, F. (2010). Literatura básica en torno al especismo y los derechos animales. *Revista de Bioética Y Derecho: Publicación Del Máster En Bioética Y Derecho*, (19), 14–16. Retrieved from <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4218552&info=resumen&idioma=SPA>
- MADONNA. (n.d.). Retrieved from www.kagi.com/authors/madonna/
- Mager, W. H., & Winderickx, J. (2005). Yeast as a model for medical and medicinal research. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(5), 265–273. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.03.004>
- Metabolic Pathways. (n.d.). Retrieved from www.metpath.teithe.gr
- Missiaen, R., Morales-Rodriguez, F., Eelen, G., & Carmeliet, P. (2017). Targeting endothelial metabolism for anti-angiogenesis therapy: A pharmacological perspective. *Vascular Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.01.001>

- OrdenECC/566/2015. (2015). Orden ECC/566/2015. *Boletín Oficial Del Estado*, 78, 27940–27973. <https://doi.org/BOE-A-2015-3564>
- PANTHER. (n.d.). Retrieved from <http://www.pantherdb.org/pathway>
- RD53/2013. (2013). Real Decreto 53/2013. *Boletín Oficial Del Estado*, 34, 11370–421. <https://doi.org/BOE-A-2013-1337>
- REACTOME. (n.d.). Retrieved from <http://www.reactome.org>
- Reyes-Palomares, A., Sánchez-Jiménez, F., & Medina, M. Á. (2009). First steps in computational systems biology: A practical session in metabolic modeling and simulation. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 37(3), 178–181. <https://doi.org/10.1002/bmb.20281>
- Rodríguez-Caso, C., Sánchez-Jiménez, F., & Medina, M. Á. (2002). A Modeling and Simulation Approach to the Study of Metabolic Control Analysis *. *30(3)*, 169–171.
- Russell, W. M. S., & Burch, R. L. (1959). *The Principles of Humane Experimental Technique*. London: Methuen.
- SABIO-RK. (n.d.). Retrieved from <http://sabio.villa-bosh.de>
- Steel, C. C., Grbin, P. R., & Nichol, A. W. (2001). The pentose phosphate pathway in the yeasts *Saccharomyces cerevisiae* and *Kloeckera apiculata*, an exercise in comparative metabolism for food and wine science students. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 29(6), 245–249. [https://doi.org/10.1016/S1470-8175\(01\)00097-2](https://doi.org/10.1016/S1470-8175(01)00097-2)
- STELLA. (n.d.). Retrieved from www.hps-inc.com
- Verhoeven, A. J. M., Mathijs, D., Lamers, J. M., & Koster, J. F. (2005). Multimedia in Biochemistry and Molecular Biology Education. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 33(6), 437–442.
- Wieckowski, M. R., Giorgi, C., Lebiedzinska, M., Duszynski, J., & Pinton, P. (2009). Isolation of mitochondria-associated membranes and mitochondria from animal tissues and cells. *Nature Protocols*, 4(11), 1582–90. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.151>
- Yilmaz, L. S., & Walhout, A. J. (2017). Metabolic network modeling with model organisms. *Current Opinion in Chemical Biology*, 36, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.12.025>
- Zhang, J., Nuebel, E., Wisidagama, D. R. R., Setoguchi, K., Hong, J. S., Van Horn, C. M., ... Teitell, M. A. (2012). Measuring energy metabolism in cultured cells, including human pluripotent stem cells and differentiated cells. *Nature Protocols*, 7(6), 1068–85. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.048>
- Zou, C., Wang, Y., & Shen, Z. (2005). 2-NBDG as a fluorescent indicator for direct glucose uptake measurement. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 64(3), 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2005.08.001>

Kpath: Integración de datos de rutas metabólicas utilizando la tecnología de datos vinculados

Ismael Navas-Delgado, María Jesús García-Godoy, Esteban López-Camacho, Maciej Rybinski, José F. Aldana-Montes²⁹

Introducción

En las últimas dos décadas, la comunidad de bases de datos biológicas ha experimentado un rápido crecimiento en el número de fuentes de datos disponibles. Este crecimiento es el resultado de un incremento considerable en la disponibilidad y accesibilidad de los datos biológicos. En un principio, esta información ha sido utilizada por unas cuantas disciplinas especializadas pero, en la actualidad, estas bases de datos son recursos fundamentales para científicos de todo el mundo.

En el área del metabolismo, hay bases de datos tales como **Kegg** [1] cuyos componentes principales son rutas metabólicas (de las cuales la mayoría son redes bioquímicas y reguladoras) que se muestran en diagramas gráficos. **Brenda** es uno de los sistemas de información disponible más prominentes, que proporciona información molecular y bioquímica sobre actividad enzimática clasificada. **Reactome** [2] incluye todas las reacciones químicas conocidas y rutas de diferentes organismos. **Sabio-rk** almacena información sobre reacciones bioquímicas y sus propiedades cinéticas [3]. Esta base de datos proporciona funcionalidades

²⁹ Afiliación de los autores: Grupo Khaos, Departamento de Lenguajes y Ciencias de la Computación, Escuela Técnica Superior de Informática, Universidad de Málaga.

análisis de redes bioquímicas mediante comparación de reacciones, sus condiciones cinéticas e información relacionada con localizaciones celulares, tejidos y organismos. La base de datos del Metaboloma Humano (en inglés sus siglas son **HMDB**) es una de las bases de datos más completa con información de metabolismo humano [4]. Esta base de datos incluye una colección de datos del metaboloma obtenido mediante espectro de masas y análisis de resonancia magnética nuclear a partir de muestras humanas. **BioCyc** almacena información sobre datos que relacionan genomas y rutas metabólicas de especies eucariotas y procariotas cuya secuenciación es completa [5]. Esta base de datos incluye 7,613 bases de datos basadas en rutas metabólicas y genomas según la actualización del 29 de Septiembre de 2016. Esta colección de datos se divide en 3 grupos: un primer grupo que incluye bases de datos cuya curación es de al menos un año, un segundo grupo hace referencia a aquellas bases de datos cuyo proceso de curación abarca 3 ó 4 meses y un tercer grupo al que no se le ha aplicado actualmente un proceso de curación. El primer grupo de bases de datos son Metacyc [5], HumanCyc [6], PlantCyc [7], AraCyc [8], LeishCyc [6], TrypanoCyc [9] y YeastCyc [10], que corresponden a siete bases de datos con respecto al total de bases de datos incluidas en Biocyc. Metacyc es un recurso curado que incluye rutas metabólicas de organismos que están en literatura. HumanCyc proporciona una vista basada en genomas de rutas metabólicas humanas y requerimientos nutricionales que localiza genes en un contexto de rutas metabólicas. PlantCyc incluye información sobre rutas metabólicas de plantas de bases de datos tales como MetaCyc [5], AraCyc [8], RiceCyc [11] y MedicCyc [12]. Esta base de datos almacena rutas metabólicas que están involucradas en el metabolismo primario y secundario proporcionando información sobre compuestos interesantes. Aracyc es otra base de datos relacionada con plantas que contiene información de la literatura sobre

Arabidopsis, representando los datos en una interfaz de usuario. Esta base de datos es comparable en términos de calidad con EcoCyc, la cual es una base de datos que se centra en almacenar información de *Escherichia coli* desde mitad de los años 90 [13]. LeishCyc es una base de datos de genomas y rutas metabólicas para el parásito *Leishmania major* que incluye información del gen, productos de genes, rutas metabólicas y reacciones que están presentes en la literatura. TrypanoCyc es otra base de datos similar a LeishCyc que describe metabolismo de *Trypanosoma brucei*, un protozoo responsable de la enfermedad africana tripanosomiasis. Finalmente, YeastCyc es una base de datos manualmente curada de rutas metabólicas y enzimas del organismo *Saccharomyces cerevisiae* [14].

Los científicos de diferentes campos utilizan bases de datos para obtener información biológica necesaria para su trabajo diario. Actualmente, algunas de estas bases de datos están parcialmente interconectadas, por ejemplo, Kegg presenta enlaces a otras bases de datos como Brenda o **Uniprot**. Este nivel de interoperabilidad es suficiente para una búsqueda por navegación pero no permite realizar una búsqueda federada para recuperar información de diferentes fuentes de datos. Como resultado, los usuarios tienen que realizar búsquedas independientes para la búsqueda de información cruzada de diferentes bases de datos metabólicos. Por ejemplo, si un usuario quiere ver todas las rutas metabólicas procedentes de Kegg y Reactome que involucre un metabolito específicos, tendrían que realizar dos consultas diferentes para cada una de estas bases de datos. Cabe destacar que, incluso el solapamiento de para el conjunto de resultados no sería muy claro. Además, en la evaluación de Stobbe *et al.* [15], se realizó una evaluación basada en la disponibilidad de aquellas bases de datos que contenían información del metabolismo humano. El resultado de este estudio mostró

que el solapamiento de las redes metabólicas reconstruidas a partir de diferentes bases de datos, especialmente aquéllas a nivel de reacción, es bajo y, por tanto, el nivel de consistencia en cuanto a información de tales bases de datos también lo es. De acuerdo a los resultados analizados, este estudio destaca la importancia de la aplicación de buenas prácticas para la publicación de datos basadas en estándares así como la implementación de herramientas de búsquedas integradas que recuperen información relevante.

Con el objetivo de solucionar el problema de integración de información, la comunidad de la Web semántica liderada por W3C ha propuesto un conjunto de estándares tales como el RDF (en inglés, *Resource Description Framework*) que se define como un modelo de datos basado en tripletas sujeto-predicado-objeto [16]. Desde el año 2007, son muchos los esfuerzos conducentes a proporcionar conjunto de datos de diferentes datos a partir de diferentes áreas utilizando tecnologías de la Web Semántica. En este contexto, un conjunto de buenas prácticas se han propuestos para la compartición, publicación y conexión de datos, información y conocimiento mediante el uso de RDF y URIs (en inglés, *Unified Resource Identifiers*). Estas prácticas son ampliamente conocidas y reciben el nombre de principios de los datos vinculados.

El movimiento para la publicación y la relación de datos ha crecido desde entonces, materializándose en un gran número de documentos y recursos almacenados en la nube de los datos vinculados. Este crecimiento corresponde con 900,129 documentos y 8,038,396 recursos en 2014³⁰. En los primeros días de emerger esta tecnología, la información en RDF que se publicó en el área de ciencias de la vida se incrementó debido a proyectos que tuvieron gran acogida como **Bio2RDF** [17] y **Linked Life Data** [18]. Bio2RDF es una base de datos cuya información está en RDF. Los

³⁰ Actualización más reciente en el momento de escribir este capítulo.

usuarios pueden explorar las triplas a partir de diferentes fuentes de datos tales como **Biomodels** [19], **DrugBank** [20] y anotaciones en **Gene Ontology** [21]. *Linked Life Data* es otra plataforma que almacena miles de millones de triplas RDF. Esta plataforma integra información de **Pubmed** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), **UMLS** [22], **Entrez-Gene** [23] y **Open Biological and Biomedical Ontologies** (OBO) [24].

Sin embargo, el uso de los datos vinculados para distribuir y proporcionar acceso a datos biológicos públicos y varios repositorios proporcionan sus propios puntos de acceso a la información denominados *SPARQL endpoints* en los que los datos son consultados por usuarios mediante el lenguaje de consulta SPARQL.

En ciencias de la vida, uno de los principales problemas de integración está relacionado por la complejidad de los datos biológicos. Esta característica hace difícil implementar aplicaciones para usuarios finales. Este capítulo de libro ofrece información sobre una solución sobre cómo integrar en información de rutas metabólicas utilizando la tecnología de los datos vinculados y cómo esta solución puede ayudar a buscar información específica en el metabolismo en aquellos casos que requiera su aplicación en otras áreas de las ciencias de la vida como la biomedicina. Como resultado de este proceso, se ha publicado la base de datos de **kpath** (de grupo Khaos y rutas metabólicas) [25]. En la capa superior, se ha implementado una funcionalidad denominada *kpath Browser* que permite la navegación, búsqueda y visualización de los datos integrados. *kpath Browser* intenta mejorar la accesibilidad a usuarios finales que no presenten conocimientos previos en estándares asociados a la tecnología de los datos vinculados (RDF o lenguaje de consulta SPARQL).

Por otro lado, los datos generados mediante técnicas de secuenciación de próxima generación y tecnologías metabolómicas se han incrementado en los últimos años. Por ello, ha habido cierta necesidad de

la implementación de aplicaciones para visualizar información relacionada rutas metabólicas y genes involucrados en el metabolismo. Estas aplicaciones pueden categorizarse en dos grupos: un primer grupo que incluye bases de datos que proporcionan visualizaciones de reacciones químicas indexadas y un segundo grupo que incluye aplicaciones web o de escritorio que permiten la visualización de rutas metabólicas. Por ejemplo, Kegg y EcoCyc representan rutas metabólicas cuya información esté almacenada en la base de datos. Estas herramientas que visualizan las rutas están limitadas en cuanto a características como la edición de rutas, consultas a rutas etc. El segundo grupo de aplicaciones proporciona algunas de las ya mencionadas características que no están presentes en el primer grupo. En este segundo grupo, destaca **Cytoscape** [25] que es una herramienta que representa rutas biológicas y presenta un conjunto amplio de características como la edición de rutas, exportación de rutas a diferentes formatos etc. De hecho, se han desarrollado un gran número de plug-ins para Cytoscape. **MetScape 3** [26] es uno de los plug-in en los que se visualizan rutas metabólicas mediante la integración de tres bases de datos tales como **HUMDB** [27], **EHMN** [28] y Kegg. Esta funcionalidad permite a los usuarios consultar y recuperar información útil para su análisis. Sin embargo, a pesar del hecho que MetScape está incluido como una funcionalidad adicional a CytoScape, esta aplicación sólo integra información de tres organismo (*Homo sapiens*, *Rattus norvegicus* y *Mus musculus*) y, por ello, limita la información que puede ser consultada y recuperada por los usuarios. Dadas las limitaciones de este segundo grupo, la base de datos de *kpath* relaciona información genética y metabólica de Kegg, Uniprot [29] y Reactome utilizando la tecnología de los datos vinculados e información de todos los organismos incluidos en la base de datos de Kegg. Para acceder a los datos de *kpath*, se ha proporcionado un *endpoint* SPARQL el

cual está adaptado para que los usuarios ejecuten sus propias consultas y para usuarios que quieran disponer de este servicio.

Kpath Browser (<http://browser.kpath.khaos.uma.es>) es un cliente especializado para acceder y explotar estos datos integrados. Los principales objetivos de esta herramienta son:

- Proporcionar una herramienta de fácil uso para acceder a la base de datos *kpath* sin conocimiento previo de SPARQL.
- Proporcionar un conjunto de funcionalidades para estudiar diferentes rutas metabólicas en diferentes niveles de detalle incluyendo al menos las funcionalidades más comunes de otras herramientas clientes (ver más abajo Tabla 1) que abarcan funcionalidades nuevas de interés, posibilidades para analizar relaciones entre diferentes rutas metabólicas.
- Facilitar la comparación de las características de *kpath Browser* con aquellas herramientas relacionadas.
- Proporcionar información detallada (a nivel de componentes de rutas metabólicas) en la misma herramienta cliente sin necesidad de navegar utilizando otra herramienta cliente o bases de datos: por ejemplo, en vez de proporcionar enlaces a fuentes externas, la información integrada se muestra en la misma herramienta.

Kpath Browser incluye la mayoría de las funcionalidades más comunes y proporciona un uso avanzado de los datos aprovechando el proceso de integración. Un estudio comparativo ha sido llevado utilizando las herramientas relacionadas basadas en el análisis de varias funcionalidades (ver Tabla 1).

Finalmente, en este capítulo se explican cómo se realizó la integración de los datos y se implementó el acceso a los datos, se ha incluido una descripción detallada de la interfaz *kpath* y sus funcionalidades así como

casos de usos basados en el metabolismo y su aplicabilidad a diversas enfermedades y cómo *kpath* puede ser útil en cuanto a su análisis.

	Reference information	Pathway Editor Tool	Broad of information in organisms	Facilitate sharing across groups members	Attached source information on nodes and edges	Manipulate node properties	Pathway comparison/alignment	Multiple linked views	Life relationships between data	Zooming	Query Pathways	Genetic information and pathways	Build stories about edited pathways	Update of Database	Building network from node lists(s) by search	Integration of updated data from multiple sources	Export to standard formats
Kegg¹	✓		✓										✓				
Biocarta	✓		✓										✓				
EcoCyc	✓												✓				
Pathway Editor²		✓	✓		✓											N/A	
PathwayAssist			N/A		✓	✓					✓				✓	N/A	✓
GenePath			N/A		✓	✓		✓							✓	N/A	✓
GeneMAPP			N/A	✓	✓	✓							✓		N/A	✓	✓
Cytoscape	N/A	✓	N/A	✓	✓	✓	✓		✓	N/A	✓		N/A		N/A	✓	✓
Knowledge Editor																N/A	✓
Biological Story Editor				✓								✓				N/A	
Pañka			N/A				✓	✓			✓		✓		N/A	✓	✓
Genies			✓					✓								✓	✓
Vector PathBlazer	✓					✓							✓	✓			✓
MapMan												✓					✓
PubGene	✓		✓	✓			✓	✓				✓				✓	✓
MetScape 3	✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓		✓			✓	✓	✓	✓
MetDraw			N/A	✓		✓											
GeneSpring							✓				✓					N/A	
GenePath								✓									✓
Chibe	✓		✓	✓		✓	✓				✓						✓
PCViz	✓			✓	✓			✓	✓	✓	✓		✓	✓			✓
STKE	✓		✓				✓										
KeggScape	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Khaos Pathway App	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

¹ Cells colored by purple correspond with database websites where pathways can be visualized.

² Cells colored by orange correspond with visualization tools.

Tabla 1. Se muestra una comparativa de la aplicación desarrollada con respecto al resto de herramientas en las que se visualizan rutas metabólicas.

Sistema y métodos

En este capítulo, se presenta un enfoque para integrar los datos de rutas metabólicas procedentes de cuatro repositorios diferentes que utilizan los estándares de Datos Vinculados. El sistema, *kpath*, utiliza los datos de

Bio2RDF Kegg como base de la integración, la cual posteriormente se amplía con la información sobre organismos proporcionados por **NCBI Taxonomy** [30] y proteínas (**SwissProt** [31]), junto con la información sobre las rutas relacionadas (extraída de la versión Bio2RDF de Reactome). El proceso de la integración de los datos se basa en el esquema de una ontología. La estructura del dicho modelo se encuentra en la Figura 1.

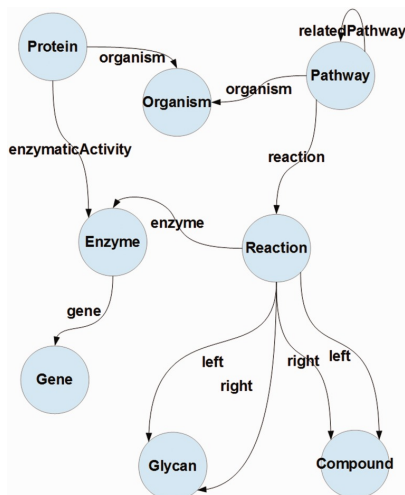


Figura 1. Representación conceptual del esquema de los datos en RDF. Los círculos representan los conceptos, los enlaces representan las propiedades. Las terminaciones de las propiedades corresponden a los dominios y a los rangos de las propiedades.

La estructura de los datos de *kpath* es similar a la de la distribución Bio2RDF de Kegg, pero ésta tiene las fichas de organismos recopiladas utilizando los datos de *Taxonomy*, porque los datos de organismos faltaron en la versión de Kegg publicada en Bio2RDF. Además, se ha añadido el concepto *Protein*, que es semánticamente distinto al concepto *Protein* usado en los datos Bio2Rdf. En este caso, el concepto *Protein* se refiere semánticamente a su fuente de procedencia.

Atendiendo la estructura presentada en la Figura 1, se observa que existen tres puntos de unión importantes para el proceso de integración de los datos: las relaciones proteína-organismo, ruta-organismo y proteína-

enzima. Además, se puede usar los compuestos y las enzimas para relacionar las rutas metabólicas y las reacciones procedentes de distintos fuentes de datos mediante la identificación de los componentes que estas rutas y reacciones tienen en común.

Los enlaces entre las rutas metabólicas y los organismos se ha establecido mediante los códigos de organismos incluidos en los identificadores de las rutas metabólicas de Kegg que corresponden directamente a los identificadores de *NCBI Taxonomy*. Por ejemplo, un código 'hsa', empotrado en un identificador de una ruta metabólica de Kegg, corresponde al identificador 9606 de NCBI (*Homo sapiens*).

Las relaciones entre las proteínas de *SwissProt* y los organismos de *NCBI Taxonomy* se han extraído de las referencias cruzadas incluidas en *SwissProt* explícitamente. Por ejemplo, la ficha de *SwissProt* sobre una proteína GCSP_HUMAN contiene referencia explícita al identificador 9606.

Los enlaces entre las proteínas (fuente de procedencia: *SwissProt*) y las enzimas (fuente de procedencia: Kegg) se han establecido mediante los números EC. Por ejemplo, la proteína GCSP_HUMAN en *SwissProt* está anotada con su número EC, mientras que Kegg contiene una representación de la actividad enzimática identificada por este número. Como consecuencia, se puede establecer un enlace directo entre las entidades `<khaos-pathways:GCSP_HUMAN>` y `<http://bio2rdf.org/ec:1.4.4.2>`. La distinción estructural entre enzimas y proteínas tiene su raíz en la incompatibilidad semántica entre *SwissProt* y Kegg. La diferencia entre los modelos se basa en el hecho de que una instancia de la clase *Enzyme* de Kegg representa a una entidad abstracta de proteínas unidas por su función enzimática, que puede manifestarse (o no) en varios organismos, mientras que una ficha de *SwissProt* representa a una proteína en concreto, en un organismo en concreto, y las funciones

(entre ellas, actividad enzimática) de la proteína en los procesos del organismo.

Adicionalmente, la estructura de datos usada por *kpath* proporciona un mapeo indirecto (por enzimas) entre las proteínas de *SwissProt* y los genes de Kegg. Como resultado, es posible consultar la información de los genes de Kegg en función de la información proporcionada por las fichas *SwissProt*. Un sencillo ejemplo de una consulta se muestra en la Figura 2.

```

select distinct
replace(str(?p), "http://khaos.uma.es/bioledge/resource/proteins/", "") as ?Protein
replace(str(?e), "http://bio2rdf.org/ec:", "") as ?Enzyme
replace(str(?g), "http://bio2rdf.org/kegg_vocabulary:", "") as ?Gene
?code as ?OrganismCode where{
    ?g a <http://khaos.uma.es/pathways/Gene>.
    ?e <http://khaos.uma.es/pathways/gene> ?g.
    ?e a <http://khaos.uma.es/pathways/Enzyme>.
    ?p a <http://khaos.uma.es/pathways/Protein>.
    ?p <http://khaos.uma.es/pathways/enzymaticActivity> ?e.
    ?p <http://khaos.uma.es/pathways/organism> ?o.
    ?o <http://khaos.uma.es/pathways/keggCode> ?code.
    filter(contains(str(?g), concat(":", ?code, ":"))).
    filter(contains(?code, "hsa")).
}limit 10

```

Protein	Enzyme	Gene	OrganismCode
HXK1_HUMAN	2.7.1.1	hsa:2645	hsa
HXK1_HUMAN	2.7.1.1	hsa:3098	hsa
HXK1_HUMAN	2.7.1.1	hsa:3099	hsa
HXK1_HUMAN	2.7.1.1	hsa:3101	hsa
DUS16_HUMAN	3.1.3.48	hsa:52	hsa
POLI_HUMAN	2.7.7.7	hsa:5426	hsa
POLI_HUMAN	2.7.7.7	hsa:5422	hsa
POLI_HUMAN	2.7.7.7	hsa:5427	hsa
POLI_HUMAN	2.7.7.7	hsa:5424	hsa
POLI_HUMAN	2.7.7.7	hsa:56655	hsa

Figura 2. En la parte superior de la figura, se muestra la consulta SPARQL que se usa para recuperar los genes de Kegg y proteínas de *SwissProt* relacionadas con sus correspondientes códigos de enzimas y organismos. El resultado obtenido de la consulta se muestra más abajo (en forma de tabla).

Las rutas metabólicas de *Reactome* se han integrado también en el modelo de datos propuesto para *kpath*. Con el objetivo de incluirlas, se ha simplificado su representación: se ha pasado de una cadena de reacciones (modelo *Reactome*) a un conjunto de reacciones (modelo *kpath*). La sencillez del modelo de datos propuesto para *kpath* permite la integración fácil de nueva información dado que es más fácil simplificar datos omitiendo la información 'detallada', que añadir la información que falta para rellenar una abstracción más compleja. Por ejemplo, los datos de *Reactome* se pueden expresar en los términos de Kegg (para la simplificación de una representación más elaborada), pero el proceso no es fácilmente reversible (la representación de una ruta de Kegg no proporciona toda la información necesaria para formar una representación de una ruta metabólica de acuerdo con el estándar utilizado para los datos de *Reactome*).

Para enlazar las instancias entre los datos procedentes de Kegg y de *Reactome*, se han utilizado equivalencias entre los conceptos básicos, siendo los compuestos químicos y las enzimas de los respectivos conjuntos de datos. De tal modo, se proporciona un mecanismo para consultar las rutas metabólicas procedentes de ambas fuentes de datos en función de los elementos compartidos por las rutas. Las enzimas se han enlazado mediante sus códigos EC, mientras que las equivalencias entre los compuestos químicos se ha encontrado a través de referencias cruzadas a **CHEBI**, compartidas por instancias de los dos conjuntos de datos originales (Kegg y *Reactome*). Como resultado, se ha encontrado relaciones entre 25.000 compuestos de *Reactome* y 1.000 compuestos de Kegg, con enlaces 'mucho-a-uno' predominantes por el diferente enfoque semántico de las representaciones originales. Los mapeos encontrados entre los conceptos básicos han permitido establecer los enlaces de aproximadamente 3.500 reacciones de *Reactome* (de un total de

aproximadamente 8.000) a las reacciones correspondientes de Kegg. Para los casos en los cuales se ha podido encontrar equivalencias directas de las instancias, los datos se han expresado en los términos de Kegg, pero manteniendo la fuente (*Reactome*) a través de un espacio de nombres distinto. Por ejemplo, en caso de que un compuesto químico 'R' de *Reactome* tenga un equivalente 'K' en Kegg, se sustituye la 'R' del identificador por la 'K', siempre que aparezca en los datos de *Reactome*. Mientras tanto, los datos de *Reactome* están incluidos en un grafo distinto, por lo cual el usuario puede decidir si incluirlos en la respuesta para su consulta. Se puede apreciar los efectos de tal metodología en el buscador de rutas metabólicas proporcionado por la aplicación. Asimismo, se han incorporado sólo las rutas metabólicas de *Reactome*.

Los datos integrados se puede explorar a través de un punto de acceso SPARQL (**Virtuoso**) disponible públicamente en <http://sparql.kpath.khaos.uma.es>. Los usuarios pueden ejecutar sus propias consultas SPARQL para obtener los resultados en unos de los formatos estándar de RDF o JSON. Los resultados pueden estar expresados según el vocabulario local (del esquema de la Figura 1) o en los términos propios del **BioPax Level 3** [32]. Para facilitar el proceso de la creación de las consultas se ha incluido algunos ejemplos en la página del punto de acceso. Consultas parametrizadas están incluidas en la plataforma **Bioqueries** (<http://bioqueries.uma.es>), para facilitar el acceso a los datos a los usuarios sin conocimiento previo de lenguajes de consultas.

Aplicación web

El navegador de *kpath* está disponible públicamente a través de una interfaz web. Su página principal muestra diferentes opciones y enlaces que permiten una rápida navegación a las diferentes herramientas que se proporcionan. Nada más comenzar, un usuario puede seleccionar una

ruta metabólica haciendo uso de diferentes filtros o realizando la selección directamente en un mapa metabólico global. Al seleccionar una ruta, se abre la primera de las tres herramientas disponibles en *kpath*: el *Pathway Graphical Viewer* (Visualizador Gráfico de Rutas). Este visualizador representa una ruta metabólica haciendo uso de un grafo con sus nodos interconectados. Cada nodo representa mediante formas y colores diferentes los distintos elementos de una ruta (reacciones, metabolitos, enzimas y genes asociadas a éstas). El visualizador proporciona las siguientes funcionalidades:

- Modificación del estilo de representación de cada tipo de nodo y enlace que aparece en el grafo según las preferencias del usuario.
- Búsqueda de un nodo concreto (metabolito, enzima o gen) en el grafo de la ruta metabólica.
- Comparación de distintos grafos asociados a más de una ruta metabólica. Se ofrecen dos formas distintas de representación. Una en la que todos los grafos comparten los mismos nodos comunes y otra en la que cada grafo se representa por separado y se enlazan entre sí los nodos equivalentes de cada grafo.
- Información detallada de cada elemento de la ruta metabólica o de ésta en una pestaña aparte del navegador. A partir de la ventana de información de un elemento se puede ir navegando a la información de sus elementos relacionados progresivamente.
- Exportación de la información del grafo de la ruta metabólica en distintos formatos de texto para un posterior procesamiento local.

La segunda herramienta, llamada *Pathway Graphical Editor* (Editor Gráfico de Rutas), es complementaria al visualizador anterior y tiene muchas características en común. Desde el visualizador se puede llamar al editor instantáneamente o seleccionando la ruta a editar previamente en el caso de que se estén comparando más de una ruta. La interfaz del

editor es casi idéntica a la del visualizador y sigue ofreciendo las funcionalidades de cambio de estilo, búsqueda de nodos, y exportación de datos. Además de éstas, deja editar el grafo asociado a una ruta eliminando o añadiendo nuevos elementos a éste. A la hora de añadir elementos, se pueden crear nuevas reacciones desde cero e incluir metabolitos y enzimas, o añadir nuevos componentes a reacciones existentes. La selección de los metabolitos y enzimas a añadir a la ruta, se realiza buscándolos en la lista completa de metabolitos y enzimas que contienen los datos de *kpath*. Además, si el usuario está registrado en la herramienta, se le permite guardar sus propias copias locales de las rutas que ha modificado o creado desde cero para poder visualizarlas posteriormente y compararlas con otras rutas de *kpath*.

La tercera y última herramienta de *kpath* es el *Relationship Search Tool* (Herramienta de Búsqueda de Relaciones). Esta herramienta busca relaciones entre elementos previamente seleccionados. Los elementos que se introducen como entrada serán metabolitos, enzimas y genes de *kpath* que son seleccionados de la lista completa de *kpath* o introducidos usando un fichero de entrada. La herramienta permite filtrar las relaciones a buscar según los elementos que aparecerán en esas relaciones o la longitud máxima de relaciones desde un elemento a otro. Ya que el proceso de búsqueda puede llevar una gran cantidad de tiempo, se ofrece la recuperación de resultados parciales mientras se completa la búsqueda, permitiendo la actualización de los resultados en cualquier momento del proceso. Las relaciones encontradas se representan mediante un grafo que une los diferentes elementos de entrada usando las relaciones encontradas. Estos resultados pueden exportarse igualmente en diferentes formato de texto.

Bibliografía

1. Kanehisa M., Goto S., Kawashima M., et al. (2014) Data, information, knowledge and principle: back to metabolism in KEGG. *Nucleic Acids Res.*, 42, D199–D205.
2. Schomburg I., Chang A., Schomburg D. (2002) BRENDA, enzyme data and metabolic information. *Nucleic Acids Res.*, 30, 47–49.
3. Wittig U., Kania R., Golebiewski M., et al. (2012) SABIO-RK–database for biochemical reaction kinetics'. *Nucleic Acids Res.*, 40 (Database issue), 790–796.
4. Croft D., O'Kelly G., Wu G., et al. (2011) Reactome: a database of reactions, pathways and biological processes. *Nucleic Acids Res.*, 39, D691–D697.
5. Caspi R., Altman T., Dreher K., et al. (2012) The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res.*, 40, D742–D753.
6. Trupp M., Altman T., Fulcher C., et al. (2011) Beyond the genome (BTG) is a (PGDB) pathway genome database: HumanCyc. *Genome Biol.*, 11, O12.
7. Plant metabolic network (PMN). <http://www.plantcyc.org/>. (21 May 2015, date last accessed).
8. Zhang P., Foerster H., Tissier C.P., et al. (2005) MetaCyc and AraCyc. Metabolic Pathway Databases for Plant Research. *Plant Physiol.*, 138, 27–37.
9. Shameer S., Logan-Klumpler F.J., Vinson F., et al. (2014) TrypanoCyc: a community-led biochemical pathways database for *Trypanosoma brucei*. *Nucleic Acids Res.*, 43, D637–D644
10. YeastCyc. <http://pathway.yeastgenome.org/>. (21 May 2015, date last accessed).
11. Dharmawardhana P., Ren L., Amarasinghe V., et al. (2013) A genome scale metabolic network for rice and accompanying analysis of tryptophan, auxin and serotonin biosynthesis regulation under biotic stress. *Rice*, 1, 15.
12. Urbanczyk-Wochniak E., Sumner L.W. (2013) MedicCyc: a biochemical pathway database for *Medicago truncatula*. *Rice*, 23, 1418–1423.
13. Keseler I.M., Vides J.C., Castro S.G., et al. (2005) EcoCyc: a comprehensive database resource for *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res.*, 33, D334–D337.
14. YeastCyc. <http://pathway.yeastgenome.org/>. (21 May 2015, date last accessed).
15. Stobbe M., Houten S., Jansen G., et al. (2011): Critical assessment of human metabolic pathway databases: a stepping stone for future integration. *BMC Systems Biology*, 5, 165.
16. Manola F., Miller E, editors. editors. (2004) RDF Primer. World Wide Web Consortium.
17. Bio2RDF: Towards a mashup to build bioinformatics knowledge systems. *J. Biomed. Inform.*, 41, 706–716.
18. Momtchev V., et al. (2009) Expanding the pathway and interaction knowledge in Linked Life data. In International Semantic Web Challenge.
19. Novère N.L., Bornstein B., Broicher A., et al. (2006) BioModels Database: a free, centralized database of curated, published, quantitative kinetic models of biochemical and cellular systems. *Nucleic Acids Res.*, 34 (Database issue), D689–D691.
20. Wishart D.S., Knox C., Guo A.C., et al. (2008) DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Res.*, 36, D901–D906.
21. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A., et al. (2000) Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat. Genet.*, 25, 25–29.
22. Bodenreider O. (2004) The Unified Medical Language System (UMLS): integrating biomedical terminology. *Nucleic Acids Res.*, 32 (Database Issue), D267–D270.
23. Maglott D., Ostell J., Pruitt K.D., et al. (2007) Entrez Gene: gene-centered information at NCBI. *Nucleic Acids Res.*, 35 (Database issue), D26–D31.

24. Whetzel P.L., Noy N.F., Shah N.H., et al. (2011) BioPortal: enhanced functionality via new Web services from the National Center for Biomedical Ontology to access and use ontologies in software applications. *Nucleic Acids Res.*, 39 (Web Server issue), W541–W545.
25. Navas-Delgado I., García-Godoy M.J., López-Camacho E., et al. (2015) kpath: integration of metabolic pathway linked data. Database. doi: 10.1093/database/bav053.
26. Shannon P., Markiel A., Ozier O., et al. (2003) Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks'. *Genome Res.*, 13, 2498–2504.
27. Gao J., Tarcea V.G, Karnovsky A., et al. (2010), 'Metscape: a Cytoscape plug-in for visualizing and interpreting metabolomic data in the context of human metabolic networks.' *Bioinformatics*, 26, 971–973.
28. Beecher C. (2003) The Human Metabolome. In: Harrigan G, Goodacre R, editors. (eds.) *Metabolic Profiling: Its Role in Biomarker Discovery and Gene Function Analysis*. Boston: Kluwer Academic Publishers, pp. 311–319.
29. Ma H., Sorokin A., Mazein A., et al. (2007) The Edinburgh human metabolic network reconstruction and its functional analysis. *Mol. Syst. Biol.*, 3, 135.
30. Magrane M. and UniProt Consortium UniProt Knowledgebase. (2011) A hub of integrated protein data Database 2011.
31. Federhen S. (2012) The NCBI Taxonomy database. *Nucleic Acids Res.*, 40(Database issue), D136–D143.
32. Bairoch A., Apweiler R. (1997) The SWISS-PROT protein sequence data bank and its supplement TrEMBL. *Nucleic Acids Res.*, 25, 31–36.
33. Demir E., Cary M.P., Paley S., et al. (2010) The BioPAX community standard for pathway data sharing. *Nat. Biotech.*, 9, 935–942.

Aproximación al estudio del metabolismo a partir de la teoría de redes

Carlos Rodríguez Caso³¹

Resumen

Gracias a la bioquímica sabemos que la base en la que se sustenta la vida en nuestras células se debe a la acción acoplada de multitud de reacciones. Las bases de datos de metabolismo como KEGG indican que son alrededor de un millar de reacciones. Estas reacciones son las responsables de proporcionar los bloques constituyentes de nuestras estructuras vitales así como la energía necesaria para mantenerlas, repararla y afín de cuentas continuar viviendo y es lo que conocemos como metabolismo.

El presente capítulo busca reflexionar sobre cómo el modo en el que se enseña el **Metabolismo** proporciona una visión parcelada de este sistema, no aprovechando el potencial de introducir aproximaciones que permitan su estudio sistémico. Como respuesta, el presente capítulo proporciona los esbozos de un marco de estudio -la llamada **teoría de redes**- en el que el metabolismo se presenta como una de red de conversión de materia y energía. El capítulo muestra cómo debe construirse una red metabólica. Además ofrece una interpretación basándose en uno de los parámetros más elementales que se pueden calcular: el grado o conectividad de la red. Finalmente proporciona un glosario de términos donde profesor y

³¹ Brain Dynamics SL. Parque Tecnológico de Andalucía 29590 Málaga.

alumno pueden iniciarse en aspectos más elaborados de la teoría de redes.

Este capítulo busca invitar al lector -tanto docente como alumno- a plantearse ejercicios de trabajo con la red metabólica. Dicha aproximación permite tanto la elaboración de trabajos de fin de grado como de práctica computacional en el aula para alumnos por ejemplo de Bioquímica que se encuentran por primera vez con el metabolismo. Para ello capítulo evita el uso de un formalismo evitando una terminología excesivamente técnica.

De la construcción del Metabolismo a su interpretación como una red

El desarrollo de la química orgánica en el siglo XIX dio pie a abandonar definitivamente la idea de que la materia viva está compuesta de algo diferente a la no viva. La síntesis de urea a partir de compuestos inorgánicos (F. Wöhler 1828, Wikipedia contributors 'Friedrich Wöhler'), junto con los experimentos de "fermentación" con extractos de levadura de Pasteur (L. Pasteur 1857, Wikipedia contributors 'Louis Pasteur'), permitieron abandonar cualquier excepción en las leyes de la química cuando se aplican al estudio de los seres vivos. Una vez enterrada la idea "vitalista", es en el siglo XX cuando la bioquímica verdaderamente se desarrolla como un nuevo marco de conocimiento en el que los seres vivos son, en su visión más reduccionista, reacciones químicas.

El fruto del estudio de esas reacciones es lo que hoy conocemos como metabolismo. Gracias al avance de las técnicas de aislamiento y purificación de la química, el estudio del metabolismo ha proporcionado lo que hoy se considera como uno de los aspectos fundamentales que nos conforma como seres vivos: una imbricada red de reacciones acopladas. Sin embargo, el éxito de esta disciplina se ha basado en el "divide y

vencerás". Durante algo más de un siglo, toda una comunidad de científicos ha ido particionando el metabolismo a modo de definir un sistema de estudio accesible a los recursos de la época. La representación por excelencia de este metabolismo es el aportado por el famoso cartel de "*Metabolics pathways*" creado por Gerhard Michal con el patrocinio de *Boehringer Mannheim* (en la actualidad, propiedad de Roche) en 1993: se puede observar el metabolismo como una mapa de algo más de un metro cuadrado y en tipografía minúscula (Michal G. 1993).³²

La visión de cómo se orquesta y se enseña el metabolismo hereda por tanto gran parte de esta visión reduccionista. En esta imagen predomina un esquema de rutas más o menos parceladas donde su interconexión se destaca de forma más bien anecdótica. La razón, como hemos dicho, obedece a esa parcelación lógica de los problemas en sistema de estudio más pequeños. Bajo esta óptica, entendemos que de forma natural salgan las llamadas vías o rutas metabólicas como son, pequeños fragmentos de un gran todo: tal como es históricamente aquella fermentación alcohólica o láctica sugerida por el propio Pasteur en el siglo XIX, o ya en mayor detalle rutas más complejas como los ciclos de la urea y del ácido cítrico, descritos por Hans Krebs en la primera mitad del siglo XX.

Recorriendo la historia y el mapa del metabolismo, podemos ver y entender cómo se van configurando las rutas comunes que aprendimos en las clases de metabolismo: la síntesis y degradación de los ácidos grasos, ciclo de las pentosas fosfato, fotosíntesis u oxidación oxidativa, etc...

A día de hoy podemos decir que, salvo raras excepciones, las grandes avenidas del metabolismo están perfectamente definidas, en especial en

³² Expsy mantiene en la actualidad una versión electrónica, navegable, del mismo en: http://www.roche.com/sustainability/what_we_do/for_communities_and_environment/philanthropy/science_education/pathways.htm

el hombre y en aquellos organismos que consideramos de algún u otro modo útiles para nosotros. Estas avenidas están cartografiadas en mayor o menor detalle en la plétora de manuales (y sus correspondientes ediciones) de bioquímica que existen en la actualidad. Podríamos decir que, frente a otros sistemas multicomponentes como el genoma o el proteoma, el del metabolismo parece que poco va a variar. Aunque cabe decir que estas aseveraciones son muy arriesgadas en Biología y por lo general inciertas. En cualquier caso, existe una descripción suficiente del sistema y este es lo suficientemente grande como para que su comprensión no sea fácil una vez unidas las partes. Es por tanto lícito plantearse una aproximación atendiendo al todo y esto debe ser iniciado desde nuestros primeros encuentros con esta disciplina.

La metáfora de *avenida* que utilizamos para el metabolismo no es casual. Desde un punto de vista pedagógico, muy probablemente motivado por la secuencia en el que estas reacciones fueron descritas por su descubridores, podríamos afirmar que los manuales de bioquímica siguen más o menos la misma estructuración y parcelación del metabolismo. Hablamos de un metabolismo de carbohidratos, iniciado por la glucólisis, seguido del ciclo de Krebs y oxidación oxidativa. A partir de ahí cada libro suele mostrar más o menos un cierto sesgo al detallar uno u otro aspecto del metabolismo. En cursos de iniciación del metabolismo, aspectos como la integración del metabolismo suelen ser tratados una vez se han fijado las rutas y en general abarcando apenas la parte del metabolismo energético.

Un alumno conocedor del metabolismo podrá con mayor o menor fortuna moverse por el mapa pero poco nos podrá decir- al menos sin una reinterpretación del mismo- sobre cuantas veces se utiliza el ATP, o si es la glucosa o el piruvato el elemento más central en dicho mapa. Elo es porque si bien esta aproximación por parcelación es exitosa a la hora de

aprender un mapa de las diferentes rutas del metabolismo, la misma "invita" a pasar por alto otros aspectos que nos ayudarían a entender el metabolismo como un sistema único. El mapa no nos proporciona herramientas y metodología para conocer, en términos cuantitativos, por ejemplo qué elementos están más conectadas, qué partes de la red son más modulares o qué elementos son más centrales en el metabolismo.

La **teoría de redes** y su aplicación al estudio del metabolismo. La teoría de redes es una disciplina especializada de la matemática discreta. Dicha disciplina también es conocida en este campo como *teoría de grafos* y se remonta a los primeros trabajos de Leonard Euler en el siglo XVIII. A principios del siglo XXI, con la digitalización de la información en bases de datos y el desarrollo de Internet, la teoría de redes se popularizó aplicándose a diversos campos para caracterizar y modelizar sistemas compuestos por un número elevado de componentes (o agentes) que interaccionan entre sí.

Esta aproximación ha permitido, entre otras cosas, la parametrización de Internet en cuanto a su patrón de conectividad (Dorogovtsev & Mendes 2013), así como el desarrollo de los algoritmos que sugieren y predicen amistades en las distintas redes sociales. En el campo de la biología ha permitido caracterizar desde un punto de vista sistémico distintas redes celulares como el proteoma, el metabolismo o incluso las redes de interacción genética (Rodríguez-Caso et al 2005).

Esta visión sistémica ha dado pie a la elaboración de los llamados *modelos generativos*: reglas y restricciones en la conexión que permiten proporcionar una explicación de cómo se podría haber formado una determinada estructura de una red con resultados interesantes en cuanto a cómo ha podido evolucionar el proteoma o el metabolismo por ejemplo. Sin entrar en detalle en cómo funcionan este tipo de modelos es

importante resaltar la filosofía de este tipo de metodologías.³³ El objetivo de los modelos generativos consiste en inferir cómo determinados patrones de red que se observan en las redes reales emergen al aplicar unas reglas muy básicas en el proceso de generación de una red. Esta visión dista de la generalmente aplicada en la biología, donde se busca dilucidar cómo ha sido la evolución exacta a partir de las particularidades; en este caso, de cada una de las conexiones de una determinada red.

El punto de partida es la comparación de la red real con un modelo nulo. Lo más simple sería construir una red puramente aleatoria y ver cómo ésta difiere de la real. Esto no es sino aplicar la regla de unir elementos al azar, basándose en una probabilidad determinada. Este modelo es el conocido como *modelo de Erdős-Renyi* (ver glosario) y ha sido ampliamente explorado desde la perspectiva de las matemáticas discretas y física estadística, las dos ramas que actualmente nutren el cuerpo teórico y el avance de esta disciplina (Dorogovtsev & Mendes, 2013). En este modelo se observa que, aplicando esta sencilla regla de unir al azar elementos de un sistema, el reparto de las conexiones entre los elementos se reparte de forma gaussiana. La mayor parte de los elementos tiene un número de conexiones que coincide con su promedio y no se esperan conexiones más allá de un valor determinado por el número de sigmas (varianza) de la distribución. Este tipo de distribuciones son las que observamos para la estatura o peso en una población y eran las que se esperaban antes de tener medios para analizar las grandes redes reales, antes de que tuviéramos la capacidad tanto documental como computacional (poco antes del año 2000) de analizar grandes redes como la de internet o la del proteoma. Se intuía que, si cada conexión en

³³ El lector interesado en este tipo de aproximación encontrará una documentación más adecuada y rigurosa en el libro de Dorogovtsev & Medes 2013 y en la revisión de Newman 2001.

internet o en el proteoma obedecía a una casuística o preferencia propia, era como si a efectos de grandes números se efectuara al azar. Esto implicaba que cuando se pudieran analizarlas su resultado sería el predecible por el modelo nulo de Erdős-Renyi.

Cuando la capacidad de análisis tecnológica y la información de grandes sistemas estuvo accesible se pudo comprobar que esto no era así para la mayor parte de redes reales. Los elementos presentaban una alta heterogeneidad en el número de conexiones. Tanto era así que el promedio de conexiones por elemento nos decía bien poco de la magnitud que abarca dicha red en cuanto al número máximo y mínimo de conexiones que podía albergar un elemento. Este tipo de distribuciones, por semejanza a otro tipo de comportamiento en otra rama de las matemáticas conocidas como *teoría de fractales*, pasó a denominarse *distribuciones libres de escala*, en contraposición a las que sí presentaban una escala característica donde ocurría el comportamiento, como pasa en la distribuciones gaussianas.

Hacía falta entonces modelos que permitieran generar este tipo de redes. El caso paradigmático y más fácil de entender es el de la conexión preferente o "*preferent attachment*" que resume el dicho anglosajón "*the rich gets richer*"³⁴ (Barabasi and Albert, 1999). Este efecto se puede reproducir en un red a través de una regla muy sencilla en los *modelos de Barabasi-Albert* (ver glosario). En este tipo de modelo partimos de una red que comienza con uno o unos pocos elementos conectados entre sí de forma aleatoria y que va creciendo mediante la adición de nuevos elementos. Estos nuevos elementos se conectan al azar a un elemento existente en la red, pero de forma preferente a aquellos elementos que en ese momento están más conectados en la red. Este efecto es el que frecuentemente ocurre en sistemas sociales de intentar conectarse con el

³⁴ O el equivalente dicho español: "*Dinero llama a dinero*".

que está más conectado. La literatura más especializada muestra que con sólo esta regla se genera una red muy parecida a las observadas en diferentes sistemas reales con propiedades diferentes a la que se esperaría en una red generada al azar manteniendo el mismo número de elementos y conexiones de la red anterior (el modelo Erdős-Renyi).

Existen trabajos en esta línea que asumen reglas más cercanas a los sistemas de estudio de la Biología. Es este el caso de la generación de redes de interacción de proteínas mediante las reglas evolutivas de duplicación y diversificación de genes (Pastor-Satorras et al 2003). En una red existente elegimos un elemento al azar y lo duplicamos. Este nuevo elemento hereda exactamente las mismas interacciones que su original. Para simular los procesos de diversificación permitimos que una fracción de las conexiones de la red se vayan redireccionando. Este tipo de aproximación busca comprobar que los resultados de la caracterización de la red conocida anotada en la respectiva base de datos analizada son capaces de generar estructuras modulares como las observadas en las diversificaciones de las familias de distintos tipos de factores de transcripción por ejemplo.

En general este tipo de aproximaciones nos sirve de base o modelo comparativo de lo que esperaríamos cuando ninguna “fuerza motora” más allá de la regla adicional y el puro azar operan sobre la red que estamos creando.

En el caso que nos ocupa del metabolismo, se ha podido postular que éste sigue una *estructura modular, jerárquica y con elementos altamente conectados* (Albert, R et al 2000). Estos elementos altamente conectados (o “hubs”, como se conocen en inglés) no saldrían de un modelo de red conectado al azar como el de ER y sí en el de BA con conexión preferencial. ¿Quiere decir esto que en el metabolismo hay un efecto preferencial por conectarse a elementos ya altamente conectados? La

respuestas tiene difícil contrastación experimental pero abre la posibilidad de plantearse un tipo de preguntas (en este caso en el alumnado) que conecta metabolismo, mecanismos evolutivos y restricciones energéticas.

Pero, ¿cómo se construye una red metabólica? Definición de la red metabólica

Una *red* (ver glosario) en esencia es la representación de un sistema sólo atendiendo a su patrón de conexiones. Si queremos capturar de forma adecuada la naturaleza de las conexiones del metabolismo debemos considerar que los metabolitos se transforman a través de las reacciones químicas. Adicionalmente podemos considerar si éstas se llevan a cabo a través de enzimas y si las mismas están codificadas por uno o varios genes. En esta visión lo que hacemos es añadir capas de complejidad, lo que hace cada vez más complejo el escenario de estudio.

Quedándonos en la situación más simple, una de las abstracciones posibles del metabolismo en una red es a través de los que consideramos una *red bipartita* (ver glosario) en la que existen dos tipos de elementos (*nodos* en teoría de redes): unos que representarán los metabolitos -es decir, materia- y otros que representaran las reacciones -es decir, los eventos de transformación-. En esta red bipartita, como en todas las de este tipo, no existen dos nodos de una misma naturaleza (dos metabolitos, por ejemplo) conectados directamente entre sí. De esta forma podemos leer la red como si fuera una ruta metabólica: tantos nodos entran en el nodo reacción (substratos) y tantos salen (productos). Las reacciones se concatenan a su vez a partir de la interconversión de un metabolito determinado (ver *Figura 1*).

A su vez, si nuestros datos son suficientemente precisos, podemos considerar una direccionalidad en las flechas indicando si la reacción es irreversible o reversible, aunque esto complicara la abstracción.

Pasaríamos a hablar en el argot de redes de una red bipartita que además es *dirigida*. Si además tenemos la enorme fortuna de conocer los flujos de materia o la velocidad en la que un metabolito es transformado en una reacción, podríamos asociar ese valor a cada conexión metabolito-reacción. De este modo tendríamos una *red bipartita dirigida ponderada*.

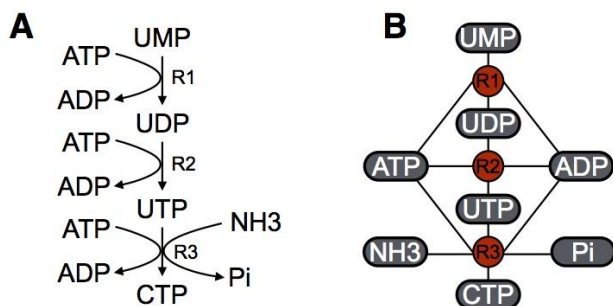


Figura 1. Diferentes representaciones de las reacciones metabólicas acopladas. En este caso la conversión de UMP a CTP acoplada a la transferencia del fosfato gamma junto con la incorporación del grupo amino. Representación típica de un libro de Bioquímica (A). Representación del grafo resultante bipartito (B). Nótese que conserva la restricción de que todo metabolito está conectado a través de una reacción y viceversa.

Cabe decir que cada una de estas informaciones adicionales aporta una complejidad adicional a la red que no siempre favorece al entendimiento del sistema original. No hay que olvidar que, como en la definición de cualquier sistema de estudio, sus límites imponen una simplificación de la realidad necesaria para abordar el problema. Introducir todo implica dificultar el entendimiento del sistema, verdadero sentido por el que hacemos en este caso la aplicación de la teoría de redes (y en general cualquier tipo de abstracción). A veces, por contra, sobre-simplificamos el sistema por necesidades puramente metodológicas, perdiendo el sentido de por qué usamos dicha técnica.

Caer en estas situaciones son los problemas más comunes de cuando hacemos aproximaciones sistémicas y, en opinión del autor de este capítulo, es en este punto donde realmente se da en el clavo de si estamos en el buen camino (o no) para entender algo más sobre el sistema que queremos estudiar.

Obtención de la red

Una vez que tenemos clara la red que queremos construir, debemos encontrar los datos. Afortunadamente, a día de hoy, la información tiende a estar digitalizada, convenientemente indexada y (para estos casos) accesible públicamente en Internet.

Para el caso del metabolismo, tenemos la base de datos KEGG (<http://www.genome.jp/kegg/>), que proporciona una indexación de metabolitos y reacciones (además de genes, ligandos y otros elementos de relevancia biológica) mediante el uso de códigos que permiten trabajar con la información de forma inambigua. Mediante distintas técnicas computacionales a través de la opción de *KEGG FTP* es posible descargar la información de la base de datos y mediante técnicas de extracción de información podemos recuperar el conjunto de reacciones y metabolitos para un determinado organismo.

A partir de aquí existen infinidad de herramientas para el análisis y visualización de redes. La más orientadas al estudio de las redes celulares es la conocida como *Cytoscape* (www.cytoscape.org/) y con la que se han hecho los cálculos y visualizaciones ofrecidas en este capítulo.

¿Qué nos dice la teoría de redes del metabolismo? Observando el grado de la red metabólica.

La red presentada en la *Figura 2* corresponde a la publicada en el artículo de Montañez et al (2010) del metabolismo de *E. coli*. El resultado es

una red de 1480 nodos y 3304 conexiones o aristas (ver glosario). De éstas, 696 son metabolitos y 784 reacciones.

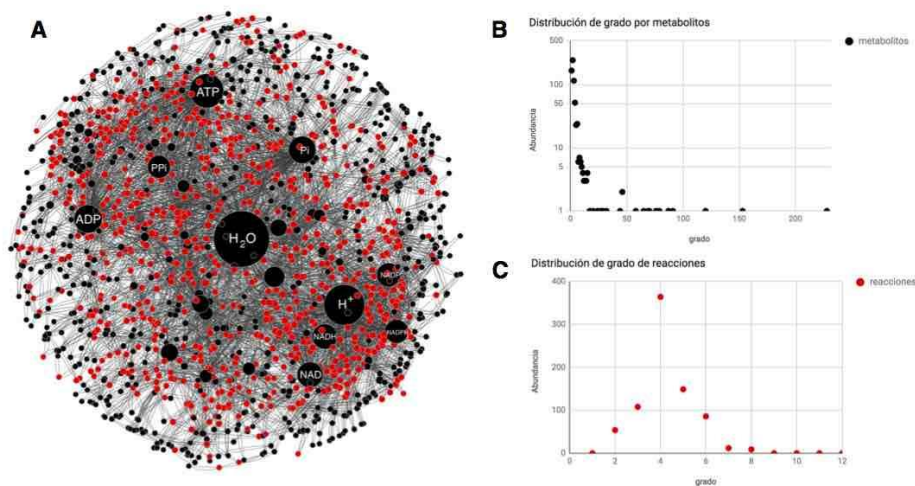


Figura 2. Red metabólica de *E. coli*. Grafo bipartito no dirigido mostrando en rojo las reacciones y en negro los metabolitos. A efectos ilustrativos el tamaño de los nodos se ha mostrado de acuerdo con su grados. Los nodos más conectados están etiquetados (A). Representación de la distribución de grado de los metabolitos (B). Representación de la distribución de grado de las reacciones (C).

Desde un punto de vista didáctico asociamos la interconversión ATP/ADP a una transacción de “moneda energética” del metabolismo. No es de extrañar que sea una de las moléculas altamente conectadas de la red. El NADH, la equivalente, en “pago” en poder reductor, es otra de ellas. A través del estudio de la red podemos ver el ranking de las moléculas más conectadas, tal y como muestra la *Tabla 1*. A través de esta tabla, observamos la importancia de elementos que de forma reiterada vamos viendo en las reacciones metabólicas a lo largo de los

distintos temas de un curso de Bioquímica. De este modo, no es algo que deba extrañarnos, pero quizás sorprenda no encontrar ningún elemento como la D-glucosa, cuya posición en el ranking es la 162, o piruvato (posición 22). El más cercanos de los mencionados en las clases del metabolismo es el glutamato en la posición 15.

Tabla 1 Ranking de los elementos más conectados de la red metabólica de *E. coli* tal y como se describe en Montañez et al 2010. La red, en la versión de la base de datos de KEGG a 2009 está compuesta por 696 metabolitos y 784 reacciones.

Ranking	Código KEGG	Metabolito	grado
1	C00001	Agua	455
2	C00080	Protón	306
3	C00002	ATP	240
4	C00008	ADP	182
5	C00009	Ac. ortofosfórico	174
6	C00003	NAD+	158
7	C00004	NADH	152
8	C00006	NADP	140
9	C00005	NADPH	138
10	C00013	Ac. pirofosfórico	130

Otra información interesante es el número de metabolitos que participan en una reacción. La figura 2C muestra que la máxima complejidad de reacción se alcanza con 8 reactantes en total. En total hay 10 reacciones de este tipo. Podemos, sin necesidad de apelar a conocimientos previos de metabolismo, averiguar si hay algo que explique tal complejidad. A través de interaccionar con el buscador de metabolitos en la página web de KEGG podemos ver que cuatro de ellas son catalizadas por una actividad glutamina-amido ligasa. La *Tabla 2* muestra cuatro de estas diez reacciones. Sabiendo un poco más del metabolismo

en seguida percibimos que en realidad en estas reacciones se acoplan tres tipos de reacciones más simples: la interconversión de la molécula donadora de energía (ATP/ADP), la donadora del grupo amino (Glutamina/glutamato) y una tercera que es la que la realmente define la especificidad de la reacción como es el Deamino-NAD a NAD (1) , UTP a CTP (2) y aspartato a asparragina (3).

Tabla 2. Ejemplo de 4 de las 10 reacciones con mayor número de reactantes implicados en las que esta implicada una actividad glutamina-amido ligasa.

Tipo	Reacción
(1) Deamido-NAD+:L-glutamine amido-ligase (AMP-forming)	ATP + Deamino-NAD+ + L-Glutamine + H ₂ O <=> AMP + Diphosphate + NAD+ + L-Glutamate
(2) UTP:L-glutamine amido-ligase (ADP-forming)	ATP + UTP + L-Glutamine + H ₂ O <=> ADP + Orthophosphate + CTP + L-Glutamate
(3) HCO ₃ ⁻ :L-glutamine amido-ligase (ADP-forming, carbamate-phosphorylating)	2 ATP + L-Glutamine + HCO ₃ ⁻ + H ₂ O <=> 2 ADP + Orthophosphate + L-Glutamate + Carbamoyl phosphate
(4) L-aspartate:L-glutamine amido-ligase (AMP-forming)	ATP + L-Aspartate + L-Glutamine + H ₂ O <=> AMP + Diphosphate + L-Asparagine + L-Glutamate

Desde esta perspectiva podemos mostrar al alumno que el metabolismo, más allá de la importancia fisiológica de cada una de las moléculas, constituye un juego de intercambio de grupos funcionales, poder reductor o liberación de energía. Este ejemplo y el cómo ha aparecido naturalmente desde la observación de parámetros de la red nos muestra que un hilo argumental o marco conceptual para ello puede ser el marco de las redes.

Echando un vistazo al número de reactantes que participan, vemos que hay un máximo de 8 y un mínimo de 2. El promedio está en 4.22 y la distribución de las reacciones sigue razonablemente un gaussiana. Como hemos mencionado anteriormente, que su distribución sea gaussiana indica que es un tipo de variable que obedece a que existen unos

extremos mínimos y máximos que estadísticamente son improbables de sobrepasar. La interpretación del porqué es fácilmente argumentable, ya que una reacción es una interconversión de reactantes, idealmente en un único proceso. Podemos entender que -como mínimo- una molécula se puede convertir en otra. Esto sería una isomerización. También vemos que para aumentar el número de reactantes debemos acoplar más y más procesos y es lógico pensar que, a medida de que este número aumenta (vemos que no más de 8), más difícil es mantenerlo en un único proceso..

Pero ¿qué pasa con los metabolitos? Tal y como muestra la figura 2C, el comportamiento estadístico de éstos es distinto al de las reacciones. Si bien su media se encuentra en 4.76, sus rangos son mucho más extremos (máximo 228, mínimo 1). Vemos que el cálculo de la media no está centrada en el rango de los extremos, Esto nos está indicando que la distribución no obedece a las mismas restricciones que la de las reacciones. Los expertos en el tema dicen que estas distribuciones son libres de escala. A efectos de este capítulo introductorio, como apuntábamos anteriormente, esto viene a indicar que valores como la media no nos aportan prácticamente información de cómo es la distribución de los valores. No sabemos si es esperable una valor de diez o de cien, de ahí que podamos aportar una información comparable a la de las reacciones en cuanto a sus cotas máximas y mínimas.

Sin embargo, en este caso la explicación también es sencilla y precisamente viene de la definición de la red que hemos utilizado. Mientras que una reacción se define como un evento que ocurre en un momento dado entre una serie de reactantes, cada reactante puede participar en multitud de reacciones en distintos momentos. El hecho de que haya unos pocos que son altamente utilizados y una gran cantidad que participa en un número pequeño de reacciones (es la forma de que valores tan extremos permitan dar una media tan baja) indica que esos

altamente utilizados deben tener un papel más especial. Cuando vemos el ranking en la tabla 1, entendemos el porqué de que los intercambiadores de energía y poder reductor estén en el *Top10*.

Según lo expuesto, sólo aplicando la definición del grado es posible sacarle provecho a la teoría de redes como herramienta de aprendizaje del metabolismo. Es notorio destacar que esto es posible aprenderlo y mostrarlo sin siquiera enseñar ni una sola ruta metabólica. La teoría de redes no se queda aquí. Es posible detectar módulos, definir jerarquías hacer comparativas sistémicas y proponer, en base a reglas y modelos generativos, hipótesis sobre cómo el metabolismo está estructurado tal y como lo conocemos. La aplicación de estas técnicas requiere tener conocimientos un poco más profundos de teoría de redes que exceden a la intención introductoria del problema y de la solución para este capítulo. Espero que, sin embargo, la semilla de interés acerca de este tipo de aproximaciones esté sembrada y permita abrir la puerta a nuevas metodologías para una mejor comprensión sistémica del metabolismo.

Nota para el docente

Es importante destacar que la introducción de estas herramientas supone ir a contracorriente de una inercia en el aprendizaje del metabolismo instaurada durante épocas. Por tanto esta labor puede ser complicada y debe tomarse con cautela a través de ensayos graduales a lo largo de la experiencia docente. En este sentido, introducir este tipo de aproximaciones a través de prácticas en el que el alumno interactúe con los datos puede ser una experiencia fructífera de cara a sustituir la visión del metabolismo como un mapa que se ha de aprender por la de un mapa sobre el que se puede aprender cómo se organiza nuestro "ecosistema" químico.

La teoría de redes aplicada a distintos sistemas ofrezca una visión multidisciplinar y por tanto enriquecedora. Sin embargo, tal y como se apunta en Montañez et al (2010), las aseveraciones publicadas en el campo de las redes acerca del metabolismo pueden llegar a ser cuestionables debido a una mala interpretación de lo que aporta una determinada construcción en redes de un sistema metabólico.

En este punto es necesario hacer una aclaración. La abstracción del metabolismo y en general de cualquier sistema en una red implica la *simplificación de la realidad*. Dicha simplificación debe ser consecuente con el tipo de información que queramos extraer o la pregunta que nos hagamos con el sistema. Aunque pueda sonar trivial esto es algo que nos suele ocurrir en el afán de aplicar y adaptar metodologías y medidas procedentes de otros sistemas. En cierto modo, cada abstracción de un sistema en una red debe ser consistente con el tipo de preguntas que se buscan. En este sentido, en el caso de las redes metabólicas, muchos de los trabajos más influyentes en el área se han hecho con unas aproximaciones que simplifican la red a sólo la interacción de metabolitos. La solución para esta simplificación, tal y como se apunta en Montañez et al (2010), metodológicamente es sencilla pero introduce unos sesgos en la estadística que apuntan a cuestionar resultado obtenidos con esas aproximaciones.

Desde un punto de vista docente, hay que evitar caer en el abuso de la metodología sin acompañarla de un juicio de lo que se está haciendo. Si no se hace así, se pueden reproducir comportamientos en los que, sin preguntarse sobre el sistema, se aplican una serie de metodología sin cuestionarse lo que aportan al sistema de estudio concreto, destruyendo el espíritu crítico en una fase del aprendizaje en la que por todos los medios se debería fortalecer.

Referencias

Albert, R., Z. N. Oltvai, A. L. Barabasi, H. Jeong, and B. Tombor. "The large-scale organization of metabolic networks." *Nature* 407, no. 6804 (2000): 651-654.

Barabási, Albert-László, and Réka Albert. "Emergence of scaling in random networks." *Science* 286, no. 5439 (1999): 509-512.

Dorogovtsev, S. N., & Mendes, J. F. (2013). *Evolution of networks: From biological nets to the Internet and WWW*. OUP Oxford.

Michal G. (1993) *Biochemical Pathways* (poster). Boehringer Mannheim: Penzberg.

Montañez R, Medina MA, Solé RV and Rodríguez-Caso R. When metabolism meets topology: Reconciling metabolite and reaction networks. *Bioessays* 32: (2010) 246-256.

Newman, M. E., Strogatz, S. H., & Watts, D. J. (2001). Random graphs with arbitrary degree distributions and their applications. *Physical review E*, 64(2), 026118.

Pasteur, L. (1857). "Mémoire sur la fermentation appelée lactique". *Comptes Rendus Chimie* (in French). 45: 913–916.

Pastor-Satorras R., Smith E, Solé, R. V. (2003). Evolving protein interaction networks through gene duplication. *Journal of Theoretical biology*, 222(2), 199-210.

Rodríguez- Caso, C., Medina, M. A., & Sole, R. V. (2005). Topology, tinkering and evolution of the human transcription factor network. *The FEBS journal*, 272(24), 6423-6434.

Wikipedia contributors, 'Friedrich Wöhler' Wikipedia, The Free Encyclopedia, UTC: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Friedrich_W%C3%B6hler&oldid=779680244> [accessed 25 August 2017]

Wikipedia contributors, 'Louis Pasteur', Wikipedia, The Free Encyclopedia, UTC, <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Louis_Pasteur&oldid=795769242> [accessed 25 August 2017]

Wöhler, F. (1828). "Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs". *Annalen der Physik und Chemie*. 88 (2): 253–256

Glosario de términos³⁵

Arista (también conocido como **conexión**): Representa la relación entre un par cualesquiera de nodos. En teoría de grafos las relaciones siempre se establecen por pares.

Distribución de grado: histograma que muestra el número de nodos que tienen un determinado grado.

Esto son: personas en redes sociales, proteínas en redes de interacción proteína-proteína o metabolitos en redes metabólicas.

Grado (o **conectividad**): Es el número de conexiones que tiene un nodo.

Grafo bipartito: Es aquel grafo que tiene dos tipos de elementos. En este grafo dos elementos de un tipo nunca presentarán una interacción directa. Es decir la interacción entre dos elementos de un mismo tipo siempre estará mediada por un elemento del otro tipo.

Grafo dirigido: Es aquel grafo en el que la relación entre dos elementos puede ocurrir en un sentido pero no necesariamente en el recíproco. Es decir, es direccional. Es decir, un elemento A puede tener un efecto sobre un elemento B pero no tiene por qué ocurrir el efecto recíproco.

³⁵ Información recopilada y adaptada de Newman et al 2001 y Dorogovtsev and Mendes 2013.

Grafo ponderado: Es un grafo en el que la interacción entre un par de nodos viene relacionada por una variable que indica la fuerza de esa relación.

Lista de pares: representación de la red en la que se hace explícita la interacción entre pares de cada interacción en una lista. La ventaja del uso de la lista de pares o matriz de adyacencia obedece más a criterios de optimización de la computación de los algoritmos de teoría de grafos que de la capacidad de capturar la información de las interacciones de la red.

Matriz de adyacencia: es un tipo de representación matemática de la red. Es una matriz cuadrada, es decir una matriz que contiene tantas filas como columnas. tenga la red. Los distintos elementos de la matriz corresponden con cada uno de los posibles pares de interacción entre todos los elementos de la red. Generalmente esta representación suele ser la más matemática ya que permite definir cualquier posible interacción entre dos pares de nodos a través de los índices en filas y columnas de la matriz de adyacencia. Si en la matriz una determinada posición fila-columna presenta un uno en la representación de la red veremos una conexión entre el par de nodos representados en la fila-columna. Por el contrario si hay un cero, no existirá conexión.

Modelo Barabasi-Albert: Modelo generativo de crecimiento de un red en la que partiendo de un número reducido de nodos con interacciones al azar, de forma iterativa se van añadiendo nuevos vértices. Cada vértice añadido se unirá de forma probabilística a alguno o a varios de los nodos preexistentes en la red. La probabilidad de elección de nodo a unirse viene determinada por su grado en la red. A más conectividad del nodo existente, mayor la probabilidad de que se le unan nuevos nodos. Esto genera una distribución de conectividades libre de escala.

Modelo Erdős-Renyi: Modelo generativo en el que dado conjunto de nodos predefinidos, éstos se unen de forma aleatoria según una probabilidad fijada P . La forma de generarla es la siguiente. En un programa informático generamos todas las combinaciones posibles dos a dos de los nodos. Ésta es la matriz de adyacencia en realidad. Para cada posición de la matriz, generamos un número al azar entre 0 y 1. Si el número generado es menor que el de nuestra probabilidad P definida, entonces colocamos un uno en la matriz si no un cero. Siendo más precisos, la forma explicada genera una matriz ER dirigida (ver en glosario red dirigida)

Modularidad: Aquella matriz en la que se pueden identificar fácilmente subregiones de la red debido a que dicha subregión se encuentra más interconectada entre sí, que con el resto de la red.

Nodo (también conocido como **vértice**): corresponde con el elemento de una red. Constituye la abstracción de aquello sobre el que se pueden establecer interacciones.

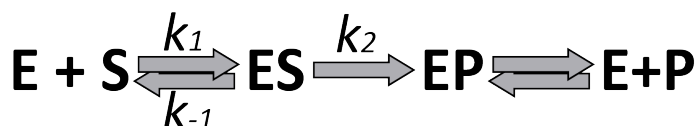
Red: También conocida como **grafo**. Abstracción matemática de un sistema formado por elementos que se relacionan entre sí. El término red suele asociarse a su representación gráfica pero matemáticamente se define por dos conjuntos que corresponden con el listado de los elementos o nodos de la red y el listado de las aristas o conexiones.

Regulación de la actividad de las enzimas

Pilar Roca, Jordi Oliver, Jorge Sastre³⁶

1. Introducción

En este capítulo vamos a estudiar cómo se puede controlar la actividad de las enzimas, es decir cómo puede modificarse la velocidad con la que se transforma el sustrato (S) en producto (P). En el mantenimiento de la vida es importante que un proceso tenga lugar, pero tan importante o más es que tenga lugar a la velocidad adecuada. Hay diferentes estrategias para controlar la velocidad de la actividad enzimática, estas se desprenden de la ecuación de Michaelis-Menten:



$$v = \frac{V_{\text{máx}}[S]}{K_m + [S]} = \frac{k_2[E][S]}{K_m + [S]}$$

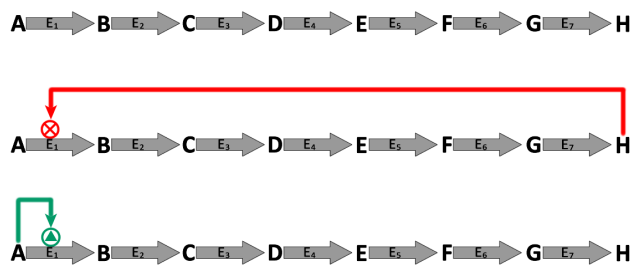
$$V_{\text{máx}} = k_2[E] \quad K_m = \frac{k_{-1}}{k_1+k_2} \approx \frac{k_{-1}}{k_1}$$

Así, la velocidad de acción de una enzima puede controlarse modificando la afinidad de la enzima por el sustrato (K_m), el número de recambio (k_2 , la capacidad del enzima para transformar sustrato en

³⁶ Profesores de la Universitat de les Illes Balears.

producto), la concentración de sustrato ($[S]$) y la concentración de enzima ($[E]$).

La regulación de una vía metabólica se realiza mediante la modulación de reacciones clave de cada vía, no es necesario controlar todas las reacciones de una vía, basta con controlar unas pocas y el resto queda controlado por el efecto del estado estacionario (es decir los cambios de concentraciones de sustratos se contrarrestan por el principio de Le Chatelier). Así, una sola reacción puede gobernar el funcionamiento de toda la secuencia de reacciones que participan en la vía, estas reacciones son las limitantes de la vía y normalmente estas reacciones se encuentran al principio de la misma y en los puntos de ramificación.



Un aspecto importante en los mecanismos de regulación metabólica es la magnitud de la respuesta (grande o pequeña) y el tiempo de respuesta (a largo plazo o a corto plazo). Los mecanismos de regulación metabólica tienen que responder en el tiempo y con la magnitud adecuada a los cambios del entorno para permitir la vida. Así, son necesarios diferentes mecanismos que permitan cubrir un amplio abanico de posibilidades de magnitudes y tiempos de respuesta.

2. Regulación por cambio del número de moléculas de enzima

La actividad de una enzima depende, en primera instancia, de la cantidad de enzima como se desprende de la ecuación de Michaelis-Menten.

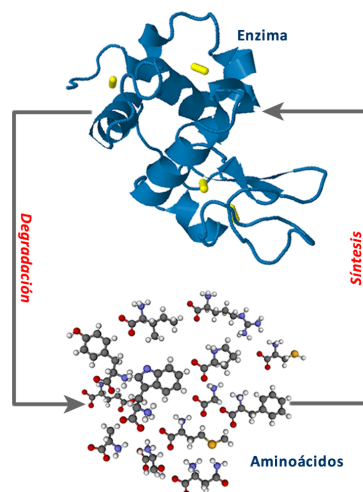
2.1. Síntesis y degradación de enzimas

La cantidad de enzima viene determinada por la velocidad de su síntesis y la de su degradación. La cantidad de enzima puede aumentar de dos maneras: aumentando la velocidad de síntesis o disminuyendo la velocidad de degradación, o por ambos procesos a la vez. Por otro lado, la cantidad de enzima puede disminuir por dos vías: disminuyendo la velocidad de síntesis o aumentando la velocidad de degradación o por ambos procesos.

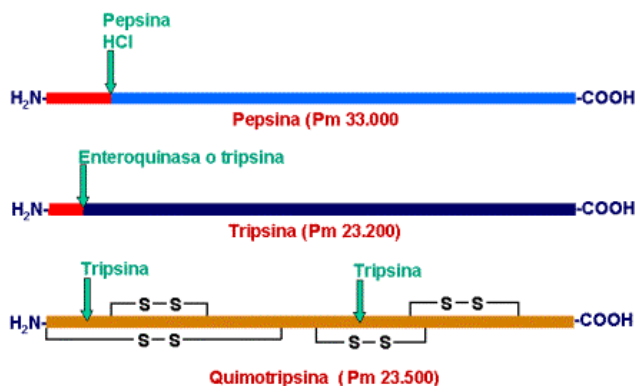
El significado fisiológico de este mecanismo es conseguir una respuesta adaptativa en un periodo a largo plazo con una elevada magnitud de respuesta. Un ejemplo serían las adaptaciones fisiológicas a cambios de la dieta.

2.2. Proenzimas

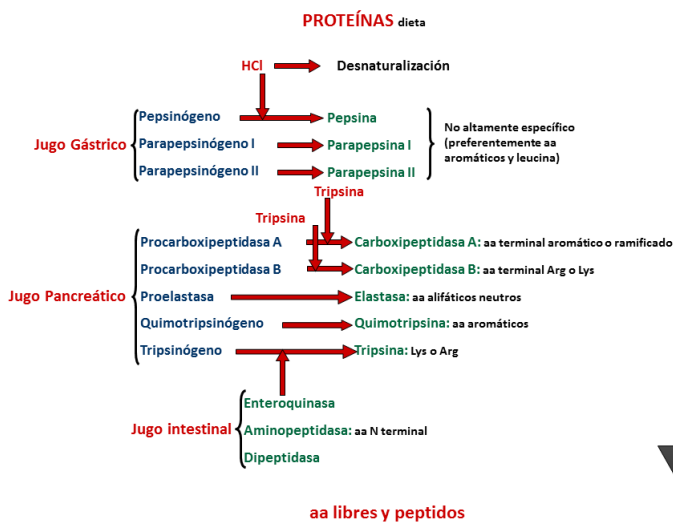
Algunas enzimas se sintetizan en una forma catalíticamente inactiva, llamada proenzima o zimógeno. Para que la enzima pase a la forma activa deben sufrir una proteólisis parcial, en la que se pierde un fragmento de la molécula o varía su conformación, de tal manera que pone de manifiesto (u organiza) su centro catalítico. Esto constituye un mecanismo de control de la actividad enzimática, que es típico de las enzimas digestivas y también participa en el



mecanismo de coagulación sanguínea y de algunas hormonas.



Activación de los zimógenos en el proceso de la digestión



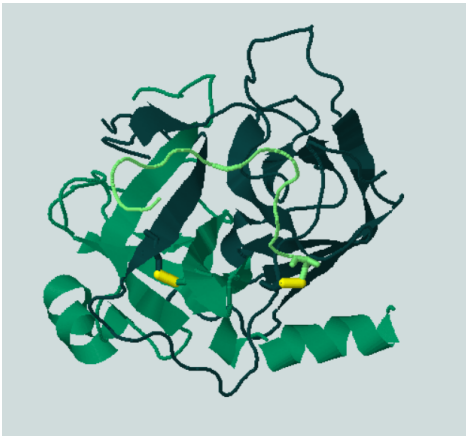
Mecanismo de activación de los zimógenos de pepsina, tripsina y quimotripsina

El significado fisiológico de la síntesis de precursores inactivos de las enzimas permite disponer inmediatamente de grandes cantidades de una enzima activa en respuesta a las demandas fisiológicas, de manera que se

consigue un aumento rápido de la magnitud de respuesta en un tiempo relativamente corto. Un ejemplo sería la ingesta de alimentos (degradación de las proteínas por diferentes proteasas).

Este mecanismo permite una elevada magnitud de respuesta en un período relativamente corto de tiempo.

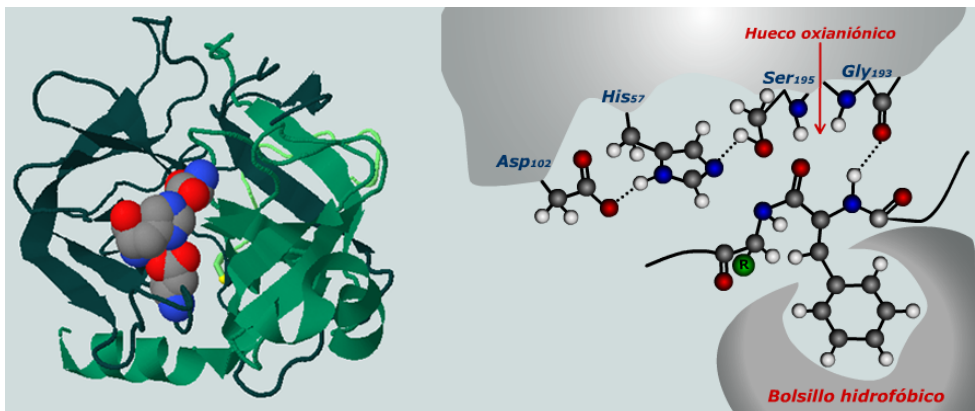
Por ejemplo, podemos estudiar como estas modificaciones proteolíticas modifican la estructura del quimotripsinógeno y lo activan a quimotripsina (visitar <http://gmot.uib.es/moleculas/quimotripsina/quimotripsina.html>).



La quimotripsina bovina es una enzima con actividad proteolítica de 245 aminoácidos, que cataliza la ruptura hidrolítica de enlaces peptídicos adyacentes a residuos aminoacídicos aromáticos. Está formada por tres cadenas polipeptídicas conectadas mediante dos puentes disulfuro intercatenarios

(señalados en color amarillo).

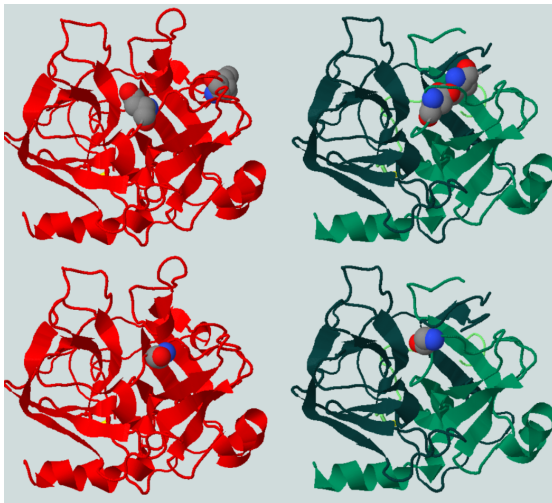
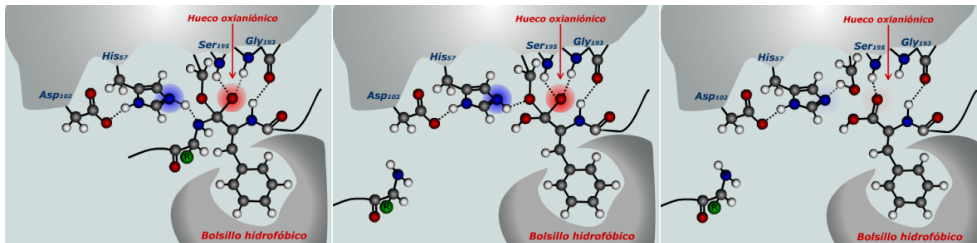
Esta enzima se biosintetiza en forma de precursor inactivo, quimotripsinógeno, que es activado por la ruptura trípica específica de su enlace peptídico Arg15-Ile16, formándose la π -quimotripsina, que experimenta a continuación una autólisis (autodigestión) para eliminar específicamente dos dipéptidos, Ser14-Arg15 y Thr147-Asn148, dando lugar a una enzima activa conocido como α -quimotripsina o quimotripsina. Los aminoácidos esenciales en el proceso de catálisis son la His57 y la Ser195, estos aminoácidos se encuentran localizados en el sitio de fijación del sustrato, junto con el Asp102. Estos tres aminoácidos se encuentran unidos por enlaces de puentes de hidrógeno y se conocen con el nombre de tríada catalítica.



La enzima es específica de la ruptura hidrolítica de enlaces peptídicos adyacentes a residuos aminoácidos aromáticos (Phe, Trp o Tyr) o de grandes residuos hidrofóbicos como la metionina, que aportan el grupo carbonilo del péptido a cortar, este aminoácido encaja en una bolsa hidrofóbica localizada cerca de los grupos catalíticos (aminoácidos que intervienen). La bolsa hidrofóbica está constituida por diferentes aminoácidos (Ser189, Ser190, Met192, Trp215, Gly216, Ser217 y Gly226).

Una vez unido el sustrato a la enzima, la Ser195 ataca nucleofílicamente el grupo carbonilo del péptido a cortar, formando un intermediario tetraédrico (catálisis covalente). El anillo imidazólico de la His57 capta el protón liberado, formando un ion imidazolio. Este proceso está facilitado por el efecto polarizante del ion carboxilato del Asp102, que se encuentra unido por puente de hidrógeno con la His57. El poder catalítico de la quimotripsina proviene de la fijación preferente de este estado de transición. El intermediario tetraédrico se descompone dando el intermedio acil-enzima, bajo la fuerza motriz de la cesión de un protón desde el N(3) de la His57. En el grupo amino saliente, la nueva porción N-terminal de la cadena polipeptídica cortada se libera del enzima y es reemplazada por agua del disolvente. El intermedio acil-enzima es extremadamente

inestable a la rotura hidrolítica debido a las propiedades catalíticas del enzima.



La quimotripsina y el quimotripsinógeno tienen los mismos restos catalíticos, la diferencia para ser una enzima activa o inactiva se debe a la ordenación tridimensional de los aminoácidos claves del centro activo. Así el residuo Ile16 N-terminal de la quimotripsina se traslada desde la superficie del

quimotripsinógeno a una posición interna en la quimotripsina, en donde se forma un enlace salino con el grupo amino catiónico y el Asp194 favoreciendo de esta manera el proceso de catálisis. Por otro lado, el grupo amida de la Gly193 apunta en direcciones diferentes en el quimotripsinógeno y la quimotripsina, de manera que en la quimotripsina puede formar un enlace por puente de hidrógeno que favorece el proceso de catálisis y el quimotripsinógeno no.

3. Regulación de la eficiencia catalítica de las enzimas

3.1. Disponibilidad de sustrato y cofactores

La forma más sencilla de modificar la actividad de una enzima es cambiar la disponibilidad de los componentes de su acción catalítica. En condiciones fisiológicas las enzimas no suelen actuar con su velocidad máxima, es decir no están en condiciones de sustrato saturante, y normalmente las concentraciones de sustrato se encuentran alrededor del valor de la K_m , lo que supone que la velocidad de reacción enzimática pueda modularse y adaptarse a la disponibilidad de sustrato en cada momento.

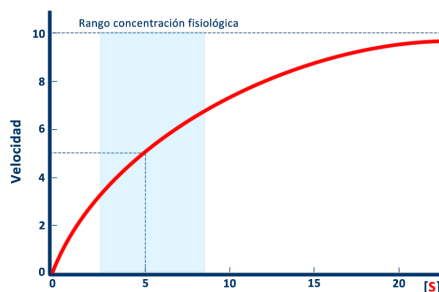
El significado fisiológico de la regulación por disponibilidad de sustrato, es poder modular las vías en función de la disponibilidad del mismo, en presencia de cantidades elevadas de sustrato, las vías funcionarían más rápido, mientras que a bajas concentraciones de éste las vías disminuyen la velocidad. Un ejemplo sería la ingesta de alimentos y el aumento de la disponibilidad de glucosa sanguínea y la acción de las enzimas que utilizan este combustible metabólico.

Este mecanismo permite una respuesta de magnitud moderada y en un periodo corto de tiempo.

3.2. Asociaciones multienzimáticas

Los organismos procariontes y eucariotas han logrado “organizar” las diferentes enzimas que participan en una vía metabólica en una asociación que puede ser de naturaleza diversa:

- Complejos multienzimáticos.
- Enzimas unidos a membranas u ordenadas en función de su participación en la vía.
- Enzimas multifuncionales o conjugados multienzimáticos.

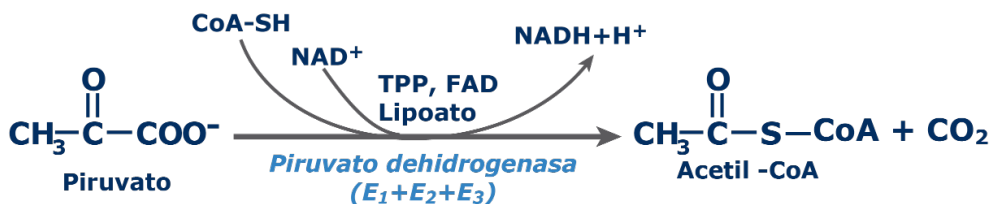


Todos estos mecanismos permiten un aumento en la eficiencia de las rutas metabólicas.

3.2.1. Complejos multienzimáticos

Los complejos multienzimáticos son agrupaciones de enzimas para constituir un complejo único. De manera que el producto que se produce por una reacción enzimática se libera cerca del centro activo de la siguiente enzima, haciendo el suceso de que el enzima y el sustrato choquen sea más probable, optimizado de esta manera la vía.

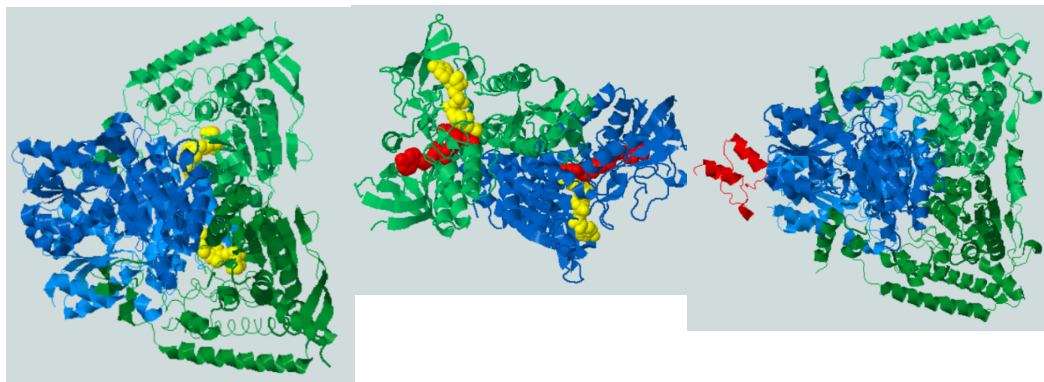
Un ejemplo de este tipo de enzimas es la piruvato deshidrogenasa (visitar <http://gmot.uib.es/moleculas/pyrdh/pyrdh.html>). Esta enzima (PDH) es un complejo multienzimático mitocondrial de muy elevado peso molecular que cataliza la unión del coenzima A al piruvato que se descarboxila, rindiendo en el proceso NADH. Estructuralmente el complejo multienzimático, además de otras proteínas, está formado por 3 enzimas catalizando cada una de estas uno de los pasos de la reacción completa. La estequiometría total de la reacción es:



Las enzimas y las reacciones catalizadas son los siguientes:

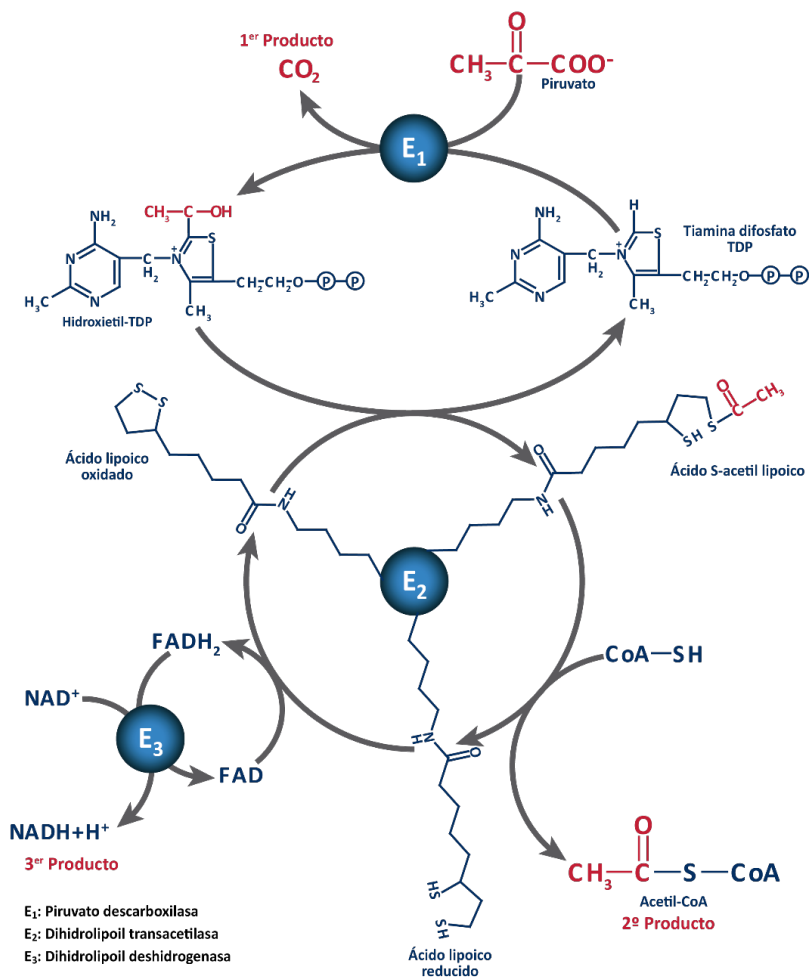
Piruvato descarboxilasa E1 (EC 1.2.4.1): está formada por 2 subunidades α (en verde) y 2 β (en azul). Cataliza la descarboxilación del piruvato y su unión a la lipoamida (amarillo) de la siguiente enzima, la dihidrolipoil transacetilasa E2, con unión del piruvato de manera transitoria al coenzima tiamina pirofosfato de E1. La segunda imagen muestra E1 (4 subunidades -

en verde- y 4 subunidades - en azul) unido al dominio de unión de E2 (en rojo).



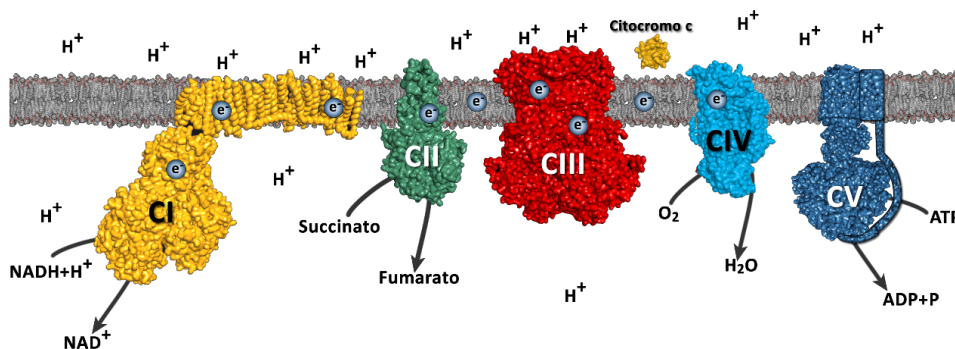
Dihidrolipoil transacetilasa E2 (EC 2.3.1.12): Transfiere el grupo acetil que se encuentra unido a la lipoamida (dominio lipoil de E2) al coenzima A para dar el acetil-CoA producto de la reacción y la lipoamida en su forma reducida.

Dihidrolipoil deshidrogenasa E3 (EC 1.8.1.4): Esta enzima recupera la forma oxidada de la lipoamida, rindiendo un NADH (en amarillo), para ello requiere de la intervención de FAD como coenzima (en rojo).



3.2.2. Enzimas unidas a membranas

Las enzimas están ordenadas en función de su participación en la vía. Las enzimas se pueden encontrar unidas a las membranas y de esta manera facilitar el trasvase de los productos de una reacción a la siguiente. Un ejemplo de este tipo de asociación son los complejos de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa.



El hecho de que se encuentren asociadas a la membrana mitocondrial favorece el proceso de transferencia de electrones entre las diferentes subunidades, debido a que las membranas están compuestas simplemente por dos capas de moléculas (fosfolípidos) por lo que son muy delgadas; se las puede considerar básicamente como estructuras bidimensionales. Debido a que las colisiones intermoleculares son muchos más probables en este espacio bidimensional que en el espacio tridimensional la eficiencia de ciertas vías catalizadas enzimáticamente es mucho mayor dentro de una membrana que dentro de la célula.

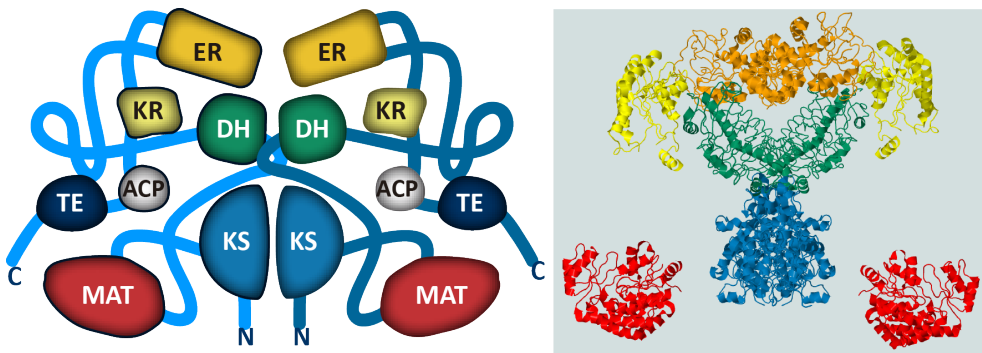
3.2.3. Enzimas multifuncionales o conjugados multienzimáticos

En este tipo de asociación las moléculas de enzimas están unidas de forma covalente. Formando una enzima única con diferentes actividades enzimáticas como es el caso de la ácido graso sintasa.

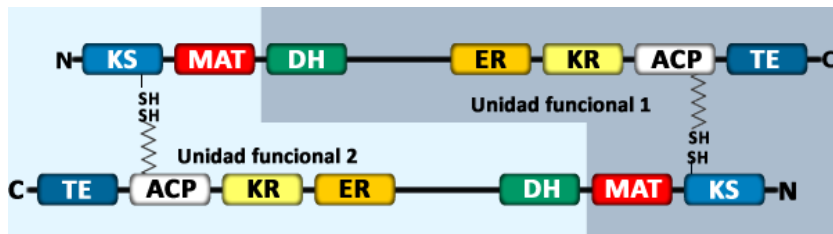
La síntesis de los ácidos grasos, ácido palmítico a partir de acetil-CoA y malonil-CoA, involucra siete reacciones enzimáticas y la presencia de una proteína portadora de acilos (ACP), esta reacción está catalizada en mamíferos por una enzima multifuncional, la ácido graso sintasa. La estequiometría de la reacción es:



La estructura de la ácido graso sintasa (visitar <http://gmot.uib.es/moleculas/FAS/fas.html>) es un un dímero de subunidades idénticas de 260 kD, cada cadena está plegada de modo que forma tres dominios unidos por regiones flexibles. Dominio I, es el punto de entrada del sustrato y la unidad de condensación, contiene la Malonil/Acetiltransferasa (MAT en rojo) y la beta-cetoacilsintasa o enzima condensante (KS en azul). Dominio II, la unidad de reducción, contiene la proteína portadora de acilos (ACP en blanco), la β -cetoacilreductasa (KR en amarillo), la β -hidroxiacil deshidratasa (DH en verde) y la enoilreductasa (ER en naranja). Dominio III, la unidad de liberación del palmitato, contiene la tioesterasa (TE en azul oscuro).

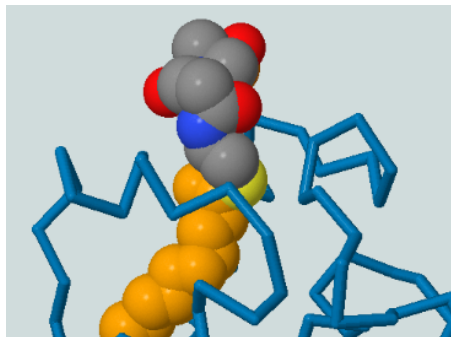


Las dos subunidades idénticas están alineadas cabeza con cola.



El complejo incluye dos unidades funcionales, cada una con dominios, como indican las zonas coloreadas (azul oscuro y claro) que rodean cada unidad funcional, en cada una de las dos cadenas polipeptídicas.

La proteína transportadora, llamada fosfopanteína, es un cofactor que se une a un residuo de serina. Este grupo es flexible, lo que permite transportar la cadena del ácido graso desde un centro catalítico a otro, tanto en la misma cadena como entre las cadenas del dímero (color naranja).



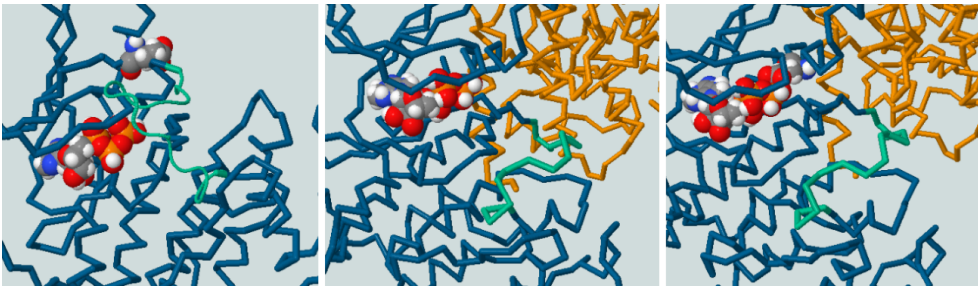
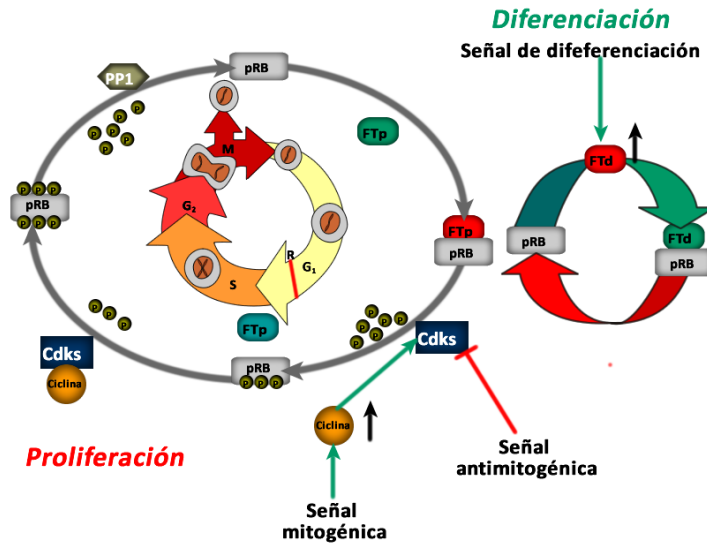
3.3. Asociación con otras proteínas

Algunas enzimas para ser activas tienen que asociarse con otras proteínas, esta asociación induce cambios en la estructura tridimensional de la enzima, lo que puede repercutir en cambios en el poder catalítico (k_2) y en la afinidad del enzima (K_m).

Un ejemplo de enzimas que presenta este tipo de modulación por asociación con otras proteínas son las proteínas quinasas dependientes de ciclina (visitar <http://gmot.uib.es/moleculas/cdk/cdk.htm>).

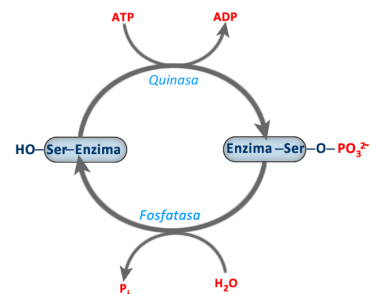
Las proteínas quinasas dependientes de ciclina (cdk) son proteínas cruciales en la regulación del ciclo celular, fosforilando proteínas como la proteína del retinoblastoma. Las cdk cuando están activadas fosforilan residuos Ser o Thr de sus proteínas diana.

Las cdk (azul) son activadas por otras proteínas, ciclinas (naranja). Las ciclinas al unirse a las cdk retiran el lazo T (verde) del centro activo, permitiendo de esta manera que las proteínas diana pueda alcanzar el centro activo y el Glu51 se sitúa dentro del centro activo. Estas modificaciones de la estructura se traducen en cambios de la K_m (afinidad del enzima por los sustratos) y cambios en la capacidad enzimática de la enzima.



3.4. Modulación covalente reversible

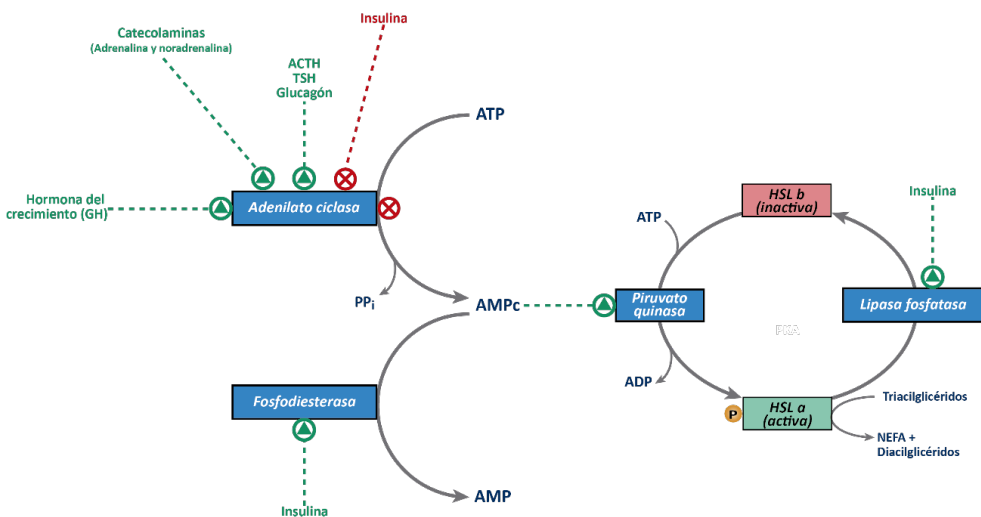
Algunas enzimas pueden presentarse en dos formas, activa e inactiva (o menos activa), que son interconvertibles entre sí. Existen diferentes modificaciones covalentes de los enzimas que provocan un cambio de la actividad del mismo, la más frecuente es la fosforilación pero también se da la adenilación, acetilación, ubiquitinación, etc. Estas modificaciones son reversibles ya que intervienen dos enzimas, una para producir la modificación y una segunda para deshacerla. Así en el caso de la fosforilación hay una quinasa que fosforila



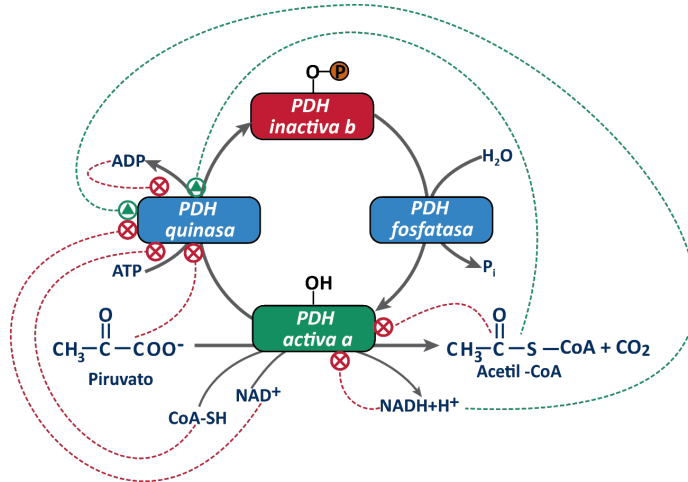
el grupo hidroxilo de una serina, treonina o tirosina, mientras que una fosfatasa hidroliza el grupo fosfato para recuperar la primera forma del enzima. Los cambios que se dan en la enzima (repercuten en modificar la estructura tridimensional) pueden provocar cambios en el poder catalítico (k_2) y en la afinidad del enzima (K_m).

Las enzimas que catalizan la interconversión entre las dos formas, a su vez pueden estar reguladas por diferentes factores, normalmente lo están por hormonas o neurotransmisores. Veamos una serie de ejemplos:

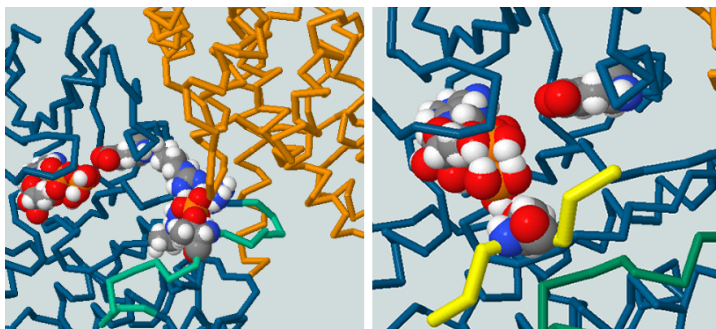
1º Mecanismo por el que las hormonas pueden modificar la actividad de la triacilglicérido lipasa (HSL) modificando su actividad por fosforilación, siendo la forma activa (HSL a) la fosforilada y la forma inactiva la desfosforilada (HSL b).



2º Regulación de la piruvato deshidrogenasa. En este caso la forma activa es la desfosforilada y la forma inactiva es la fosforilada.



3º Otro ejemplo de proteínas que presentan modulación covalente reversible son las proteínas quinasas dependientes de ciclina (Visitar <http://gmot.uib.es/moleculas/cdk/cdk.htm>). Las cdk además de la modificación por otras proteínas para ser completamente activadas deben ser fosforiladas por cdk quinasas. La fosforilación del residuo Thr160 provoca la aparición de una carga negativa en el lazo T, esta carga negativa se estabiliza interaccionando con tres residuos Arg (Arg 50, Arg126 y Arg150), lo que determina que el lazo T quede fijado, estando de esta manera el centro activo de la enzima totalmente accesible para los sustratos de la misma. La proteína diana (amarillo) se une al centro activo y los residuos de Ser o Thr pueden ser fosforilados.



El significado fisiológico de la modulación covalente reversible es el de poder disponer inmediatamente de cantidades mayores de una enzima activa en respuesta a las demandas fisiológicas, de manera que se consigue un aumento rápido de la magnitud de respuesta en un tiempo relativamente corto.

3.4. Alostерismo

El término alosterismo quiere decir otro espacio u otra estructura. Las enzimas alostéricas poseen, además del centro catalítico, otro centro que se conoce con el nombre de centro alostérico. Al centro alostérico se une de manera reversible y no covalente una molécula que recibe el nombre de efector o modulador.

En este tipo de modulación lo que hacemos es variar la conformación de la enzima, no variamos la cantidad de enzima presente, sino que modificamos su capacidad catalítica, bien actuando sobre la K_m o sobre la $V_{m\acute{a}x}$ o sobre ambas. El centro activo es una entidad tridimensional en la que determinadas cadenas laterales de los aminoácidos intervienen con sus grupos funcionales de manera que se unen al sustrato o intervienen en el proceso catalítico. La acción de los moduladores hace más o menos accesible el centro catalítico al sustrato o cambiando la disposición espacial de estos grupos claves provocando un cambio en la capacidad del enzima de transformar S en P.

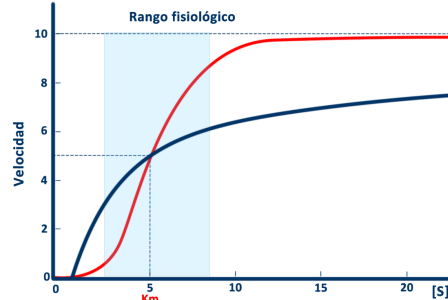
Las enzimas alostéricas presentan una serie de características:

- Presentan el **centro alostérico**, al que se une de forma no covalente el efector.
- El modulador **modifica la configuración espacial de la enzima**, afectando de este modo la estructura del centro activo. El efecto puede ir en aumentar el poder catalítico de la enzima, modulación

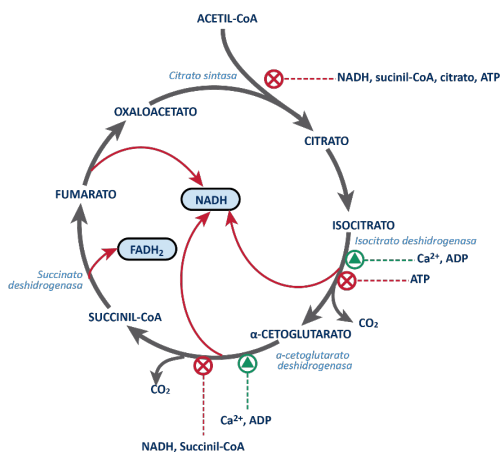
positiva, o en inhibir el poder catalítico del enzima, modulación negativa.

- Pueden poseer un solo modulador o varios moduladores.
- Suelen tener elevado peso molecular.
- Suelen presentar varias cadenas polipeptídicas, normalmente un número par. Es decir, suelen ser **oligoméricas**
- Presentan, en general, **más de un centro activo y centro alostérico**.
- Muchas veces no se ajustan a la cinética de Michaelis-Menten y presentan una cinética **sigmoideal**.

La imagen muestra las cinéticas de saturación de una enzima alostérica con cooperatividad positiva (rojo) y de una enzima con cinética michaeliana (azul).



La modulación alostérica es un mecanismo con moderada magnitud de respuesta en un período corto de tiempo. El significado fisiológico de la modulación alostérica es poder modular las vías en función de la demanda de productos y disponibilidad de sustratos. Por ejemplo, la acumulación de ATP y NADH inhibe el ciclo de Krebs, mientras que la disminución de los mismos activaría el ciclo.



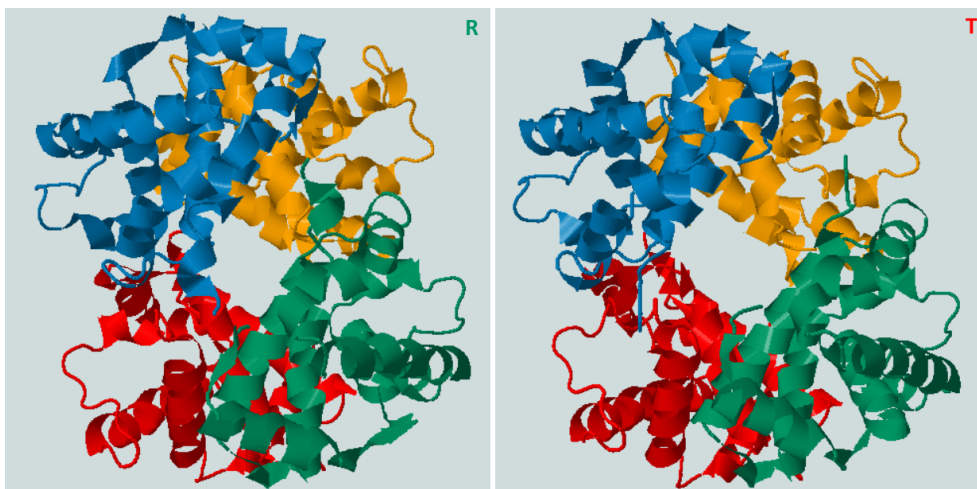
Según el tipo de modulador que presentan las enzimas alostéricas se clasifican en:

- Homotrópicas, cuando el modulador es el mismo sustrato.
- Heterotrópicas, cuando el modulador es una sustancia distinta al sustrato.

3.4.1. La hemoglobina: una proteína alostérica homotrópica

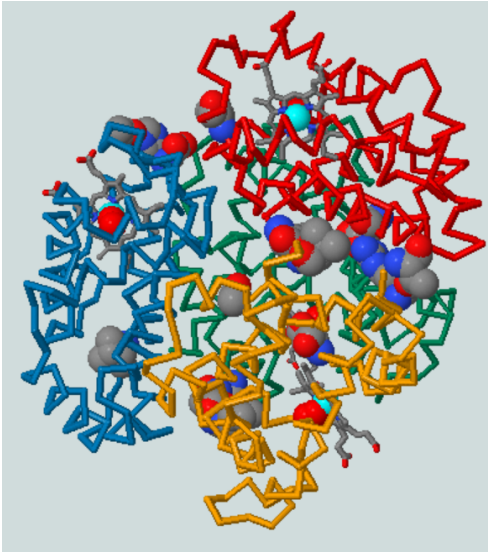
La hemoglobina es una proteína tetramérica que presenta 4 subunidades (dos subunidades α -141 aa- y dos subunidades β -146 aa-) con cuatro centros de unión al oxígeno. La unión del oxígeno a un centro de unión provoca cambios de configuración en la proteína que se transmiten a los otros centros de unión de las otras subunidades de la proteína cambiando su estructura.

La desoxihemoglobina es una molécula más tensa (T), más contraída que la oxihemoglobina, a causa de que presenta 8 enlaces salinos (enlaces por fuerzas electroestáticas), mientras que la oxihemoglobina no los presenta, está más relajada (R).



Estos enlaces salinos están a cierta distancia del grupo hemo, aunque la unión del oxígeno los afecta. El átomo de hierro está $0,4 \text{ \AA}$ fuera del plano del hemo por el lado de la histidina proximal, de manera que el grupo hemo queda un poco curvado (convexo) en el mismo sentido. En la oxigenación, el átomo de hierro se desplaza hacia el plano hemo. La histidina proximal es arrastrada con el átomo de hierro y queda menos inclinada.

En la oxihemoglobina, el átomo de hierro se introduce en el plano de la porfirina de modo que puede formar un enlace fuerte con el O_2 , y el grupo hemo se vuelve más plano. Este movimiento del hierro provoca el cambio de la afinidad por el oxígeno en la hemoglobina. La respuesta está en que el hierro arrastra a la histidina proximal, que estira el resto de la cadena polipeptídica rompiendo algunos enlaces salinos.



Como cada molécula de hemoglobina tiene cuatro grupos hemo, puede unir 4 moléculas de O_2 . La primera unión de oxígeno implica que para arrastrar la histidina proximal tiene que luchar con ocho enlaces salinos. Una vez que se ha unido ya no quedan ocho sino menos porque se han roto varios de estos enlaces salinos, con lo que la segunda ya no lucha

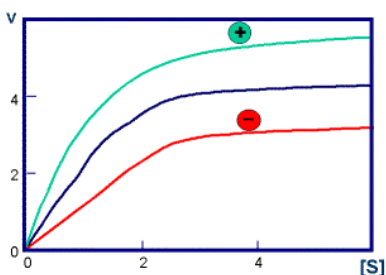
contra ocho sino tal vez con menos, con lo que la resistencia es menor (al tener que arrastrar menos residuos aminoacídicos) siendo cada vez más fácil la unión del oxígeno al grupo hemo. Así, la cooperatividad positiva entre subunidades de una enzima y su correspondiente sustrato permite, en presencia de determinada concentración, que ésta, cambie la configuración de algunas subunidades.

3.4.2. Enzimas alostéricas heterotrópicas

Recordemos que en este caso es una sustancia distinta del sustrato la que modula la actividad enzimática. En las enzimas con cinética heterotrópica, el equilibrio de los cambios de conformación puede desplegarse a la forma activa por la presencia de determinadas

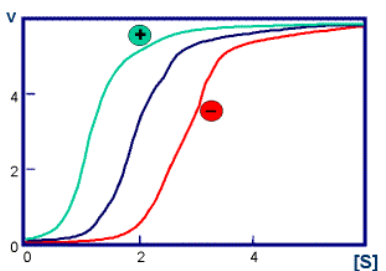
concentraciones de S, activador, o de inhibidor. Los centros catalíticos y alostéricos se pueden encontrar en las mismas subunidades (A). En otros se pueden encontrar en subunidades diferentes (B). En este último caso las subunidades que poseen centros catalíticos se denominan subunidades catalíticas y las que poseen efectores subunidades reguladoras.

Cinética de una enzima con modulación heterotrópica



Sin embargo, una gran cantidad de las enzimas alostéricas son de tipo mixto, es decir tienen interacciones heterotrópicas y homotrópicas.

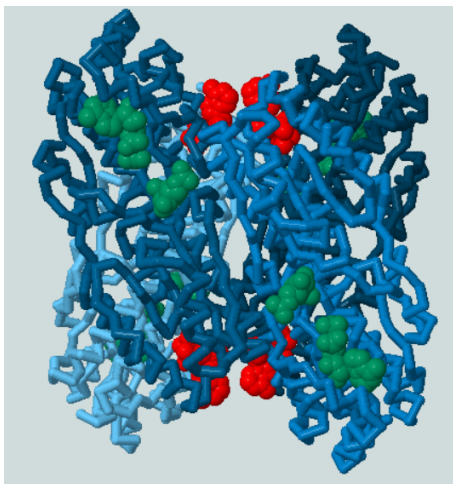
Cinética de una enzima alostérica mixta



Un ejemplo de enzima con modulación heterotrópica es la fosfofructoquinasa-1, una de las enzimas esenciales en el control de la vía glucolítica en mamíferos. La fosfofructoquinasa es la enzima que cataliza la segunda fosforilación de la vía glucolítica.

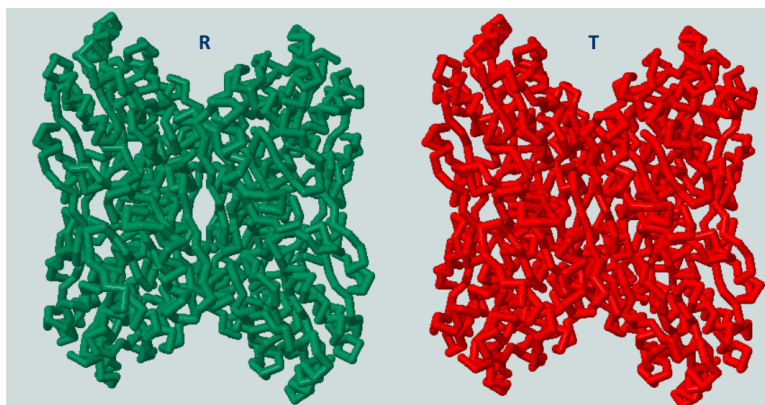
El ATP fosforila la fructosa 6-fosfato hasta fructosa 1,6-bisfosfato (visitar la página web <http://gmot.uib.es/moleculas/Fosfofructoquinasa/pfk.htm>). En el hígado la fosfofructoquinasa-1 es un tetrámero de cuatro subunidades idénticas.

La enzima presenta cuatro centros catalíticos que se sitúan en la interfase de unión entre las diferentes subunidades (sustrato fructosa 6-P y ADP representados en verde) y cuatro centros alostéricos (ADP representado en rojo en la primera imagen de la página siguiente).

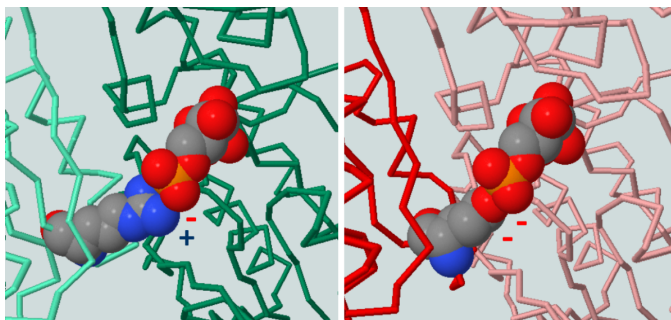


La unión de un activador favorece la forma R (ADP, AMP y fructosa-2,6-bisfosfato) mientras que la unión de un inhibidor (ATP y citrato) provoca la adquisición de la forma T. El ATP, aparte de ser sustrato de la reacción, también es un inhibidor alostérico a elevadas concentraciones. Esto es debido a que se une a un centro alostérico (rojo) de baja afinidad,

distinto del centro catalítico (verde) de alta afinidad.



La fructosa se une al centro activo interaccionando con diferentes aminoácidos, entre ellos una Arg de otra subunidad que debido a su carga positiva atrae a la negativa del grupo fosfato. Sin embargo, en la



forma tensa el lugar de la Arg es ocupado por un Glu que tiene carga negativa, por lo que repele a la fructosa.

3.5. Isoenzimas

Las isoenzimas son formas múltiples de una determinada enzima que catalizan una misma reacción, con diferentes características. Las isoenzimas difieren en su composición de aminoácidos y en su punto isoeléctrico. El significado fisiológico de las isoenzimas es el permitir funcionamientos diferentes de las vías en distintos tejidos.

Por ejemplo, la lactato deshidrogenasa LDH tiene cuatro cadenas polipeptídicas (que son nombradas con las letras M y L) y presenta 5 isoenzimas diferentes⁴ (de músculo esquelético), M₃H, M₂H₂, MH₃ y H₄ (de corazón). Estas isoenzimas difieren en el valor de la K_m y la $V_{máx}$ para el piruvato y el lactato. Así, M₄ presenta K_m bajas y $V_{máx}$ altas para el piruvato, mientras que ocurre lo contrario en el caso de H₄. En el músculo tenemos una glucólisis intensa en el paso piruvato a lactato, mientras que en el corazón tenemos consumo de lactato, interesa que el lactato pase a piruvato.

Cuando una imagen vale más que mil palabras

María Josefa Pérez Rodríguez^{37,38}

Aunque el vídeo como herramienta en la enseñanza se viene utilizando hace ya algunas décadas, en principio se empleaba sólo en cursos de educación a distancia o bien trataba de suplir las clases presenciales para estudiantes a los que no les era posible atender en el aula. En la actualidad, es evidente la importancia adquirida por el uso de los medios audiovisuales, principalmente el vídeo, en la enseñanza a todos los niveles. Esto se ha debido fundamentalmente a dos motivos. El primero de ellos la accesibilidad a la tecnología; los dispositivos electrónicos se han popularizado de manera que la reproducción de vídeos forma parte de lo cotidiano en cuanto a herramientas de comunicación. Un reflejo de todo ello es el enorme desarrollo alcanzado por plataformas tales como *YouTube* o *Vimeo*. Por otra parte, la realización de vídeos está prácticamente al alcance de todos, desde la simple modificación de una presentación, hasta la grabación de una clase en el aula.

Años de investigación han puesto de manifiesto los beneficios del uso de vídeos en la docencia. Dos equipos de psicólogos, Shepard y Cooper (1982) y Mayer y Gallini (1990), establecieron la conexión entre los datos

³⁷ Afiliación: Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.

³⁸ La autora del presente capítulo fue investigadora responsable del proyecto de innovación educativa de la universidad de Málaga "*Técnicas básicas en Bioquímica. Vídeos producidos para alumnos de primero del grado en Biología*" (Proyecto de Innovación Educativa PIE13-174, Universidad de Málaga), al que se alude varias veces en el texto y se cita con el número de enlace [14].

visuales, el proceso de la memoria y el recuerdo del conocimiento adquirido. Independientemente, y desde mi punto de vista, el motivo principal de incorporar material de vídeo a la enseñanza es mejorar la actitud del estudiante hacia los contenidos y promover el compromiso del mismo en su propio aprendizaje. Con este objetivo en mente, no resultaría de ninguna utilidad incorporar nuevas tecnologías para seguir realizando las mismas actividades que se han llevado a cabo tradicionalmente. Para tener alguna probabilidad de éxito, el profesorado deberá tener, por un lado, conocimiento sobre el material que tiene a su disposición y, por otra parte, utilizar su propia creatividad para ponerlo en uso.

Selección de vídeos

Parte del trabajo de cada educador es buscar y seleccionar el material que va a compartir con sus estudiantes. Y no existe diferencia alguna cuando de vídeos se trata. El docente necesitará buscar aquellos que se adecuen a cada necesidad de la clase y cuyo contenido tenga la calidad suficiente. El material disponible es inmenso; sólo en *YouTube* se publican 48 horas de vídeo cada minuto. Sin duda, entre todo ese material hay producciones de gran valor didáctico, pero tratar de encontrarlas simplemente utilizando la palabra "bioquímica" produce más de ciento treinta mil enlaces. La mejor forma de comenzar es explorando sitios que ya han hecho parte del trabajo.

En cuanto al uso que se le vaya a dar, en general se podrían distinguir dos tipos de vídeo. El primero es aquél que proporciona instrucción precisa sobre la materia de estudio, aportando la explicación de un concepto. El segundo es el que se utiliza como un complemento, con la intención de introducir un nuevo tema de estudio, dinamizar una discusión, plantear una pregunta, etc. Éste último tipo no necesita contener tanta información, pero debe poder captar la atención de los alumnos. Al final del capítulo se

incluyen los enlaces a diversas páginas donde poder comenzar una búsqueda [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. De entre ellas, probablemente *iBiology* [2] sea la de contenido más específico y de mayor grado de exigencia para el estudiante.

A pesar de la gran cantidad de recursos disponible, no es descartable que no se encuentre una grabación que se ajuste a la materia de estudio tal y como se pretende. Por otra parte, la mayoría de estos recursos presentan el inconveniente de que las locuciones son en inglés. Si bien la utilización de este idioma ayudará al estudiante a adquirir el vocabulario técnico suficiente para comunicarse, no es menos cierto que también dificultará la comprensión de la materia de estudio, particularmente a los alumnos de los primeros años de grado. En tal caso, habría que considerar la producción de vídeos propios.

En general, hay algunas características a tener en cuenta a la hora de hacer un vídeo para la docencia: 1) La pregunta o el concepto objeto del vídeo debe exponerse claramente, preferiblemente desde el principio. 2) Es recomendable que la duración no exceda de diez minutos, idealmente entre cinco y siete minutos. 3) Debe haber un equilibrio entre la capacidad de entretener y la de instruir. 4) El sonido ha de ser de calidad, al igual que la imagen, de lo contrario el vídeo no será efectivo y conducirá a la distracción del estudiante. 5) Herramientas tales como gráficas, música o animación sólo deberían utilizarse para resaltar el contenido e incrementar la calidad del vídeo. 6) Si fuera posible, debería incluir un resumen al final de la grabación o en una división clara por capítulos, dependiendo del tipo de contenido y de la densidad del mismo. El enlace a *MediaCollege* [9] que se encuentra al final del capítulo proporciona diferentes tutoriales para llevar a cabo el rodaje y la edición de vídeos.

Incluir el vídeo en el programa docente

Una imagen puede valer más que mil palabras siempre que ésta llegue a su destinatario. Proporcionar material de vídeo al alumno como cualquier otro material de la asignatura -libros, separatas, listado de ejercicios- con toda probabilidad no va a surtir el efecto esperado. Si no se ven y discuten en clase o no se planifican actividades utilizándolos como soporte, casi con total seguridad sólo un pequeño porcentaje de los estudiantes va a dedicarles parte de su tiempo. Por ese motivo, al utilizar vídeos para la enseñanza, es necesario planificar cuidadosamente cómo incorporarlos en el programa de la asignatura.

Usar o no tecnologías y cómo hacerlo es obviamente una elección de cada docente. Se pueden aplicar a cualquier materia y, sin la menor duda, a la Bioquímica. Sin embargo, los cursos son diferentes y también lo son los profesores, de los cuales va a depender el desarrollo de las clases. Consecuentemente, es decisión de cada uno elegir las fórmulas pedagógicas precisas para intentar alcanzar resultados concretos. No es la pretensión de este capítulo discutir sobre estrategias de enseñanza. Sólo me voy a limitar a mencionar algunos ejemplos del uso de vídeos para la docencia extraídos de mi propia experiencia y de la de profesionales docentes que a mí me sirven de inspiración.

Uno de los mayores desafíos durante una clase es sin duda **mantener el interés de los alumnos**. Una forma de intentar captarlo es presentar un fragmento de un vídeo, programa de televisión o una película, para posteriormente formular preguntas y dar tiempo a que los alumnos encuentren respuestas, nuevas preguntas o predicciones al respecto. Los fragmentos utilizados pueden conectar el tema de estudio al mundo real o, muy al contrario, a un mundo de ficción. En las primeras clases de cualquier curso de Bioquímica hay que mencionar el agua como disolvente en los seres vivos. Como introducción al tema, en ocasiones he utilizado un fragmento de *Alien* (Ridley Scott, 1979), cuyo protagonista

extraterrestre tiene por sangre un ácido muy corrosivo. Las imágenes de *Alien* están disponibles en Internet y ha habido películas posteriores y video-juegos relacionados con la primera versión, de forma que los alumnos conocen bien al extraterrestre del que les hablo. En la misma situación se encuentra *Los Cazafantasmas*, de la que se ha estrenado una nueva edición recientemente (2016). En la primera película (Ivan Reitman, 1984), el monstruo peligroso era una versión gigante del muñeco gordo, blanco y esponjoso que aparecía impreso en los paquetes de malvaviscos. He utilizado esta secuencia para referirme al empleo de los carbohidratos por los seres vivos como reserva energética, de uso más inmediato que las grasas aunque ocupan más volumen. Del mismo modo se pueden plantear cuestiones sobre los *X-men* para discutir sobre los efectos de las mutaciones del DNA y los sistemas de corrección, y un largo etcétera.

Cualquier profesor ha experimentado la frustración de ver cómo una **discusión en clase** se enfría y la participación de los alumnos decae, aun cuando ha planteado un estudiado tema de debate y ha dejado sobre la mesa preguntas abiertas a diferentes posibles respuestas. Proyectar un vídeo previamente puede dinamizar una discusión en el aula. Los vídeos se pueden proyectar completamente o detenerlos dejando planteados algunos interrogantes. Incluyo el enlace a una selección de seis charlas *TED* sobre Biología, concretamente sobre genómica [10]. Como ejemplo, encuentro especialmente ilustrativa la ponencia de Jennifer Kahn, *Gene editing can now change an entire species -- forever*. En primer lugar, por la actualidad del tema y el enorme impacto social, ético y científico del mismo. En segundo lugar, porque la propia oradora plantea varias interrogantes al final de su intervención, proporcionando ella misma la herramienta para provocar la reflexión y la participación de la audiencia.

Todos tenemos la ambición de que nuestros alumnos alcancen un aprendizaje en profundidad de la materia que impartimos. Y todos

experimentamos la misma decepción si comprobamos que un buen porcentaje de ellos alcanza sólo una comprensión superficial, no siendo capaces de aplicar los conceptos aprendidos a la resolución de problemas y mucho menos de trasladarlos fuera del aula a situaciones en el mundo real.

En algunos casos, un video puede ser tan bueno como un profesor en la comunicación de hechos o la demostración de procedimientos complejos. Con la ventaja añadida de que el estudiante puede trabajar donde prefiera y a su propio ritmo, parando y retrocediendo tantas veces como le sean necesarias. En su ponencia ['Let's use video to reinvent education'](#) [11] Salman Khan -fundador de la *Khan Academy*, que proporciona acceso gratuito a más de 4000 vídeos para la docencia- describe el impacto que puede tener el vídeo en el proceso enseñanza-aprendizaje y anima a los profesores a seguir el modelo de **aula invertida** (*flipped classroom*). Este término fue popularizado por los profesores de secundaria Aaron Sams y Jonathan Bergman del *Woodland Park High School* en Colorado, EEUU. Bergman y Sams (2012) entendieron que las instrucciones sobre el contenido del curso se le podían proporcionar a los alumnos antes de las clases mediante grabaciones de vídeo, liberando el tiempo en el aula para discusiones, ejercicios y resolución de problemas. El propósito del modelo de aula invertida es implicar al estudiante en un *aprendizaje activo*, por el que adquiere una formación significativamente mayor y más en profundidad que con el formato pasivo tradicional (Davis et al., 2012; Deslauriers et al., 2011; Freeman et al., 2014; Waldrop MM, 2015).

Liderado por los cursos OCW (*OpenCourseWare*) del MIT desde 2001 y posteriormente por la *Khan Academy* desde 2006, la educación ha experimentado un cambio ideológico en el que se han implicado las más prestigiosas universidades, poniendo a disposición del usuario global más de 1250 Cursos Online que se pueden descargar gratuitamente y más de

1000 MOOC (*Massive Open Online Courses*), la mayoría de los cuales expide certificado [13]. Esto impone una gran exigencia sobre estas mismas instituciones académicas, ya que deben aumentar y mejorar la experiencia educativa que proporcionan a los alumnos matriculados en sus cursos presenciales. Debido a ello, aunque el modelo de aula invertida se ha aplicado principalmente a la educación primaria y secundaria, cada vez es mayor el número de instituciones que lo están utilizando en la educación superior, obteniendo con ello el máximo provecho de las horas que profesor y alumno dedican al trabajo en clase (Bishop y Verleger, 2013).

En cuanto a la enseñanza de la Bioquímica, no es abundante la literatura sobre la evaluación del modelo. Los resultados disponibles han demostrado ser positivos, aunque no en el mismo grado (McLean et al, 2016; Johanson, 2017; Ojennus, 2016). Esto se explica porque los sistemas de evaluación no son necesariamente equivalentes ni igualmente efectivos (Bevan et al., 2014) pero, sobre todo, por las diferentes formas de usar las teorías pedagógicas en las que se basa el aula invertida (aprendizaje basado en problemas y aprendizaje asistido por pares) para diseñar las actividades en aula. Y es que no hay una única forma de poner en práctica el aula invertida, aunque el objetivo común sea conseguir el aprendizaje activo del estudiante. En un modelo general, los alumnos reciben el contenido del curso en vídeos instructivos cortos antes de las clases presenciales. En el enlace *Técnicas básicas en Bioquímica* [14], se puede acceder a un vídeo sobre *Espectrofotometría* adecuado para el uso en aula invertida preparado expresamente para alumnos de una asignatura sobre metodología en Bioquímica de primer curso del grado en Biología. Los vídeos pueden ser modificados para incluirles cuestionarios y actividades que pongan a prueba la comprensión que va adquiriendo el estudiante. *PlayPosit* [15] es una de las herramientas

disponibles que permiten editar un vídeo y convertirlo en interactivo. La inscripción en la plataforma es gratuita (excepto para funciones avanzadas) y permite hacer un seguimiento simultáneo de las actividades que cada alumno va superando. Igualmente, *TED-Ed* [16] se puede utilizar para encontrar y editar vídeos de *TED Talks*, *TED Ed* y *YouTube*. Una vez en el aula, mediante las actividades planificadas y supervisadas por el profesor, los alumnos deberán poner en práctica lo aprendido previamente, pudiendo tener también la ocasión de trabajar de forma cooperativa con el resto de sus compañeros.

Aunque la idea de aula invertida es simple, realizarla con éxito requiere una preparación muy cuidadosa, tanto en la producción o selección de los vídeos, como de las actividades posteriores a realizar en el aula. Debido a ello, algunos docentes eligen implementar sólo ciertos elementos del modelo o aplicar dicho modelo sólo a ciertos temas del programa (Lax et al., 2016).

Probablemente, la consecuencia más relevante de invertir el aula es que le ofrece al estudiante la oportunidad de hacerse más responsable de su propio aprendizaje, lo que debe conducirle a una mayor implicación en el mismo. Al profesor, el modelo le proporciona la ocasión de cambiar sus prioridades, y pasar de trabajar en clase fundamentalmente para cubrir el programa de la asignatura, a dedicar el tiempo sobre todo a que sus alumnos alcancen mayor comprensión respecto del contenido de dicho programa.

Herramientas virtuales en el laboratorio

Una característica esencial de la Bioquímica -y de las ciencias biológicas en general- es su carácter experimental. Por tal motivo, los estudiantes deben tener la oportunidad de implicarse en un trabajo práctico de laboratorio. Sin embargo, el alto coste de estos trabajos, unido

al gran número de estudiantes y a la reducción de los recursos, ha conducido a un descenso en la programación de clases prácticas en los programas de grado. Esto ha dado lugar al uso extensivo de herramientas virtuales de laboratorio. Un reflejo de ello es la inclusión en el *Science Journal Citation Report* de la revista *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*.

Además de la ventaja económica, los experimentos virtuales permiten soslayar limitaciones éticas, entre otras la reticencia por parte de algunos alumnos relacionada con el uso de individuos o tejidos animales. Por otra parte, las sesiones tradicionales de laboratorio suelen ser de tres horas, insuficiente para acometer análisis extensos en el tiempo. En el laboratorio de prácticas, además, el trabajo del alumno suele ser muy pasivo, simplemente guiado por un protocolo que se les facilita ya elaborado y que la mayoría no llega a asimilar hasta después de finalizada la práctica. Las herramientas virtuales le proporcionan al estudiante la oportunidad de implicarse en un aprendizaje activo basado en la indagación, en la colaboración con otros estudiantes para llevar a cabo el diseño de experimentos, elaborar y probar hipótesis, manejar datos y sacar conclusiones. Todo esto sin verse limitado por la necesidad de adquirir previamente la pericia necesaria para el trabajo de laboratorio.

La inmensa mayoría de los estudiantes reconoce el beneficio del laboratorio virtual (Bean et al., 2011; Dobson, 2009). Particularmente valoran poder trabajar a su propio ritmo y tener garantizados los resultados pudiéndose permitir errar y repetir las veces necesarias sin limitaciones de tiempo ni de material (West and Veenstra, 2012).

Al producir herramientas virtuales para el laboratorio, no sólo hay que pensar en digitalizar un contenido, sino en los resultados de aprendizaje que se pretenden alcanzar. Además, como ya se ha mencionado con anterioridad, habría que considerar la posibilidad de complementarlas con

foros, trabajos en equipo, cuestiones y problemas basados en situaciones reales, todo ello integrado con objeto de crear para el estudiante una experiencia de aprendizaje activo.

De todos los tipos de herramientas que se pueden utilizar, quizá la más simple pueda ser un tutorial sobre un instrumento o alguna clase de manipulación. El vídeo *Uso de pipetas automáticas* [14] es un ejemplo de ello. En él se explica brevemente el empleo correcto de las pipetas más utilizadas en el laboratorio de Bioquímica, aunque no exclusivamente de éste. Desarrollado para los alumnos de primero, tiene por objeto servir de apoyo a los estudiantes durante todas las prácticas del grado, pudiendo éstos acceder a las imágenes cada vez que lo estimen necesario. Por otra parte, en el vídeo *Electroforesis de proteínas SDS-PAGE* [14] se realiza una demostración de cómo llevar a cabo esta técnica. Durante su currículum, los alumnos del grado en Biología tienen la oportunidad de realizar varias electroforesis en agarosa, pero los geles en vertical consumen más tiempo, tanto en la preparación como en la migración, y no son adecuados para sesiones prácticas de tres horas. El vídeo se utiliza para que los estudiantes puedan comparar ambos protocolos, encontrar similitudes y diferencias y discutir las virtudes y limitaciones de cada uno de ellos. Esto les enseña el desarrollo manual de la técnica y, adicionalmente, los ayuda a comprender el fundamento de la misma.

Una materia especialmente adecuada para prácticas virtuales es el trabajo bioinformático con moléculas de proteínas y ácidos nucleicos, utilizando recursos como los proporcionados por el *NCBI (National Center for Biotechnology Information)* [17] y el *EBI (European Bioinformatics Institute)* [18] para el análisis de sus secuencias, o programas de visualización como *RasMol* [19] o *Jmol* [20] para el estudio de sus estructuras. Ambos programas realizan representaciones tridimensionales complejas y, gracias a su interactividad, permiten efectuar el giro de la

molécula, poner de manifiesto subunidades y grupos prostéticos, medir ángulos y distancias dentro de la estructura, etc. En el Departamento de Biología Molecular y Bioquímica de la Universidad de Málaga, los alumnos de segundo del grado en Biología realizan una práctica utilizando *Jmol* con el fin de estudiar algunas de las biomoléculas sobre las que han trabajado en las clases de teoría durante el curso: mioglobina, hemoglobina, DNA y Glutaminil-tRNA sintetasa.

Por último, no quiero dejar de mencionar los laboratorios y simuladores virtuales. La diferencia entre ambos reside en que un simulador permite al usuario modificar parámetros del experimento para producir cambios observables y ser así capaz de analizar la influencia que dicho parámetro ejerce sobre el sistema. Para una comparación, en el enlace *Laboratorio virtual* [21] se puede acceder, entre otras herramientas útiles, a un espectrofotómetro virtual para el análisis espectrofotométrico ultravioleta-visible de diversas sustancias, y a un simulador para realizar espectros de absorción ultravioleta de proteínas y ácidos nucleicos.

A pesar de las ventajas que ofrecen las prácticas virtuales, si se usan de forma exclusiva, presentan ciertas limitaciones para el aprendizaje: los estudiantes no se plantean la forma de realizar correctamente un muestreo; no han de tener en cuenta la variabilidad de las muestras (tipo de órgano, tejido, estadio de desarrollo, condiciones de crecimiento) para elegir variaciones de protocolo, número de muestras y elección de controles adecuados; no han de enfrentarse a datos no significativos o a la dispersión de los mismos; no les permite el desarrollo de habilidades en el uso de técnicas y equipos específicos; no los previene sobre los requerimientos éticos y de seguridad en el laboratorio. Sin embargo, se pueden obtener los mayores beneficios de las prácticas virtuales cuando éstas se usan en combinación con las prácticas en laboratorios tradicionales y, particularmente, cuando ambos tipos de herramientas se

utilizan en el mismo ejercicio práctico. Así, el vídeo *Disoluciones y diluciones* [14] se emplea siguiendo el modelo de aula invertida para las prácticas de primero de Biología. Las preguntas asociadas al vídeo que se le proporciona a los estudiantes previamente a la realización del trabajo en el laboratorio, están relacionadas con cálculos de la concentración de glucosa de una bebida azucarada. Entre otras cosas, éstos han de determinar las diluciones que deberán realizar en el laboratorio que les permitan aplicar un método enzimático para averiguar el contenido en glucosa de la bebida. Una vez realizada dicha medida, deberán comparar los datos obtenidos con los datos esperados a partir de sus propios cálculos y de los cálculos de sus compañeros de grupo.

Estos mismos alumnos realizan otra práctica que consiste en la extracción y análisis de proteínas solubles y pigmentos de dos especies vegetales (espinaca y col lombarda). Para ambos análisis utilizan la espectrofotometría: la concentración de proteínas mediante un método cuantitativo (reactivo Bradford) y la identificación de pigmentos cualitativamente mediante sus espectros de absorción. Para la mayoría de los estudiantes de primer curso resulta difícil asimilar en tan sólo tres horas toda la información que se maneja en la práctica y, particularmente, distinguir las diferencias entre los dos métodos -cuantitativo y cualitativo- que se utilizan durante la misma. Para mejorar el resultado de aprendizaje, es de gran ayuda enfrentarlos previamente a las actividades en el espectrofotómetro virtual [21] que les permite familiarizarse con el proceso y con el significado y el tratamiento de los datos obtenidos.

Es muy posible que en el futuro veamos cómo las actividades en laboratorios virtuales experimentan una gran expansión propiciada por el desarrollo de *Internet2* [22] (proyecto GÉANT en Europa). Estudiantes y profesores de todo el mundo podrán interactuar de forma simultánea como parte de equipos virtuales para completar ejercicios con base en la

red. Las conexiones de alta capacidad permitirán a los estudiantes trabajar juntos en el mismo espacio virtual como si se tratase del mismo espacio físico. Estudiantes, educadores, especialistas en ciencias de la educación y en las distintas disciplinas, deberán trabajar en común para hacer el mejor uso de las nuevas tecnologías y desarrollar los laboratorios virtuales del futuro.

Referencias

Bevan SJ, Chan CWL y Tanner JA. Diverse assessment and active student engagement sustain deep learning: A comparative study of outcomes in two parallel introductory biochemistry courses. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 2014, 42(6), 474

Bergmann J y Sams A. *Flip Your Classroom: Reach Every Student in Every Class Every Day* Iste y ASCD Ed. (International Society for Technology in Education/Association for Supervision and Curriculum Development) EEUU, 2012, ISBN-10: 1564843157

Bean LJ, Fridovich-Keil J, Hegde M, Rudd MK y Garber KB. The virtual diagnostic laboratory: A new way of teaching undergraduate medical students about genetic testing. *Genetics in Medicine*, 2011, 13 (11), 973

Bishop JL y Verleger MA. The Flipped Classroom: A Survey of the Research. *120th ASEE Annual Conference & Exposition*. Atlanta (EEUU) 2013

DesLauriers L, Schelew E y Wieman C. Improved learning in a large-enrollment physics class. *Science*, 2011, 332, 862

Dobson, J. L. Evaluation of the Virtual Physiology of Exercise Laboratory Program. *Advances in Physiology Education*, 2009, 33 (4), 335

Freeman S, Eddy SL, McDonough M, Smith MK, Okoroafor N, Jordt H y Wenderoth MP. Active learning increases student performance in science, engineering, and mathematics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(23), 8410

[Johanson KE](#). A Topic-based Approach for Teaching Metabolism in a Flipped Classroom. *The FASEB Journal*, 2017, vol. 31 no. 1 Sup 751.13

Lax N, Morris J y Kolber BJ. A partial flip classroom exercise in a large introductory general biology course increases performance at multiple levels, *Journal of Biological Education*, 2016, 1

Mayer R y Gallini, J. When is an illustration worth ten thousand words? *Journal of Educational Psychology*, 1990, 82(6), 715

McLean S, Attardi SM, Faden L y Mark Goldszmidt. Flipped classrooms and student learning: not just surface gains. *Advances in Physiology Education*, 2016, 40(1), 47

Ojennus DD. Assessment of learning gains in a flipped biochemistry classroom. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 2016, 44(1), 20

Shepard R y Cooper L. *Mental images and their transformations*, MIT Press/Bradford Books, Cambridge, MA, 1982

Waldrop MM. The science of teaching science. *Nature*, 2015, 523, 272

West J y Veenstra A. Cane Toad or Computer Mouse? Real and Computer-Simulated Laboratory Exercises in Physiology Classes. *Australian Journal of Education*, 2012, 56 (1), 56

Enlaces

- [1] *Learning on Screen*
British Universities Film and Video Council. Recursos audiovisuales en ciencia y tecnología (Biología)
<http://bufvc.ac.uk/gateway/search.php?subject=Biology>
- [2] *iBiology*
Seminarios por los biólogos más relevantes del mundo
<https://www.ibiology.org/>
- [3] *Rtve A la carta*
Acceso a los documentales en emisión y de archivo de Radiotelevisión Española
<http://www.rtve.es/alacarta/documentales/-cienciaytecnologia>
- [4] *Big think. Surprising Science Videos*
Entrevistas con más de 600 líderes del pensamiento en distintas áreas
<http://bigthink.com/videos?topic=67>
- [5] *TED Talks*
Presentaciones fascinantes por líderes mundiales del pensamiento
<https://www.ted.com/topics/biology>
- [6] *YouTube EDU*
Acceso a vídeos de más de 100 universidades
<https://www.youtube.com/edu>
- [7] *PBS Learning Media*
Recopilación de vídeos de calidad y variedad de contenidos del distribuidor público norteamericano PBS
<https://www.pbslearningmedia.org/>
- [8] *AsapSCIENCE*
Clips muy llamativos y divertidos que explican de forma sencilla fenómenos curiosos de la naturaleza y la ciencia
<https://www.youtube.com/user/AsapSCIENCE>
- [9] *MediaCollege*
Conjunto de tutoriales para la grabación y edición de vídeos
<http://www.mediacollege.com/video/>
- [10] *TED. Get into your genes*
Jennifer Kahn: Gene editing can now change an entire species -- forever
https://www.ted.com/playlists/494/get_into_your_genes
- [11] *Salman Khan: Let's use video to reinvent education*
https://www.ted.com/talks/salman_khan_let_s_use_video_to_reinvent_education
- [12] *Khan Academy*
Organización educativa sin ánimo de lucro en línea con más de 4300 vídeos
<https://es.khanacademy.org>
- [13] *Open Culture*
Contiene actualizada toda la oferta de cursos gratuitos en línea y MOOC
<http://www.openculture.com>
- [14] *Técnicas básicas en Bioquímica*
Vídeos producidos para alumnos de primero del grado en Biología. Proyecto de Innovación Educativa PIE13-174. Universidad de Málaga.

<https://www.youtube.com/channel/UCPZ1XkfaLaTdFMCaVZKQ6Rw>

[15] *PlayPosit*

Herramienta para modificar vídeos y hacerlos interactivos

<https://www.playposit.com>

[16] *TED Ed*

Vídeos educativos y herramienta para buscar y editar vídeos TED y de YouTube

<http://ed.ted.com/videos>

[17] *NCBI*

National Centre for Biotechnology Information

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

[18] *EMBL-EBI*

European Bioinformatics Institute

<http://www.ebi.ac.uk>

[19] *RasMol*

Programa para la visualización de gráficos moleculares en tres dimensiones

<http://rasmol.org/>

[20] *Jmol*

Visor de Java de código abierto para estructuras químicas en tres dimensiones

<http://www.jmol.org/>

[21] *Laboratorio virtual*

Espectrofotómetro virtual y simulador de espectrofotometría. Universidad de Alcalá

<http://biomodel.uah.es/lab/abs/inicio.htm>

[22] *Internet2*

[Consorcio](#) sin ánimo de lucro que desarrolla [aplicaciones](#) y tecnologías de [redes](#) avanzadas, la mayoría para transferir [información](#) a alta velocidad. También denominado UCAID (*University Corporation for Advanced Internet Development*)

<https://www.internet2.edu>



RESULTADOS



Resultados del Proyecto de Innovación Educativa PIE15-163

Notas aclaratorias previas:

1ª Sobre el plazo real de vigencia del proyecto.

El Proyecto PIE15-163 contemplaba en su apartado 6D una temporización y cronograma que se extendían entre octubre de 2015 y septiembre de 2017, centrados en un conjunto de 6 actividades que se realizarían en las asignaturas de segundo curso del Grado en Biología *Bioquímica I* (actividades 1 a 3 y 5) y *Bioquímica II* (todas las actividades, 1 a 6). Sin embargo, las actividades previstas en el cronograma para *Bioquímica I* durante el primer semestre del curso 2015/16 no pudieron ponerse en marcha porque la resolución por la que se hacía público el listado definitivo de PIE concedidos y denegados fue firmada por la entonces Vicerrectora de Ordenación Académica y Profesorado Doña María José Blanca Mena en fecha tan tardía como el 16 de diciembre de 2016, siendo comunicada a los IP de los PIE solicitados al día siguiente. Con las vacaciones de Navidad ya a las puertas y tan sólo tres semanas más de clases durante enero de 2016, los componentes del Proyecto acordamos que no tenía sentido realizar las pocas tareas previstas para *Bioquímica I* en ese curso y reservar la puesta en marcha de las mismas al primer semestre del curso 2016-17.

2ª Sobre el apoyo de un "observador externo". Ya en nuestra solicitud comentábamos la conveniencia de contar con un "observador externo". Hemos encontrado la solución con la adscripción voluntaria al proyecto en tal papel del Dr. en Química D. Ángel Luis García Ponce, quien -tras realizar hace dos años el Máster de Profesorado- se ha matriculado en el curso

2016-17 en el Programa de Doctorado *Educación y Comunicación Social* (código 711003) para realizar una tesis doctoral sobre la docencia universitaria de la bioquímica bajo la codirección del Prof. Dr. Ángel Blanco y el IP del presente Proyecto.

Descripción de la experiencia en Bioquímica II durante dos cursos

Durante el curso 2015/16 las actividades de PIE15-163 relacionadas con la asignatura *Bioquímica II* fueron muy numerosas e intensas:

1º Se realizaron múltiples reuniones de coordinación preparatorias, de seguimiento y de evaluación de las tareas. En las **reuniones preparatorias** definimos la estrategia de presentación del Proyecto a los alumnos, las tareas que se les iba a proponer, su temporalización y sistemas de evaluación. Además, con el observador externo definimos una **encuestas sobre la percepción de la asignatura** por parte de los alumnos.

2º En dos **tutorías colectivas** (para todos los alumnos del grupo A y de los grupos B y C) el día previo al comienzo de las clases, presentamos la asignatura, el PIE y sus actividades a los alumnos, les pedimos que participasen en la encuesta anónima mencionada y hubo animados turnos de ruegos y preguntas.

3º Los alumnos repetidores voluntariamente inscritos en las actividades desarrollaron el conjunto de tareas propuestas. Para no cargarles en exceso, limitamos las sesiones presenciales a una tutoría colectiva por mes de curso más una sesión de implementación de sus tareas "lúdico-creativas". Su trabajo no presencial se hizo usando los recursos que para ello provee *Campus Virtual* (en particular, *wiki*).

4º Mantuvimos múltiples tutorías a petición e hicimos un seguimiento exhaustivo de sus progresos. Además, los profesores y el "observador externo" mantuvimos **reuniones de coordinación del seguimiento de las**

tareas. Entre otros asuntos, consensuamos la rúbrica que usamos para evaluar las tareas de nuestros alumnos.

5° En la penúltima sesión presencial, todos los alumnos inscritos participaron en las actividades "lúdico-creativas" que habían sido previamente seleccionadas (mediante votación) entre las propuestas por todos.

6° En la última sesión presencial, pasamos una **encuesta de satisfacción** antes de una prueba de evaluación.

7° Abrimos las actividades 1, 2 y 6 al resto de alumnos de la asignatura.

8° El día oficial del examen de primera convocatoria, volvimos a pasar a todos los alumnos la **encuestas sobre la percepción de la asignatura.**

9° Durante junio y julio hemos mantenido varias **reuniones de coordinación y evaluación de los resultados obtenidos.** Desde entonces el "observador externo" está analizando los resultados de las encuestas (ya tenemos resultados provisionales) con la asesoría del Dr. Ángel Blanco.

10° En junio inscribimos una comunicación científica al *Workshop* sobre docencia de la Bioquímica del XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. La comunicación fue seleccionada para una ponencia oral de 10 min (además del póster), que fue presentada por el IP del PIE15-163 el 7 de septiembre en Salamanca.

Nuestra autoevaluación crítica señala diversas deficiencias que procuramos solventar durante el curso 2016/17. Básicamente, se introdujeron tres modificaciones: a) No se primó la evaluación continua de los alumnos adscritos, lo que quiere decir que (a diferencia de la ventaja que supuso para los alumnos que firmaron el contrato el curso anterior subir de un 15 a un 20% el porcentaje total de nota final de la asignatura asociado a estas actividades) todos los alumnos de la asignatura pudieron conseguir hasta un 15% de su nota final con tareas de evaluación continua, independientemente de que firmaran o no el contrato de

participación en el Proyecto. Con esto conseguimos reducir el número de inscritos de 99 a 42, un número mucho más manejable. b) Se simplificó el seguimiento de las tareas con mayor número de sesiones presenciales: una de dos horas cada dos semanas. c) Se cambió el tipo de tareas a realizar, poniendo el foco en la resolución de problemas y casos relacionadas con los distintos capítulos del temario.

El resto de la estrategia desplegada durante el curso anterior se mantuvo en este segundo curso de aplicación del proyecto, incluyendo las pruebas de diagnósticos, encuestas de percepción y satisfacción y actividades lúdico-creativas. De este periodo hay que destacar dos experiencias científicas y divulgativas singulares:

1º En marzo, publicamos un capítulo de libro y el IP del Proyecto fue seleccionado para una ponencia oral, ambos sobre el tema "*Use of Learning Contract and Problem-Based Learning in a Metabolic Biochemistry Course for Undergraduates in Biology*", en el marco de la *Sixth International Conference on New Perspectives in Science Education*.

2º Presentaremos un póster y el IP ha sido invitado a participar con una ponencia oral sobre el tema "*Is Problem-Based Learning a Motivating Didactic Strategy for Undergraduate Science Students to Study Metabolism?*" en el marco de una mesa redonda sobre iniciativas de innovación educativa en Bioquímica, dentro del *Workshop on Biochemistry and Molecular Biology Education*, que formará parte en octubre de 2017 del *International Congress FEBS3+* (reunión conjunta de las sociedades de bioquímica y biología molecular de España, Francia y Portugal).

Descripción de la experiencia en Bioquímica I durante el curso 2016/17

1° En septiembre, el IP se reunió con los profesores de *Bioquímica I* para definir las tareas que se propondrán en el marco de este Proyecto para los alumnos inscritos en esta asignatura durante el primer semestre del curso 2016-17.

2° A los estudiantes se les ofreció hacer dos tipos de actividades: lúdico-creativas y trabajar sobre temas escogidos de entre los propuestos en una lista confeccionada por los profesores. Desde el primer momento se les dejó claro: 1) que tenían que firmar un contrato de aprendizaje cuyo cumplimiento les otorgaría 0,3 puntos (sobre 10) en la evaluación final; 2) que en función del rendimiento y la evaluación de las tareas voluntarias asociadas al PIE podrían conseguir hasta 0,7 puntos adicionales; 3) que, no obstante, el peso global relativo de las tareas de evaluación continua en la evaluación final sería el mismo que para los alumnos que no firmasen el contrato.

3° A lo largo del semestre, los distintos grupos de trabajo avanzaron en sus tareas autónomamente con la supervisión de los profesores y mantuvieron diversas reuniones de tutoría con los mismos.

4° Al final del semestre, profesores y alumnos participaron conjuntamente en la organización de una Jornada (fuera de horario lectivo) en la que se presentaron los principales productos de sus propuestas de actividades lúdico-creativas y una selección representativa de los temas desarrollados.

Descripción de la metodología de autoevaluación de la propuesta

El control y *evaluación global* de la ejecución del proyecto se está llevando a cabo por el equipo investigador bajo la dirección de su coordinador en *sesiones específicas al término de cada semestre* una vez disponibles los resultados de las convocatorias de exámenes correspondientes. *Al término del primer curso* de ejecución del proyecto se realizó un *análisis DAFO* del mismo para decidir modificaciones concretas a implementar durante el segundo curso de ejecución. El "observador externo" voluntario, Dr. Ángel Luis García Ponce, está cumpliendo el papel de "evaluador independiente interno" a través del análisis exhaustivo (actualmente en progreso) de las encuestas de percepción y satisfacción, además de unas encuestas a los profesores implicados, así como mediante el análisis exhaustivo de todos los procedimientos de evaluación del trabajo de los alumnos. *Al término del segundo año* de ejecución del proyecto se realizará una *evaluación final* del mismo. Las conclusiones se publicarán en alguna comunicación a congreso, artículo en revista especializada o capítulo de libro.

Descripción de los resultados de la evaluación de la experiencia

1º La **evaluación del impacto de la innovación** en la actividad docente no puede ser más satisfactoria en términos de los **incrementos** que se han producido **en las tasas de "adherencia" y de "fidelización"** de los alumnos firmantes del "contrato de aprendizaje. Ello ha conducido a **notables incrementos en las tasas de "éxito" y de "rendimiento"** de la asignatura *Bioquímica II* (y también de la asignatura *Bioquímica I*), como perseguía nuestro objetivo primero, principal y final. En definitiva, el porcentaje de

alumnos presentados y el de alumnos aprobados fue claramente superior entre los alumnos que firmaron el "contrato de aprendizaje" que entre los que no participaron de la experiencia.

2º El **observador externo** mantiene en progreso un exhaustivo análisis de los resultados extraíbles de la **comparación entre los datos de la encuesta de percepción llevada a cabo antes y después de la realización de las tareas asociadas al proyecto PIE**. La complejidad del procesamiento exhaustivo de toda la información disponible impide que las conclusiones definitivas estén disponibles para la fecha de cierre de este libro. No obstante, podemos adelantar que -a rasgos generales- hay notables cambios muy positivos en la percepción global de la asignatura por los alumnos: una vez implicados en las tareas de sus "contratos de aprendizajes", los alumnos reconocen que ese trabajo adicional les ha ayudado a cambiar su visión de la asignatura, a entenderla mejor y a incrementar su confianza en sus propias capacidades para profundizar en sus contenidos con éxito.

3º Una **encuesta de satisfacción** (elaborada por el "observador externo" de acuerdo con las indicaciones y sugerencias aportados por los profesores de la asignatura y por el Dr. Ángel Blanco) se pasó al final de las actividades de cada grupo para que cada alumno la respondiera de forma individual y anónima. En ambos cursos, la encuesta muestra que mayoritariamente los alumnos se muestran satisfechos de la experiencia vivida y confiados en que el trabajo realizado les ayudará a entender y "superar" la asignatura. Cabe destacar que, a pesar de que el curso 2016/17 desaparecieron las ventajas y privilegios que aportaba firmar el "contrato de aprendizaje", de forma global los alumnos participantes han terminado aún más satisfechos de la experiencia que los del curso anterior.

4º Las **reuniones de valoración al final de cada semestre y las entrevistas individuales** que mantuvo el observador externo con cada uno de los

cinco profesores implicados mostraron un agudo inconformismo y un afán de superación por parte de los profesores. A pesar del dato objetivo de la mejora de las tasas comentadas en el punto 1º, los profesores al término del primer curso de aplicación del PIE no estábamos satisfechos en relación a si se había producido alguna mejora real en la asimilación y aprendizaje de los contenidos de la asignatura por los alumnos. Nuestro particular análisis DAFO nos llevo a propugnar una serie de propuestas de cambios para el segundo curso de vigencia del PIE. Sin disponer aún de los datos definitivos del presente curso, toda la información de la que disponemos apunta a que las tendencias marcadas en el primer curso se mantienen después de la aplicación de las medidas correctoras (que pudieron ser percibidas por parte de los alumnos como "desestimulantes", lo cual explica la bajada de 99 a 42 firmantes de "contratos de aprendizaje"). Estamos convencidos de que diversas herramientas pedagógicas ensayadas tienen mayor potencial que lo que hemos podido realizar hasta el momento, circunstancia clave que nos ha animado a continuar el camino emprendido.

Resultados y conclusiones

1º Un primer resultado fue la **encuestas sobre la percepción de la asignatura**, elaborada por el observador externo teniendo en cuenta los comentarios de los profesores de la asignatura y las sugerencias y recomendaciones del Dr. Ángel Blanco (especialista en didáctica de la ciencia).

2º Un segundo resultado fue el contrato de aprendizaje que ofrecimos a la firma de los alumnos repetidores de Bioquímica II que voluntariamente desearon inscribirse.

3º Un tercer resultado fue el éxito de la primera convocatoria a los alumnos repetidores de *Bioquímica II* para que firmaran el contrato de

aprendizaje. Partíamos de una población de más de 300 alumnos matriculados en la asignatura, de los cuales más del 50% eran repetidores. Pues bien, de 161 alumnos repetidores se inscribieron y firmaron el "contrato de aprendizaje" y lo llevaron a término nada menos que 99 alumnos (un 61% de todos los posibles). En el curso 2016/17, el endurecimiento de las condiciones de inclusión y la pérdida de la "ventaja" que en el primer curso tuvo la inscripción para la evaluación continua hizo que el número de participantes bajara a 42 alumnos. Esta fue una bajada buscada por los profesores para corregir deficiencias detectadas en el primer año y para trabajar con un número más manejable de alumnos.

4º Los 24 resúmenes, 24 pósteres y 24 colecciones de 10 preguntas generados son resultados concretos del trabajo de nuestros alumnos de *Bioquímica II* del curso 2015/16. También lo son las colecciones de más de 300 problemas resueltos generadas por nuestros alumnos de *Bioquímica II* del curso 2016/17. Igualmente lo son todas las tareas lúdico-creativas presentadas por los alumnos de los tres cursos implicados en el proyecto.

5º Al final de las actividades volvimos a pasar la encuesta sobre la percepción y una encuesta de satisfacción (elaborada por el "observador externo" de acuerdo con las indicaciones y sugerencias aportados por los profesores de la asignatura y por el Dr. Ángel Blanco).

6º El "observador externo" está realizando análisis exhaustivos tanto de los resultados de la encuesta de satisfacción como de las contestaciones a la encuesta de percepción y las potenciales diferencias entre las respuestas aportadas por los alumnos antes de empezar el curso y al finalizar el mismo. Es nuestro firme compromiso difundir adecuadamente los resultados de estos análisis en reuniones científicas y/o en forma de publicaciones científicas.

7º Un resultado tangible y central para el Objetivo final del presente Proyecto es que hemos conseguido un gran éxito en términos del

incremento en las tasas de "adherencia" y "fidelización" de los alumnos conseguido mediante el uso de un "**contrato de aprendizaje**". Ello ha conducido a **notables incrementos en las tasas de "éxito" y de "rendimiento"** de los alumnos inscritos voluntariamente en el Proyecto, como perseguía nuestro objetivo primero, principal y final. Representativo de lo que aquí se afirma es lo detectado por el IP del PIE15-163 en el grupo A de la asignatura *Bioquímica II*, que él coordina. En la primera convocatoria del curso 2015/16 se presentaron a examen 27 de los 34 alumnos que firmaron el contrato de aprendizaje, esto es, el 79% de dichos alumnos. En cambio del resto de los alumnos repetidores del grupo A sólo el 50% se presentó a examen, porcentaje que se elevó al 64% en el caso de los alumnos de primera matrícula. Entre los alumnos que se presentaron a examen en el grupo A, aprobaron el 70% de los firmantes del contrato de aprendizaje, el 37% de los alumnos de primera matrícula y sólo el 29% de los alumnos repetidores no firmantes del contrato de aprendizaje que hicieron el examen. En la primera convocatoria del curso 2016/17 se presentaron a examen el 76% de los alumnos con "contrato de aprendizaje" frente a un 41% del total de matriculados en la asignatura. Entre los alumnos que se presentaron a examen en el grupo A, aprobaron el 88% de los firmantes del contrato de aprendizaje, y sólo el 37% del resto de alumnos.

En *Bioquímica I* (curso 2016/17, único en el que pudo aplicarse el Proyecto a esta asignatura) los resultados han sido igualmente claros. En el grupo A se inscribieron 32 alumnos (un 37% del total), mientras que en el grupo B se inscribieron 41 alumnos (un 32% del total). Entre los inscritos del grupo A, un 60% de ellos se presentaron al examen final de la primera convocatoria oficial y de ellos un 78% aprobó la asignatura. En contraste, entre los no inscritos del grupo A el porcentaje de presentados al examen bajó a un 46% y de entre ellos sólo un 57% aprobó. Entre los inscritos del grupo B, un 93% de ellos se presentaron al examen final de la primera

convocatoria oficial y de ellos un 79% aprobó la asignatura. En contraste, entre los no inscritos del grupo B el porcentaje de presentados al examen bajó a un 61% y de entre ellos sólo un 50% aprobó.

8º Toda la labor desarrollada por el "observador externo", una vez concluidos sus complejos análisis con la supervisión del Prof. Ángel Blanco y el IP de este Proyecto, se difundirá en congresos especializados, capítulos de libros y/o artículos en revistas especializadas.

10º El primer resultado notable de nuestro objetivo de difundir nuestro proyecto y sus resultados fue nuestra activa participación en el *Workshop* sobre docencia de la bioquímica que tuvo lugar el pasado 7 de septiembre en Salamanca dentro de las actividades del XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. En junio nos inscribimos y remitimos el resumen de la comunicación. En julio se nos comunicó que nuestra comunicación había sido seleccionada como ponencia oral y nos recomendaban que -además- presentásemos un póster. En el *Workshop* el IP del Proyecto presentó el póster, hizo su intervención como ponencia oral (que dio pie a una viva discusión y turno de participación del público, donde se puso de manifiesto que la problemática que presentábamos no era un caso aislado de nuestra asignatura en la Universidad de Málaga) y finalmente repartió un díptico resumen entre el público asistente, con una llamada a la participación.

11º Otros dos resultados de nuestro objetivo de difundir el proyecto y sus resultados han sido el capítulo de libro y la ponencia oral, ambos sobre el tema "*Use of Learning Contract and Problem-Based Learning in a Metabolic Biochemistry Course for Undergraduates in Biology*", en el marco de la *Sixth International Conference on New Perspectives in Science Education*.

12º Como queda comentado más arriba, presentaremos un póster y el IP ha sido invitado a participar con una ponencia oral sobre el tema "Is

Problem-Based Learning a Motivating Didactic Strategy for Undergraduate Science Students to Study Metabolism?" en el marco de una mesa redonda sobre iniciativas de innovación educativa en Bioquímica, dentro del *Workshop on Biochemistry and Molecular Biology Education*, que formará parte en octubre de 2017 del *International Congress FEBS3+* (reunión conjunta de las sociedades de bioquímica y biología molecular de España, Francia y Portugal).

13º Cuando en el ecuador temporal del desarrollo del proyecto PIE15-163 los coordinadores nos planteamos cuál sería la mejor forma de invertir los 1125 euros concedidos al proyecto, decidimos que esta era una excelente oportunidad para reflexionar acerca de la enseñanza del metabolismo y de poner por escrito dichas reflexiones en un libro, al que hemos titulado: "*La enseñanza del metabolismo: retos y oportunidades*".

Nos comprometemos a hacer pública la versión electrónica de este libro en el repositorio institucional RIUMA.

CODA FINAL



El aprendizaje de la Química.
Aspectos importantes a la luz de la investigación didáctica
Ángel Blanco López¹

Introducción

Es una opinión generalizada entre investigadores y profesores que los estudiantes tienen grandes dificultades para aprender Química:

"...Así, los estudiantes encuentran la Química como uno de sus cursos más difíciles en los niveles de secundaria y universidad." (Gabel, 1998, pág. 233).

"El aprendizaje de la Química presenta altas demandas conceptuales, quizás más de lo que se constata en otras muchas materias escolares. Así, es percibida como difícil y pesada por un gran número de estudiantes y, por tanto, los cursos de Química son más bien impopulares." (De Jong et al., 1998, pág. 253).

"Para muchos la Química hace referencia a algo críptico, sólo apta para iniciados, vestidos con bata blanca, que trabajan en una habitación llena de frascos y extraños aparatos humeantes... Sin embargo, la Química es algo presente en nuestra vida diaria, mucho más familiar de lo que la mayoría cree. Tan familiar como preparar un café o una suspensión con un antibiótico infantil. Pero es cierto, tal como muestra la experiencia de muchos profesores, que aprender Química no resulta sencillo." (Pozo y Gómez, 1998, pág. 151).

¹ Afiliación: Didáctica de las Ciencias. Universidad de Málaga. Correo electrónico: ablancol@uma.es

Esta opinión también es compartida por los propios estudiantes cuando se les pregunta a tal efecto (Jiménez et al., 1987; Childs y Sheehan, 2009) lo que puede influir en su motivación (Furió, 2006) y en la generación de actitudes negativas hacia la Química y su aprendizaje en diferentes niveles educativos (Muciño y Saamano, 2007; Molina et al., 2011).

¿Por qué es difícil aprender Química? Desde un punto de vista muy general podemos decir que las causas tienen que ver, al igual que ocurre con otras disciplinas, con la interacción entre las características específicas de la disciplina, su naturaleza, y la forma en que los alumnos aprenden (Pozo y Gómez, 1998) más las variables relacionadas con el profesor y la enseñanza.

Se presenta en este capítulo un análisis de algunos de los aspectos que la investigación didáctica ha puesto de manifiesto como importantes en el aprendizaje de la Química. Creemos que muchas de ellas pueden ser también importantes en el aprendizaje de la Bioquímica, aunque esta disciplina tiene otras características distintivas que, sin duda, influyen en su aprendizaje (Vella, 1990; Wood, 1990; Tibell y Rundgren, 2010).

La naturaleza de la Química

La enseñanza y el aprendizaje de la Química es una empresa muy compleja y existe bastante consenso entre los educadores en considerar que una de las razones de esta complejidad estriba en la propia naturaleza de esta disciplina, lo que lleva a plantearnos la siguiente cuestión: ¿qué es lo que hace a la Química especialmente difícil? y que obliga, a su vez, a preguntarse previamente ¿qué es la Química? y para ello es necesario analizar su objeto de estudio y su finalidad.

Objeto de estudio y forma de proceder de la Química

La Química² es la ciencia que se ocupa de la materia, pero no desde el punto de vista del ser, de lo que es en sí misma como ser material, ni tampoco como un soporte de la energía o de los cambios energéticos- como lo hace la Física- es decir, no estudia la materia en general, ni la materia indiferenciada, sino las distintas clases de materia que existen en el mundo, y las transformaciones sustanciales que pueden sufrir, así como los nuevos materiales que el hombre crea o puede crear en el futuro (Rodríguez, 1986). La Química está interesada en conocer cada vez mejor todas las especies químicas que existen en el Universo.

La especie química constituye el objeto de estudio de la Química y como tal concepto se delimitó por primera vez con referencia al concepto de molécula. Más tarde, al investigarse el estado sólido, hubo que ampliarlo tras comprobar que no todas las sustancias están formadas por moléculas en sentido clásico. Se definió entonces como *todo sistema de átomos unidos entre sí por fuerzas de enlace*. Son las entidades que sufren las transformaciones químicas (reacciones) que también son objeto de estudio de esta ciencia.

La base del proceder de la Química está constituida por las observaciones y las medidas de las propiedades y de las reacciones de las sustancias. Los principios y las teorías se han desarrollado para sistematizar, racionalizar y explicar dichas propiedades y reacciones, así como para poder efectuar predicciones razonables referentes a sustancias que todavía no han sido estudiadas o sintetizadas. La experiencia de hacer

² Aunque utilicemos la palabra en singular, esto no impide reconocer la pluralidad de tradiciones históricas que existen en este campo, de métodos y de objetivos científicos, así como la variedad de campos interdisciplinarios en los que hoy día trabajan los químicos. Al hacerlo de esta forma nos referimos a la llamada Química en sentido estricto de la palabra, o el núcleo central de la Química (Schummer, 1998).

Química es tanto visual como intelectual y, por ello, es conveniente tratar de transmitir ambos aspectos al estudiante (Brady y Holum, 1988).

Al estudiar la constitución, las propiedades y las transformaciones de la materia, resulta que su objeto de estudio es todo el Universo. De hecho, la Química no se puede deslindar completamente de ninguna de las demás ciencias naturales. La Biología estudia las sustancias en los organismos vivos, la Geología se ocupa de las rocas y minerales que componen la tierra; la Astrofísica está interesada en las sustancias que se encuentran en las estrellas y en el espacio interestelar. Esta superposición entre la Química y las restantes ciencias ha conducido al desarrollo de muchas áreas interdisciplinarias tales como la Bioquímica (la química de la materia viva), la Geoquímica (la química de las rocas y los minerales) y la Cosmoquímica (la química de las estrellas y del espacio interestelar). Consecuentemente, el estudio de la Química es importante no sólo por ella misma sino también porque resulta imprescindible para alcanzar una comprensión plena de otras muchas ciencias y sus aplicaciones (Prieto, 1989).

No obstante, existe un cierto *estilo especial* que distingue al químico del físico, y que bien pudiera derivarse de la gran tradición artesanal de metalúrgicos y alquimistas que la Química ha heredado del pasado, lo que introduce aspectos de identificación característicos de esta ciencia. Como indica Kuhn (1975), debido a que las artesanías son una fuente accesible de hechos que fortuitamente no podrían descubrirse, la tecnología ha desempeñado frecuentemente un papel vital en el resurgimiento de nuevas ciencias, entre las que la Química ocupa un lugar destacado.

La Filosofía de las Ciencias tiene mucho que decir a la hora de clarificar el objeto de estudio de la Química y perfilar implicaciones didácticas. Quizás, como indica Erduran (2000), la Didáctica de las Ciencias no haya prestado suficiente atención a las diferencias que caracterizan a la

adquisición de conocimientos (la naturaleza de las teorías, de los modelos y de las explicaciones) en los diferentes campos de la ciencia. Mientras que, por ejemplo, la tendencia en Física es a la matematización, la Química se centra en clasificaciones basadas en modelos químicos que van más allá de los aspectos cualitativos de la materia, tales como el color, el sabor o el olor. La historia de la Química también tiene mucho que decir a la hora de fundamentar su enseñanza (Furió et al., 2000).

Desde el comienzo de los años 90 existe un interés creciente en examinar a la Química como una rama de la ciencia con distinción propia. A través de la Filosofía de la Química³, un campo emergente, se está desarrollando un esquema interdisciplinario con el objetivo de conseguir una mejor comprensión del desarrollo del conocimiento en esta disciplina científica. En este sentido, tiene un valor importante los trabajos que intentan delimitar las partes características de la Química que pueden distinguirla de otros campos interdisciplinarios, aplicados o especializados y que se resisten a su reducción fisicalista. Estos aspectos, a los que Schummer (1998) denomina *the chemical core of chemistry*, formarían un tipo de estructura cognitiva de la Química que básicamente estaría formada por:

1. La sistematización del conocimiento químico experimental.
2. Clarificación de las especies químicas.
3. Sistemas de clasificación.

³ Como exponente de esta creciente atención puede citarse la aparición de dos revistas exclusivas sobre Filosofía de la Química (*HYLE- An International Journal for the Philosophy of Chemistry*, aparecida en 1995 y *Foundations of Chemistry* en 1999) y el caso de *Science & Education* que publica trabajos que relacionan la ciencia y la educación. La primera conferencia internacional sobre esta materia se celebró en 1994.

4. Fundamentación teóricas a partir de las teorías químicas de las fórmulas estructurales.

Si la enseñanza quiere resaltar las características distintivas la Química, debe incluir conocimientos y reflexiones sobre estos aspectos. Hoffman (1995) la identifica como un campo diferenciado de la investigación científica y, así, considera que los químicos modelan la estructura y funciones de la materia para explicar sus propiedades y sus cambios. La modelización permite a los químicos desarrollar, evaluar y revisar el conocimiento químico. Se pregunta este autor si no sería, por tanto, un aspecto crítico proporcionar a los estudiantes oportunidades para comprender como la modelización se utiliza en la adquisición del conocimiento químico.

Existe mucho trabajo por hacer para acercar la educación a las nuevas perspectivas epistemológicas (Erduran, 2000). Los modelos y la modelización (Gilbert y Justi, 2016) proporcionan un contexto crucial y relevante para promover en las clases aspectos epistemológicos de la Química. Los estudiantes aprenderán *que es lo que hacen los químicos* cuando ellos practiquen modos de pensamiento y acción que caracterizan a esta disciplina como un dominio distintivo de la ciencia. En otras palabras, los estudiantes deberán aprender que la materia consiste de átomos, por ejemplo, pero también saber cómo este conocimiento se ha construido y por qué este conocimiento (y no otros) es considerado como químico.

Dificultades de aprendizaje inherentes a la naturaleza de la Química

Johnstone (1999) identifica dos aspectos de la Química especialmente difíciles para su aprendizaje: la naturaleza de sus conceptos y las relaciones entre la macro y microquímica.

A. La naturaleza de sus conceptos

En el caso de la Química, nuestros sentidos no pueden ayudarnos a formar conceptos como los de elemento o compuesto, átomo o molécula, electrón o protón. En estos casos, operamos a un nivel intelectual muy diferente de cuando lo hacemos con conceptos como *perro* o *gato*, por ejemplo.

Los conceptos de Química, como los enumerados, no son tangibles como la mayoría de los conceptos cotidianos; son nocionales, semánticos, y su aprendizaje está más influenciado por la enseñanza que por la experiencia. Tratamos de hacerlos reales mediante analogías o groseras simplificaciones y, al hacerlo de esta forma, a menudo aparecen errores conceptuales que deberán ser desaprendidos, proceso que es más duro, incluso, que el de aprender por primera vez. Estas asociaciones erróneas influyen en los nuevos aprendizajes y conducen incluso a más confusión.

B. Las relaciones entre la macro y microquímica

La tangible macroquímica (la apariencia, el estado, el olor, el color...de las sustancias y de las mezclas) no tiene relación obvia con la microquímica al nivel molecular. Un aspecto de especial importancia en su enseñanza y en su aprendizaje es el reconocimiento de que los objetos de estudio de esta ciencia, la materia y sus transformaciones, pueden, y de hecho así se hace, presentarse en diferentes niveles (Laing, 1999) que se representan en la figura 1.

- Nivel 1. Macroscópico

Vemos y manejamos materiales y describimos sus propiedades en términos de densidad, combustibilidad, color y cosas así. Estamos interesados en la posibilidad de transformar unos materiales en otros con los consiguientes cambios en sus propiedades. Todas estas operaciones

ocurren en el nivel macroscópico cuyo objetivo es, fundamentalmente, descriptivo y funcional (Johnstone, 1982).

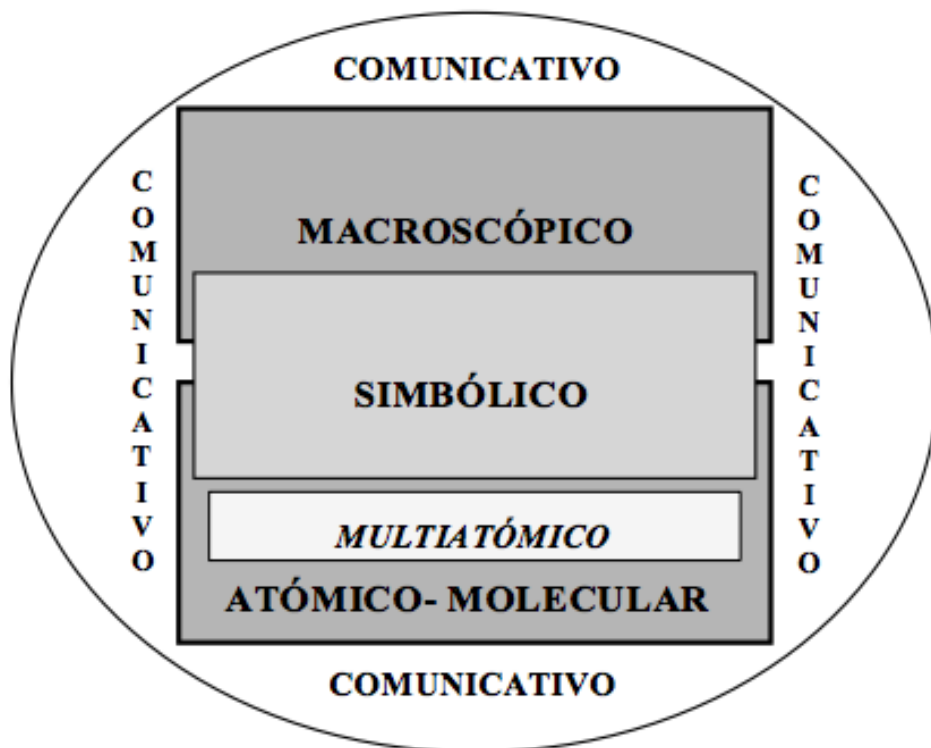


Figura 1. Niveles de descripción e interpretación en Química.

- Nivel 2. Comunicativo

Constituido por el lenguaje, los nombres de las sustancias, de las especies químicas, bien sea oral (las palabras, el sonido asignado a algo que puede verse o sentirse) o escrito.

“Debido a su creatividad, a la invención constante de estructuras moleculares, los químicos están en cierto modo «condenados» a trabajar cada día su lengua. Es una obra siempre inacabada.... Ésta es la razón que hace de la nomenclatura un factor esencial para unir a esta comunidad, para establecer una identidad para la disciplina, por encima de las

diferencias lingüísticas y culturales. Pero, al mismo tiempo, es un factor de aislamiento de la comunidad de químicos frente al público que cada día absorbe o consume los productos surgidos de los laboratorios químicos.” (Bensaude-Vincent, 1999, pág. 9).

Este nivel en realidad envuelve a todos los demás, puesto que la comunicación en la Química se hace en todos ellos: macroscópico, microscópico y simbólico. El lenguaje juega un papel importante en su aprendizaje (Borsese, 1997).

- Nivel 3. Simbólico

Constituido por los símbolos, fórmulas y ecuaciones, principalmente. Este nivel se desarrolló una vez que los químicos establecieron conceptos como los de elemento, átomo, equivalente, valencia, estequiometría, etc. Tiene un sentido representacional (Johnstone, 1982) y, aunque hace referencia directamente al nivel atómico-molecular, también se utiliza para representar u hablar de forma resumida del nivel macroscópico. Así, cuando decimos o escribimos H_2O podemos referirnos a una molécula de agua, formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno, pero también la utilizamos para denominar a la sustancia pura agua, que podemos encontrar en distintos estados de agregación y que tiene unas propiedades características.

- Nivel 4. Atómico-molecular

Se trata del nivel de los modelos que nos proporcionan una imagen mental y su función es explicar el comportamiento de la materia tal como se percibe en el nivel macroscópico. En él aparecen términos como átomos, moléculas, iones, estructura, isómeros, polímeros..., correspondientes a los distintos tipos de especies químicas. Dentro de éste también puede distinguirse (Ben-Zvi et al.; 1990) un nivel *multiatómico* para

dar cuenta de la organización y las características del colectivo de partículas. Muchas las propiedades físicas de las sustancias son debidas a la interacción entre las partículas, más que a sus características individuales.

Como se aprecia, la Química opera en muchos y muy diferentes niveles. Los químicos, en su trabajo, *saltan* libremente de un nivel a otro en una especie de *gimnasia mental*, de forma que con la experiencia y la práctica para ellos es muy difícil, y quizás innecesario, separarlos o diferenciarlos. Sin embargo, para los alumnos que estudian Química por primera vez, la situación es muy diferente porque parten sólo del nivel macroscópico y desconocen los otros niveles.

Una adecuada comprensión de esta ciencia requiere no sólo la comprensión de determinados conocimientos en cada uno de los niveles sino el reconocimiento de la existencia de los mismos, de sus diferencias y del papel de cada uno de ellos en el conocimiento químico. La diferenciación entre hechos experimentales o fenómenos, en el nivel macroscópico, y los modelos creados para explicarlos, en el nivel atómico-molecular, es un aspecto clave en la comprensión de esta ciencia.

“Uno de los grandes cambios que se produjo en los años 60 en relación con la enseñanza de la Química consistió en el reconocimiento de que ésta tenía que enseñar, para ser una disciplina honesta, los distintos niveles de la misma (lo “macro”, lo “micro” y el lenguaje simbólico) simultáneamente. Psicológicamente esto era, probablemente, un desastre.” (Johnstone, 1999, pág. 46).

Es necesario, por tanto, asumir estas dificultades de partida y contar con ellas. Este análisis, realizado desde la propia Didáctica de la Química supone ya un paso importante en la clarificación de la materia a enseñar y una perspectiva más ajustada para favorecer su aprendizaje.

Los alumnos

Existen muchos aspectos de los alumnos (sus formas de razonar, sus experiencias cotidianas, sus conocimientos previos, sus expectativas e intereses, etc.) que pueden influir en el aprendizaje de la Química y las diferentes escuelas psicológicas han puesto más énfasis en unos que en otros, en función de sus planteamientos. No vamos a tratar todos los enfoques que se han planteado en el aprendizaje de la Química, sino que nos detendremos en aquellos más actuales y que han tenido más repercusión en la práctica educativa.

Las concepciones de los alumnos

La investigación sobre el aprendizaje de la Química, como parte integrante de la didáctica de las ciencias, ha estado focalizada en las dos últimas décadas del siglo XX en el estudio de las concepciones de los alumnos. Aunque no pueda decirse que se haya investigado sobre todos los tópicos de Química presentes en los currículos escolares, si puede afirmarse que se dispone de suficiente información sobre los más importantes.

Se han publicado muchas revisiones y reflexiones sobre las investigaciones de las concepciones de los alumnos en Química (Andersson, 1990; Krajcik, 1991; Pozo et al., 1991; Driver et al. 1994; Gabel y Bunce, 1994; Garnett et al., 1995; Stavy, 1995 y Krnel et al., 1998). Como ejemplo de los tópicos investigados podemos citar los apartados que recoge una de ellas (Garnett et al., 1995): la naturaleza de la materia; enlace covalente, moléculas y fuerzas intermoleculares; reacciones químicas y ecuaciones químicas; equilibrio químico; ácidos y bases y oxidación-reducción y electroquímica.

La gran cantidad de estudios realizados han proporcionado, además de resultados específicos sobre los tópicos estudiados, orientaciones e informaciones en dos sentidos: a) para informar la práctica educativa, delimitando implicaciones y orientaciones didácticas, desde una perspectiva general (Talanquer, 2011) o para tópicos particulares como por ejemplo sobre las disoluciones (Blanco, 2000); y b) para continuar la investigación en la línea de buscar esquemas, tendencias o modelos que expliquen las concepciones particulares que los alumnos manifiestan sobre aspectos concretos de Química (Talanquer, 2006)

En el primer caso, Blanco y Prieto (1996) ponen de manifiesto algunos aspectos comunes que surgen de estas investigaciones y se pueden considerar importantes para la comprensión de muchos conceptos y fenómenos de la Química. Se llama la atención de los profesores sobre cuestiones que pueden influir en todos los contenidos que se enseñan, de forma que las concepciones alternativas concretas que manifiesten los alumnos serán, en muchos casos, productos de estos problemas más generales. Distinguen estos autores cuatro vertientes:

- (a) Dificultades derivadas de la percepción de los hechos experimentales.
- (b) Confusión entre los niveles utilizados en la Química.
- (c) El lenguaje de los alumnos.
- (d) Problemas atribuibles a la enseñanza.

Además de estas vertientes, también es necesario tener en cuenta el origen social de algunas de las concepciones de los alumnos, como por ejemplo, las que se pueden producir a partir de la publicidad y de los medios de comunicación (Jiménez-Liso, De Manuel, González y Salinas, 2000).

La percepción de los hechos experimentales

Parte de las dificultades específicas que tienen lugar en la iniciación al aprendizaje de la Química radican en que la percepción de los alumnos de los fenómenos cotidianos o de las actividades experimentales de clase no les permite, en muchas ocasiones, establecer y distinguir categorías válidas que sirvan de fundamento a un adecuado desarrollo conceptual (Llorens, 1991). Schollum y Osborne (1985) han identificado algunas de las barreras para la comprensión de la Química, entre las que destacan, con relación a los aspectos perceptivos, las siguientes:

- A. El problema de lo inobservable
- B. El problema del sabor, olor y color.
- C. La impresión de la continuidad de la materia.

Si la percepción de algunos hechos y fenómenos cotidianos son posibles fuentes de dificultades, cabría preguntarse cuál es el papel de las experiencias prácticas en el aprendizaje conceptual de la Química. Sobre esto existen distintas posturas. Llorens (1987 y 1988) considera necesario evaluar hasta qué punto puede ser aconsejable una introducción de tipo eminentemente fenomenológico e inductivo de los primeros conceptos de Química, siendo necesario, quizás, un esfuerzo teórico que, desde los niveles iniciales, vaya progresivamente condicionando y guiando la observación y la experimentación. Johnstone (1982), y sobre todo Schollum y Osborne (1985), aun reconociendo las dificultades antes descritas, consideran que es importante que los alumnos vean y manejen productos químicos, describan sus propiedades y aprendan algo sobre los cambios a un nivel descriptivo y funcional con objeto de adquirir una base con la que relacionar el aprendizaje posterior.

Confusión entre los niveles utilizados en la Química

Es muy frecuente entre los alumnos la confusión entre los niveles descriptivos y explicativos (figura 1), es decir, entre los conceptos relativos a las sustancias y fenómenos y los relacionados con las teorías y los modelos que los interpretan (Schollum y Osborne, 1985). Muchos de ellos, incluso después de estudiar Química, manifiestan una visión del átomo como una pequeña parte de la materia con las mismas propiedades que ésta. Esta visión intuitiva puede impedir la comprensión de la su naturaleza interactiva, llevando a una concepción aditiva de estructuras y procesos (Ben-Zvi et al., 1986). La dificultad para interpretar los fenómenos en términos de "interacción entre los elementos de un sistema" se ha mencionado como una de las características generales del razonamiento de los estudiantes (Driver et al., 1989).

El lenguaje de los alumnos

La importancia del lenguaje en la comprensión de la Química se ha puesto de manifiesto en algunos estudios (Llorens, 1991 y Sutton, 1998). Dos aspectos se podrían destacar desde la perspectiva del lenguaje de los alumnos:

- A. Las características del lenguaje de los alumnos cuando acceden al estudio de la Química. Llorens (1987) concluye que éste tiene unas características peculiares propias de esta fase del desarrollo conceptual que de forma resumida serían:
- El discurso de los alumnos es eminentemente descriptivo, pero puede diferir en el mayor o menor grado en que dichas descripciones van haciéndose en términos de magnitudes, superándose este nivel preconceptual.
 - El lenguaje ordinario aparece como fuente de significados que apoyan u obstaculizan la adquisición de conceptos.

- En el uso del vocabulario cotidiano las ambigüedades e imprecisiones pueden ser más bien aparentes.

B. La percepción de los alumnos del lenguaje de la enseñanza (profesores, textos...). Cassels y Johnstone, (1983) informan sobre los significados que los alumnos otorgaban a las palabras en los exámenes de Química. Entre estos, destacan:

- Muchas palabras preferidas por los profesores de ciencias no parecían ser accesibles para sus alumnos.

- El significado de las palabras no es absoluto y puede variar desde un significado general a significados más precisos.

- Una palabra en un contexto científico era más difícil de comprender que en un contexto no científico.

- La comprensión de una palabra depende no sólo de su contexto sino también de su acepción.

- Una combinación de palabras puede producir una expresión con un significado difícil.

Concluyen estos autores que el vocabulario de los alumnos parecía mejorar durante la escolaridad pero que esta mejora podría ser potenciada si los profesores conscientemente intentaran conectar nuevas palabras al vocabulario que tienen los alumnos.

Dificultades de aprendizaje con los aspectos cuantitativos

Aunque la consideración de las leyes químicas elementales que normalmente deben aprender los estudiantes de secundaria (tabla 1) puede llevar a pensar que no deben aparecer muchas dificultades de cálculo en su utilización y, sin embargo, la realidad es bien distinta.

Los estudios realizados sobre la capacidad de los alumnos para realizar cálculos y resolver problemas de Química han puesto de manifiesto la

existencia de muchas dificultades que pueden clasificarse en tres grandes apartados (Pozo y Gómez, 1998):

- Las estrategias y procedimientos de resolución de problemas.
- El razonamiento proporcional.
- Las dificultades asociadas a los propios conceptos implicados en estas tareas.

Tabla 1. Algunas de las principales tareas de tipo cuantitativo en la enseñanza de la Química en la educación secundaria (tomada de Pozo y Gómez, 1998).

- Cálculo con moles
- Cálculos de número de partículas (átomos, etc.)
- Aplicaciones de las leyes de los gases
- Concentraciones de disoluciones
- Cálculos estequiométricos
- Equilibrio químico

Pozo y Gómez (1998) apuntan que para comprender la ciencia, en el sentido de los científicos, es necesario el uso de tres esquemas de cuantificación (la proporción, la probabilidad y la correlación) cuyo uso es muy poco frecuente entre los estudiantes, incluso universitarios. Éstos tienden a organizar sus teorías en torno a esquemas mucho más simples y menos costosos de utilizar, que parten de la ausencia de cuantificación o recurren a reglas simplificadoras de carácter intuitivo y aproximado, similares a las que todas las personas utilizamos en el contexto de la vida cotidiana.

Furió (1997) y Furió y Furió (2000) destacan la fijación y la reducción funcionales como formas de razonamiento espontáneo a tener en cuenta en el aprendizaje de la Química. La fijación funcional conlleva la búsqueda de soluciones rápidas a los problemas y cuestiones mediante

una única estrategia que consiste, por lo general, en la aplicación concreta y directa de una receta que va de la teoría a la situación problema. La reducción funcional hace referencia a la tendencia a razonar sin tener en cuenta todas las posibles variables que influyen en un problema.

Diversos estudios han puesto de manifiesto cómo en las dificultades para realizar cálculos proporcionales intervienen variables que dependen del sujeto, de la naturaleza de la tarea que deben realizar y del contexto en que se presenta. Los adolescentes, y también los adultos, por regla general, muestran gran dificultad para resolver correctamente problemas de proporción, incluso cuando intervienen razones simples, poniendo de manifiesto diferentes tipos de estrategias incorrectas (cualitativa, aditiva, de correspondencia) hasta llegar a la proporcional que implica la igualdad entre dos razones y, por tanto, una compensación multiplicativa. El uso de estrategias más o menos elaboradas depende de la edad, el nivel escolar y del tipo de problema, de forma que un mismo sujeto varía en el tipo de estrategia usado dependiendo de la tarea.

Centrándonos en las dificultades para el cálculo proporcional en función del contenido de las tareas, los casos relativos al cálculo de concentraciones de disoluciones y los cálculos estequiométricos son buenos ejemplos de ellas. Blanco (1988) informa de las dificultades que tienen estudiantes de 11-16 años para la comprensión del concepto de concentración, debidas sobre todo a que es función de dos variables, directa e inversamente proporcional respectivamente. Constató que son más fáciles de resolver las tareas en las que cambia sólo la variable directamente proporcional (la cantidad de soluto) que cuando lo hace la que es inversamente proporcional (el volumen de disolución) y éstas, a su vez, más fáciles que cuando cambian las dos variables. El cálculo

proporcional en el contexto de las reacciones químicas presenta también numerosas dificultades.

Un ejemplo paradigmático del último grupo de problemas citados es el concepto de mol, clave en la mayoría de las leyes cuantitativas de la Química y, a su vez, el principal escollo para su comprensión. Se ha realizado tantas investigaciones a los problemas relativos al aprendizaje y la enseñanza de este concepto (Furió et al., 2000), al que ha llegado a considerarse como un problema endémico en la enseñanza de la Química (Azcona, 1997), que autores de prestigio en nuestro campo como Johnstone (1999) han llegado a preguntarse si el "mol" es el único villano en la Química, para enfatizar que existen otros muchos conceptos e ideas difíciles en la Química y para reclamar una visión más global sobre estas dificultades.

Otros factores

A pesar de la preponderancia de las investigaciones sobre las concepciones de los alumnos es necesario destacar también otras perspectivas que, sin ser mayoritarias, pueden también arrojar alguna luz a este complejo problema. Pozo et al (1991) revisan muchos de estos trabajos que los agrupan según se centren en las variables psicológicas (pensamiento formal, capacidad mental, dependencia/ independencia de campo, sexo o conocimientos previos) o en las variables instruccionales (estilos de enseñanzas, enseñanza del pensamiento formal o los análisis de textos). De las conclusiones que estos autores extraen podemos destacar las siguientes:

- El pensamiento formal es necesario para la comprensión y aplicación de conceptos químicos pero no es suficiente ya que, en primer lugar, este pensamiento no parece tan formal como se creía sino que depende de los

contenidos o dominios de conocimientos en los que se trabaje, además de otros factores que están influyendo en la actuación del sujeto.

- Las investigaciones en torno a la influencia de la capacidad mental son contradictorias, aunque parece que las diferencias encontradas pueden deberse a un mayor automatismo de las operaciones mostrado por los sujetos de mayor edad.

- Conocer cuáles son los conocimientos previos de los alumnos es necesario si pretendemos un aprendizaje significativo de la Química, pero no es suficiente.

- La eficacia de las estrategias de enseñanza depende fundamentalmente de los objetivos de aprendizaje que se establezcan.

La enseñanza

La enseñanza también puede ejercer una influencia, y en ocasiones ser fuente de obstáculos, para la comprensión de la Química. En muchos trabajos se plantean serias objeciones a las formas en que se presenta en los textos y otros materiales de enseñanza. Estas objeciones podrían agruparse en dos apartados:

A. El papel de los modelos y sus representaciones. En los textos rara vez se tratan a los átomos y moléculas como modelos. Por el contrario, se pide a los alumnos que aprendan "hechos" sobre átomos y moléculas, en el mismo sentido que aprenden hechos sobre el mundo observable. La presentación en los libros de texto es incompleta y a veces probablemente confusa para una persona que no tenga un entrenamiento científico (Andersson, 1990).

B. El uso poco preciso del lenguaje. Herron (1977, 1978, 1979), de forma reiterada, ha llamado la atención con respecto al escaso cuidado con que se utiliza en ocasiones el lenguaje en los textos y se pregunta si los

términos químicos están definidos de forma tan precisa como habitualmente creemos.

Referencias bibliográficas

ANDERSSON, B. (1990). Pupils' conceptions of matter and its transformations. *Studies in Science Education*, 18, 53-85.

AZCONA, R. (1997). Origen y evolución de los conceptos de "cantidad de sustancia" y de mol. Implicaciones en la enseñanza de la Química. En *Aspectos didácticos de Física y de Química (Química)*. 7. Educación Abierta, nº 132. Zaragoza: ICE de la Universidad de Zaragoza, 79-110.

BENSAUDE-VINCENT, B. (1999). Prólogo en García, A. y Bertomeu, J. *Nombrar la materia. Una introducción histórica a la terminología química*, Barcelona: Ediciones del Serbal.

BEN-ZVI, R.; EYLON, B. y SILBERSTEIN, J. (1986). Is an atom of copper malleable? *Journal of Chemical Education*, 63(1), 64-66.

BEN-ZVI, R.; SILBERSTEIN, J. y MAMLOK, R. (1990). Macro-micro relationships: a key to the world of chemistry. En Lyjnse, P.; Licht, P.; De Vos, W. y Waarlo, A. (Eds.). *Relating macroscopic phenomena to microscopic particles. A central problem in secondary science education*. Netherlands: University of Utrecht, págs. 183-197.

BLANCO, A. (1988). Las ideas de los alumnos sobre los conceptos de disolución y concentración. En Serrano, T. y Blanco, A. *Las ideas de los alumnos en el aprendizaje de las ciencias*. Madrid: Narcea, 47-62.

BLANCO, A. (2000). Implicaciones didácticas de los estudios sobre las concepciones de los alumnos: las disoluciones. En *Aspectos didácticos de Física y de Química (Química)*. 9. Educación Abierta, nº 147. Zaragoza: ICE de la Universidad de Zaragoza, 101-143.

BLANCO, A. y PRIETO, T. (1996). Algunas cuestiones sobre la comprensión de la Química desde la perspectiva de las ideas de los alumnos. *Investigación en la Escuela*, nº 28, 79-94.

BORSESE, A. (1997). El lenguaje de la química y la enseñanza de las ciencias. *Alambique*, nº 12, 33-41.

BRADY, J. y HOLUM, J. (1988). *Fundamentals of chemistry*. Third Edition. New York: John Wiley and Sons.

CASSELS, J. y JOHNSTONE, A. (1983). The meaning of words and the teaching of chemistry. *Education in chemistry*, January, 10-11.

Childs, P.E. y Sheehan, M. (2009). What's difficult about Chemistry? *Chemistry Education Research and Practice*, 10, 204-218.

DE JONG, O.; SCHMIDT, H. y ZOLLER, U. (1998). Special section: chemical education research in Europe. Guest editorial. *International Journal of Science Education*, 20(3), 253-256.

DRIVER, R.; GUESNE, E. y TIBERGHIE, A. (1989). *Ideas científicas en la infancia y en la adolescencia*. Madrid: MEC/Morata.

DRIVER, R.; SQUIRES, A.; RUSHWORTH, P. y WOOD-ROBINSON, V. (1994). *Making sense of secondary science. Research into children's ideas*. London: Routledge.

ERDURAN, S. (2000). Emergence and application of philosophy of chemistry in chemistry education. *School Science Review*, 81(297), 85-87.

FURIÓ, C. (1997). Dificultades procedimentales en el aprendizaje de la química: la fijación y la reducción funcionales. En *Aspectos didácticos de Física y de Química (Química)*. 7. Educación Abierta, nº 132. Zaragoza: ICE de la Universidad de Zaragoza, págs. 39-77.

Furió, C. (2006). La motivación de los estudiantes y la enseñanza de la Química: una cuestión controvertida. *Educación Química*, 17 (Extra 1), 222-227.

FURIÓ, C. y FURIÓ Cr. (2000). Dificultades conceptuales y epistemológicas en el aprendizaje de los procesos químicos. *Educación química*, 11(3), 300-308.

FURIÓ, C.; AZCONA, R.; GUIASOLA, J. y RATCLIFFE, M. (2000). Difficulties in teaching the concepts of "amount of substance" and "mole". *International Journal of Science Education*, 22(12), 1285-1304.

GABEL, D. (1998). The complexity of Chemistry and implications for teaching. Chapter 2.7. in Fraser, B. y Tobin, K. (eds.). *International Handbook of Science Education*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

GABEL, D. y BUNCE, D. (1994). Research on Problem Solving: Chemistry. Chapter 11 in Gabel (Ed.). *Handbook of Research on Science Teaching and Learning*. New York: MacMillan Publishing Company.

GARNETT, Pat.; GARNETT, Pam. y HACKLING, M. (1995). Students' alternative conceptions in chemistry: a review of research and implications for teaching and learning. *Studies in Science Education*, 25, 69-95.

GILBER, J.K. y JUSTI, R. (2016). *Models and Modeling in Science Education*. Switzerland: Springer

HERRON, J. (1977): Are chemical terms well defined? *Journal of Chemical Education*, 54, 758.

HERRON, J. (1978): Response to "Are chemical terms well defined?" *Journal of Chemical Education*, 55, 393-394.

HERRON, J. (1979): Hey, watch your language! *Journal of Chemical Education*, 56, 330-331.

HOFFMAN, R. (1995). *The same and not the same*. New York: Columbia University Press.

JIMÉNEZ, M.; BLANCO, A.; CAMACHO, E.; GALACHE, I.; PRIETO, T. y RODRIGUEZ, A. (1987). Cuestiones cuyo aprendizaje presentan mayor dificultad en la enseñanza de la química. *Enseñanza de las Ciencias*, nº extra, 145-146.

JIMÉNEZ-LISO M.; DE MANUEL, E.; GONZÁLEZ, F. y SALINAS, F. (2000). La utilización del concepto de pH en la publicidad y su relación con las ideas que manejan los alumnos: aplicaciones en el aula. *Enseñanza de las Ciencias*, 18(3), 451-461.

JOHNSTONE, A. (1982). Macro and micro-chemistry. *School Science Review*, 64, 377-379.

JOHNSTONE, A. (1993). The development of chemistry teaching. A changing response to changing demand. *Journal of Chemical Education*, 70(9), 701-707.

JOHNSTONE, A. (1999). The nature of chemistry. *Education in Chemistry*, 36(2), 45-47.

KRAJCIK, J. (1991). Developing students' understanding of chemical concepts. Chapter 6 in Glynn, S.; Yeany, R. y Britton, B. (Eds.). *The psychology of learning science*. New York: LEA.

KRNEL, D.; WATSON, R. y GLAZAR, S. (1998). Survey of research related to the development of the concept of matter. *International Journal of Science Education*, 20(3), 257-289.

KUHN, T. (1975). *La estructura de las revoluciones científicas*. México: Fondo de Cultura Económica.

LAING, M. (1999). The four-fold way. *Education in Chemistry*, 36(1), 11-13.

LLORENS, J. (1988). La concepción corpuscular de la materia. Obstáculos epistemológicos y problemas de aprendizaje. *Investigación en la Escuela*, nº 4, 33-48.

LLORENS, J. (1991). *Comenzando a aprender Química. Ideas para el diseño curricular*. Madrid: Aprendizaje Visor.

Molina, M., Carriazo, J. y Farías, D. (2011). Actitudes hacia la Química de estudiantes de diferentes carreras universitarias en Colombia. *Química Nova*, 34(9), 1672-1677.

- Muciño, C. y Sámano, J. (2007). Actitud del alumno de bachillerato frente a la química: una aproximación cualitativa. *Educación Química*, 18(4), 272-277.
- OSBORNE, R. y FREYBERG, P.; (1991). *El aprendizaje de las ciencias. Implicaciones de la ciencia de los alumnos*. Madrid: Narcea.
- POZO, J. y GÓMEZ, M. (1998). *Aprender y enseñar ciencia. Del conocimiento cotidiano al conocimiento científico*. Madrid: Morata.
- POZO, J.; GÓMEZ, M.; LIMÓN, M. y SANZ, A. (1991). *Procesos cognitivos en la comprensión de la ciencia: las ideas de los adolescentes sobre la química*. Madrid, CIDE.
- PRIETO, T. (1989). Proyecto docente de Didáctica de las Ciencias Experimentales. Málaga, Universidad de Málaga.
- PRIETO, T. y BLANCO, A. (1997). *Las concepciones de los alumnos y la investigación en didáctica de las ciencias*. Málaga: Universidad de Málaga y CEP de Málaga.
- RODRÍGUEZ, A. (1986). *Los elementos químicos en el Universo*. Lecciones inaugurales, nº 12. Málaga: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga.
- SCHOLLUM, B. y OSBORNE, R. (1985): Relating the new to the familiar. Chapter 5 in Osborne, R. y Freyberg, P.(Eds.). *Learning in Science. The implications of children's science*. London: Heinemann.
- SCHUMMER, J. (1998). The chemical core of chemistry I: a conceptual approach. *HYLE- An International Journal for the Philosophy of Chemistry*, 4(2), 129-162.
- STAVY, R. (1995). Conceptual development of basic ideas in chemistry. Chapter 6 in Glynn, S. y Duit, R. (eds.). *Learning science in the schools. Research reforming practice*. New Jersey: LEA.
- SUTTON, C. (1998). New perspectives in language in science. Chapter 1.2. in Fraser, B. y Tobin, K. (Eds.). *International Handbook of Science Education*. London: Kluwer Academic Publishers.
- TALANQUER, V. (2006). Commonsense Chemistry: A Model for Understanding Students' Alternative Conceptions. *Journal of Chemical Education*, 83(5), 811-816.
- TALANQUER, V. (2011). El papel de las ideas previas en el aprendizaje de la química. *Alambique. Didáctica de las Ciencias Experimentales*, nº 69, 35-41.
- TIBELL, L. Y RUNDGREN, C. (2010). Educational Challenges of Molecular Life Science: Characteristics and Implications for Education and Research. *CBE—Life Sciences Education*, 9, 25-33.
- VELLA, S. (1990) Difficulties in learning and teaching of biochemistry. *Biochemical Education*, 18(1), 6-8.
- WOOD, E. J. (1990) Biochemistry is a difficult subject for both student and teacher. *Biochemical Education*, 18(4) 170-172.

ÍNDICE

PREFACIO (páginas 1-4). Los coordinadores del proyecto PIE15-163

PROYECTO PIE15-163 (páginas 5-23). Miguel Ángel Medina, Fernanda Suárez, Francisco José Alonso Carrión (Universidad de Málaga)

¿QUÉ METABOLISMO? (páginas 25-94)

- ¿Qué metabolismo debería conocer un estudiante de bioquímica? (páginas 27-34). Victoriano Valpuesta (Universidad de Málaga)
- ¿Qué metabolismo debería conocer un estudiante de biología? (páginas 35-50). Miguel Ángel Medina (Universidad de Málaga)
- ¿Qué metabolismo debería conocer un estudiante de química? (páginas 51-52). Antonio Heredia Bayona (Universidad de Málaga)
- ¿Qué metabolismo debería conocer un graduado en farmacia? (páginas 53-65). Rafael Salto González, José Dámaso Vílchez Rienda, María Dolores Girón González (Universidad de Granada)
- ¿Cuáles son los conocimientos imprescindibles acerca del metabolismo intermediario que debería tener un graduado en medicina? Una visión personalizada (páginas 67-82). Pilar Morata (Universidad de Málaga)
- Bioquímica estructural y enzimología para una mejor comprensión del metabolismo (páginas 83-94). José Luis Urdiales Ignacio Fajardo Paredes (Universidad de Málaga)

BASES CONCEPTUALES (páginas 95-139)

- El aprendizaje basado en problemas y el aprendizaje basado en proyectos prácticos (páginas 97-116). Ángel Luis García Ponce (Universidad de Málaga)

- Metodología de aprendizaje colaborativo y *flip learning* como ayuda para el aprendizaje de la Bioquímica (páginas 117-139). Francisco José Alonso Carrión (Universidad de Málaga)

HERRAMIENTAS (páginas 141-298)

- Modelización dinámica del metabolismo y evaluación por pares: un módulo práctico (páginas 143-161). Néstor V. Torres, Guido Santos (Universidad de La Laguna y FAU Erlangen-Nürnberg, Alemania)
- Herramientas digitales al servicio de la docencia del metabolismo (páginas 163-179). Ángel Herráez (Universidad de Alcalá de Henares)
- Las moléculas del cáncer (páginas 181-206). Pilar Roca Salom, Jorge Sastre Serra (Universitat de les Illes Balears)
- Prácticas metabólicas sin sacrificar animales (páginas 207-219). Beatriz Martínez Poveda, Ana Rodríguez Quesada (Universidad de Málaga)
- Kpath: Integración de datos de rutas metabólicas utilizando la tecnología de datos vinculados (páginas 221-237). Ismael Navas Delgado, María Jesús García Godoy, Esteban López Camacho, Maciej Rybinski, José F. Aldana Montes (Universidad de Málaga)
- Aproximación al estudio del metabolismo a partir de la teoría de redes (páginas 239-257). Carlos Rodríguez Caso (Brain Dynamics S.L.)
- Regulación de la actividad de las enzimas (páginas 259-282). Pilar Roca, Jordi Oliver, Jorge Sastre (Universitat de les Illes Balears)
- Cuando una imagen vale más que mil palabras (páginas 283-297). María Josefa Pérez Rodríguez (Universidad de Málaga)

RESULTADOS DEL PROYECTO PIE15-163 (páginas 299-312).

Coordinadores del Proyecto PIE15-163

CODA FINAL: El aprendizaje de la Química. Aspectos importantes a la luz de la investigación didáctica (páginas 315-336). Ángel Blanco López (Universidad de Málaga)



