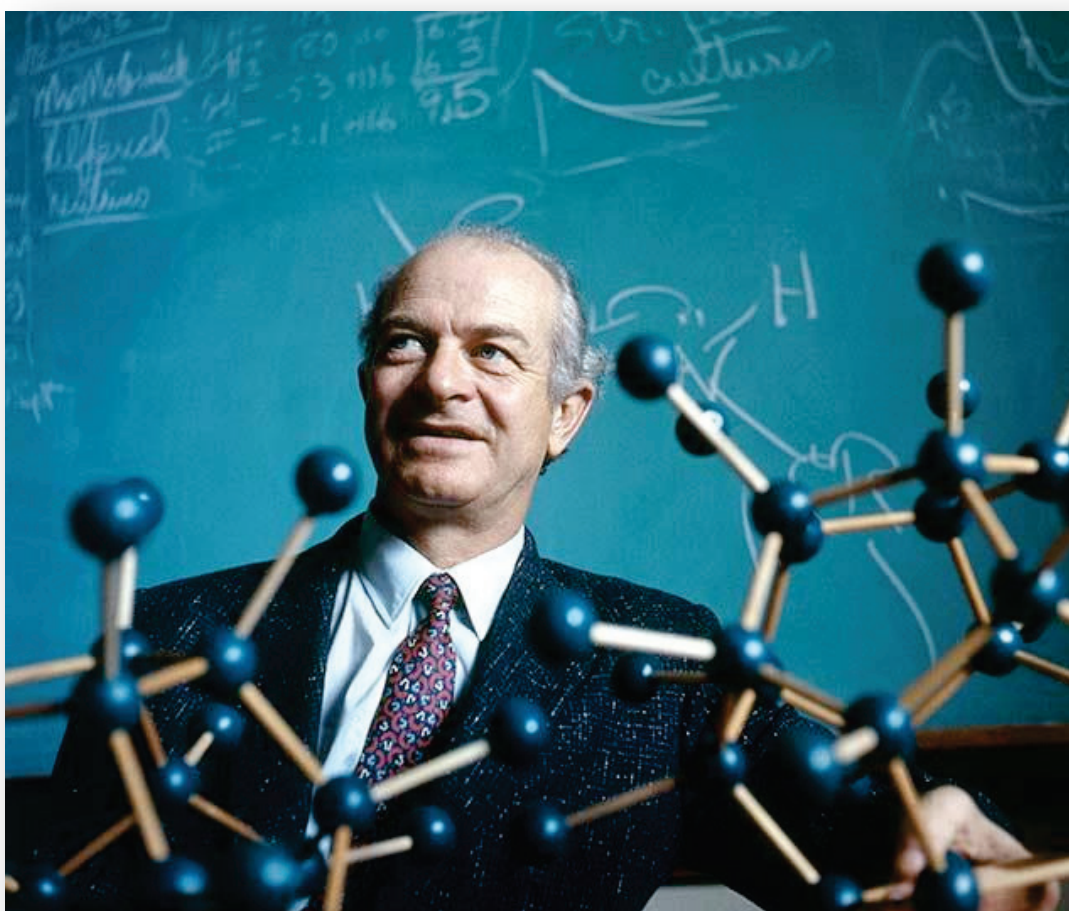


Encuentros en la Biología



20
AÑOS

LINUS PAULING... UN CIENTÍFICO EXCEPCIONAL



Paleontología

¿Conocieron los sumerios al sivaterio?

Zoología

Ranas, sapos y científicos

Biología del desarrollo

Cuestión de asimetría

Equipo Editorial y Créditos

Co-Editores:

José María Pérez Pomares

jmperezp@uma.es

Biología del desarrollo y cardiovascular

Coordinación general- Editoriales- Entrevistas

Miguel Ángel Medina Torres

medina@uma.es

Biología Molecular y de Sistemas-Biofísica-
Bioquímica

*Coordinación general- Editoriales- Monitor-
Maquetación*

Comité editorial ejecutivo:

Alfredo de Hoces García-Galán

contacto@alfredodehoc.es

Informática

Calidad y difusión

Alicia Rivera

arivera@uma.es

Neurobiología

Enfermedades neurodegenerativas

La imagen comentada

Ana Grande

agrande@uma.es

Genética-Virología, Patogénesis virales

Rincón del doctorando

Antonio Diéguez

dieguez@uma.es

Filosofía de la Ciencia

A Debate- Recensiones

Carmen González

carmen.glez@uma.es

Biblioteconomía

Calidad y difusión

Enrique Viguera

eviguera@uma.es

Genética- Genómica

Monográficos- Eventos especiales

José Carlos Dávila

davila@uma.es

Biología Celular -Neurobiología

¿Cómo funciona?

Juan Carlos Aledo

caledo@uma.es

Bioquímica-Biología Molecular,

Energética de procesos biológicos

Vida y obra

Juan Carlos Codina

jccodina@uma.es

Microbiología, Educación Secundaria

Ciencias en el Bachillerato

Luis Rodríguez Caso

caso@eelm.csic.es

Técnicas de Laboratorio

Calidad y difusión

Ramón Muñoz-Chápuli

chapuli@uma.es

Biología del desarrollo y cardiovascular

Coordinación de edición electrónica-

Foros de la Ciencia

Encuentros en la Biología

Revista de divulgación científica

(Indexada en Dialnet)

Edición electrónica:

www.encuentros.uma.es

Correspondencia a:

Miguel Ángel Medina Torres

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

Facultad de Ciencias

Universidad de Málaga

29071 Málaga

medina@uma.es

encuentrosenlabiologia@uma.es

Entidad editora:

Universidad de Málaga

Editado SIN FINANCIACIÓN INSTITUCIONAL

Depósito Legal: MA-1.133/94

ISSN (versión electrónica): 2254-0296

ISSN (versión impresa): 1134-8496

Diseño:

Raúl Montañez Martínez (raulemm@gmail.com)

Comité editorial asociado:

Alberto Martínez

almarvi@wanadoo.es

Educación Ambiental, E. para el Empleo

Alejandro Pérez García

aperez@uma.es

Microbiología, Interacción planta-patógeno

Enrique Moreno Ostos

quique@uma.es

Ecología- Limnología

Félix López Figueroa

felix_lopez@uma.es

Ecología-Fotobiología, Cambio climático

Francisco Cánovas

canovas@uma.es

Fisiología Molecular Vegetal, Bioquímica y

Biología Molecular

Jesús Olivero

jesusolivero@uma.es

Zoogeografía, Biodiversidad animal

Juan Antonio Pérez Claros

johnny@uma.es

Paleontología

Margarita Pérez Martín

marper@uma.es

Fisiología Animal

Neurogénesis

María del Carmen Alonso

mdalonso@uma.es

Microbiología de aguas, Patología vírica de
peces

María Jesús García Sánchez

mjgs@uma.es

Fisiología Vegetal, Nutrición mineral

María Jesús Perlés

Mjperles@uma.es

Geomorfología, Riesgos medioambientales

M. Gonzalo Claros

claros@uma.es

Bioquímica-Biología Molecular y Bioinformática

Raquel Carmona

rcarmona@uma.es

Ecofisiología, Biorremediación

Salvador Guirado

guirado@uma.es

Biología Celular -Neurobiología

Trinidad Carrión

trinicar@uma.es

Ciencias de la Salud, E-Salud

Periodicidad:

Encuentros en la Biología publica 4 números
ordinarios (uno por trimestre) y al menos 1
número extraordinario monográfico al año

El equipo editorial de esta publicación no se hace
responsable de las opiniones vertidas por los autores
colaboradores.

EDITORIAL

El equipo editor de *Encuentros en la Biología* continúa el proceso de adaptación de la revista a las nuevas circunstancias de edición y distribución *online*. Para ello, a partir del presente número se refuerza el equipo editor con la incorporación de un informático al comité editorial ejecutivo. Por otra parte, también desde el presente número nos comprometemos a mantener una periodicidad de 4 números ordinarios (uno por trimestre) al año, más al menos un número extraordinario monográfico al año. Desde el presente número de *Encuentros en la Biología*, la sección *La imagen comentada* cobra mayor protagonismo al aumentar su espacio hasta una página completa. No faltan otras secciones habituales, como los *Foros de la Ciencia* y *Monitor*. La sección *"Vida y obra"* está dedicada en esta ocasión a la figura excepcional de Linus Pauling, a quien dedicamos también la portada. Se prolonga

también nuestra colaboración con el área de divulgación de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, republicando dos artículos de divulgación originalmente publicados en la URL SEBBM Divulgación en Octubre de 2012 (el artículo *Secuencias de DNA repetidas: ¿Quién dijo DNA basura?*, escrito por Enrique Viguera, componente del comité editorial ejecutivo de nuestra revista) y en Mayo de 2013 (el artículo *La secuenciación de genomas personales... ¿secuenciar, para qué?*). Completan el presente número de *Encuentros en la Biología* tres artículos de temática variada. El primero de ellos, *Ranas, sapos y científicos* analiza las causas de la grave disminución de las poblaciones de anfibios en todo el mundo. La segunda contribución, dentro del área de la Paleontología, está dedicada al sivaterio, un interesante jiráfids descrito inicialmente a partir de unos restos

encontrados en los montes Siwaliks de la India. Finalmente, el tercer artículo corresponde al área de la Biología del Desarrollo y en concreto comenta los orígenes de la asimetría derecha-izquierda de los órganos. Una vez más, queremos agradecer a todos nuestros colaboradores el envío desinteresado de sus contribuciones y animamos a investigadores, profesores y estudiantes a que sigan enviándonos artículos de divulgación, pues son imprescindibles para mantener esta iniciativa editorial. Cuando aludimos a *Encuentros en la Biología* como "nuestra revista" el posesivo "nuestra" es inclusivo, pues no sólo integra a sus editores sino también a todos sus colaboradores y lectores.

Los co-editores

1

Índice

| | |
|---|----|
| Editorial | 1 |
| <i>Foros de la Ciencia</i> | 2 |
| La imagen comentada | 3 |
| <i>Monitor</i> | 4 |
| SEBBM Divulgación | 5 |
| <i>Ranas, sapos y científicos</i> | 10 |
| ¿Conocieron los sumerios al sivaterio? | 13 |
| <i>Cuestión de asimetría</i> | 17 |
| Vida y obra: Linus Pauling, un hombre excepcional | 20 |



Ciencia en Radio Nacional de España:

Se ha convertido en algo habitual el uso de auriculares mientras realizamos alguna tarea que no requiere toda nuestra atención. Los que usan estos dispositivos probablemente escuchan una emisora de radio, o su música favorita, pero también podrían estar informándose sobre las últimas novedades científicas. Dos excelentes programas de divulgación científica de Radio Nacional de España permiten descargar, en formato MP3, sus contenidos. "A hombros de gigantes", presentado y dirigido por Manuel Seara Valero, es un excelente espacio que comenta los hallazgos científicos más recientes, las últimas noticias publicadas en las principales revistas científicas, y da voz a sus protagonistas (<http://www.rtve.es/alacarta/audios/a-hombros-de-gigantes/>). También es un tiempo de radio dedicado al trabajo que llevan a cabo los centros españoles de investigación. Normalmente se emite por RNE1 en el horario, supuestamente

adecuado para la divulgación científica, de la una de la madrugada, por lo que la posibilidad de escucharlo en cualquier momento es de agradecer. "A hombros de gigantes" hace referencia a una frase de Isaac Newton, quien escribió a Robert Hooke: "Si he visto más lejos es porque estoy sentado sobre hombros de gigantes". La cita no es original, y probablemente fue usada por primera vez por el teólogo y filósofo Bernardo de Chartres, que vivió en el siglo XII.

Por otro lado, "Ciencia al cubo", presentado por América Valenzuela, es un microespacio (3-4 minutos) de Radio 5 dedicado a comentar una noticia científica de actualidad. Ideal para los apesurados que no tienen tiempo para nada. Puede escucharse y descargarse en <http://www.rtve.es/alacarta/audios/ciencia-al-cubo/>.

Dos blogs imprescindibles:

Traemos hoy a *Foros de la ciencia* dos recomendaciones que difícilmente dejarán indiferentes a los que naveguen por sus webs. "El

ojo de Darwin" (<http://www.elojodedarwin.com/>) es un excelente blog con múltiples contenidos que abarcan todos los ámbitos de la Biología, escritos de forma amena y divertida. Desde allí podrán enlazar con muchos otros blogs sobre Biología. Y los que sientan rechazo por el crecimiento de la publicidad engañosa relacionada con pseudo-medicamentos y productos naturales, y/o quieran tener más datos para formarse una opinión racional y no-visceral sobre temas polémicos como los cultivos transgénicos o ecológicos, no deben perderse el blog "Los productos naturales ¡vaya timo!" (<http://www.losproductosnaturales.com/>) del que es autor el Dr. José Miguel Mulet, Profesor de Biotecnología en la Universidad Politécnica de Valencia y Director del Laboratorio de crecimiento celular y estrés abiótico en el Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (IBMCP) un instituto mixto que depende del CSIC y de la UPV.

Ramón Muñoz-Chápuli chapuli@uma.es



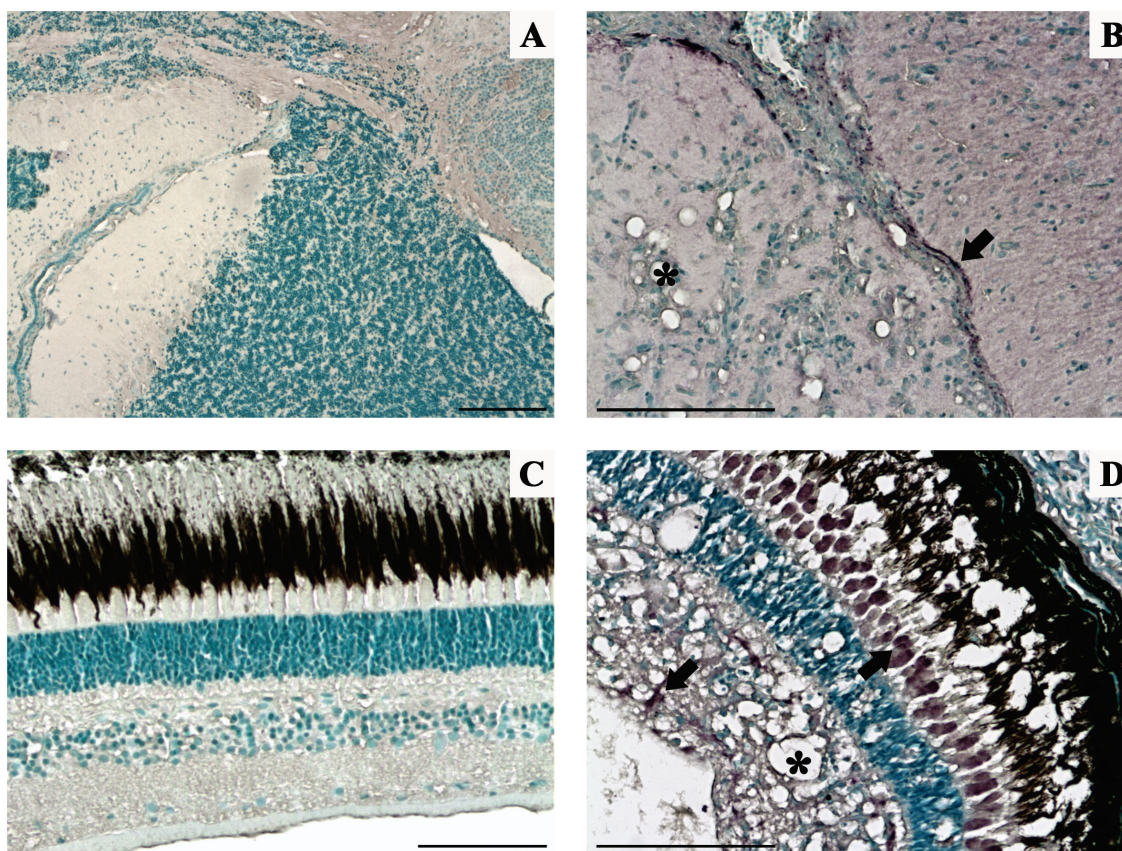
Instrucciones para los autores

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

- 1 Todos los manuscritos deberán ser inéditos o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos de reproducción. Además, deben tener alguna relación con el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.
- 2 El formato del documento puede ser RTF, SXW/ODT (OpenOffice) o DOC (Microsoft Word). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho de dividirlo en varias partes que aparecerán en números distintos.
- 3 Cada contribución constará de un título, autor o autores, y su filiación (situación académica; institución u organismo de afiliación; dirección postal completa; correo electrónico; teléfono). Para diferenciar la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (*, #, ¶, †, ‡) después del nombre de cada autor.
- 4 Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de los genes y las especies aparecerán en cursiva (*ABC*, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva aquellos términos que se citen en un idioma que no sea el castellano.
- 5 En esta nueva etapa, contemplamos aceptar que aquellos autores que no tengan el castellano como lengua materna puedan remitir sus manuscritos en inglés. Una vez aceptado, un resumen del mismo en castellano sería elaborado por el propio equipo editorial.
- 6 Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos, en blanco y negro puros, escalas de grises o color, deberán adjuntarse en ficheros independientes. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formatos TIFF, GIF o JPG, a una resolución de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
- 7 Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas (**cuatro** a lo sumo) se citarán numeradas por orden de aparición entre paréntesis dentro del propio texto. Al final del mismo, se incluirá la sección de Bibliografía de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:
Einstein Z, Zwestein D, DReistein V, Vierstein F, St. Pierre E. Saptial integration in the temporal cortex. Res Proc Neurophysiol Fanatic Soc 1: 45-52, 1974.
En caso de citar un libro, tras el título deben indicarse la editorial, la ciudad de edición y el año.
Si el texto principal no incluye referencias bibliográficas, se ruega a los autores que aporten 3-4 referencias generales "para saber más" o "para más información".
- 8 Aquellos que quieran contribuir a la sección **La imagen comentada** deberán remitir una **imagen original** en formato electrónico con una resolución mínima de 300 dpi y, en documento aparte, un breve comentario (de no más de **300** palabras) de la misma. Dicho comentario describirá la imagen, destacará la información relevante que aporta y/o especificará los procedimientos técnicos por los que se consiguió.
- 9 Los co-editores considerarán cualesquiera otras contribuciones para las diferentes secciones de la revista.
- 10 Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico a los co-editores (medina@uma.es, jmperezp@uma.es) o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al contenido de su contribución. Aunque lo desaconsejamos, también se pueden enviar por correo ordinario (Miguel Angel Medina, Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.



LA IMAGEN COMENTADA



3

Necrosis nerviosa viral.

La necrosis nerviosa viral, también conocida como encefalopatía y retinopatía vírica, es una enfermedad neurológica caracterizada por la necrosis y vacuolización del tejido nervioso provocada por el virus de la necrosis nerviosa viral (VNNV), virus perteneciente al género *Betanodavirus*, familia *Nodaviridae*. Afecta a un amplio rango de especies de peces salvajes y cultivados, siendo la lubina (*Dicentrarchus labrax*) una de las especies más susceptibles. En la figura pueden observarse secciones de cerebro y retina de lubinas sanas (A y C) y afectadas por la enfermedad (B y D). En estos últimos, a nivel histológico, se observa una intensa vacuolización (*), además de señales de color púrpura oscuro (flechas) detectadas mediante inmunohistoquímica, que indican la presencia de proteínas víricas. (A) Cerebro de peces sanos. (B) Cerebro de peces enfermos. (C) Retina de peces sanos. (D) Retina de peces enfermos, observándose el inmunomarcaje en distintas capas de la retina. Barras de escala = 100 μ m.

Benjamín López Jimena

Investigador postdoctoral en *Institute of Aquaculture, University of Stirling* (Escocia, Reino Unido) beloji@uma.es

Trabajo realizado en colaboración entre el Centro IFAPA "El Toruño" (Cádiz) (Dr. Carlos Infante) y el Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga (Dra. Esther García Rosado, Dr. Juan José Borrego y Dra. María del Carmen Alonso).

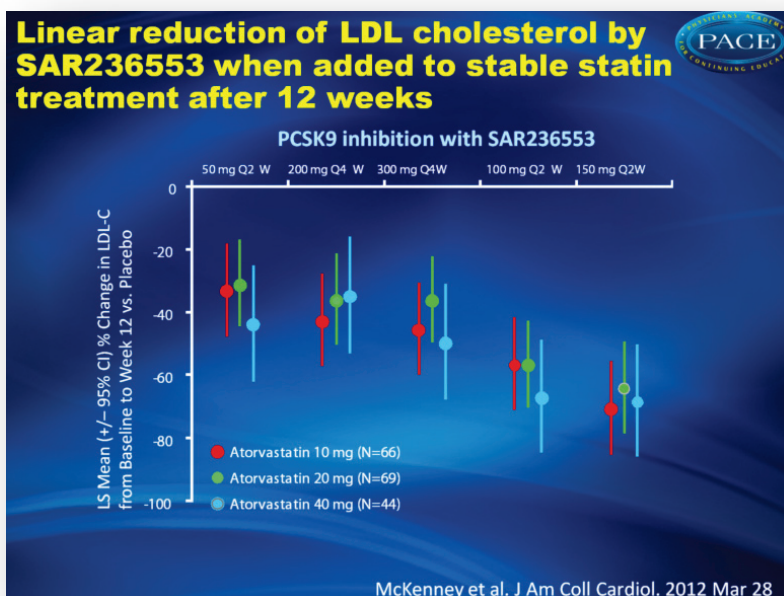
Décimo aniversario del descubrimiento de un gen con un raro efecto:

En febrero 2003, la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* publicaba los resultados de una investigación liderada por Nabil Seidah (del *Clinical Research Institute* en Montreal, Canadá) en la que se identificaba una nueva proteína convertasa a la que denominaron NARC-1 (*Neural Apoptosis-Regulated Convertase 1*). En el momento de la publicación se desconocía la función biológica real de esta proteína, aunque se sabía que en humanos su correspondiente gen mapeaba en una región del brazo pequeño del cromosoma 1. Este detalle permitió al Dr. Seidah contactar con el grupo liderado por Catherine Boileau (*Necker Hospital*, París), que había estado buscando infructuosamente durante cinco años en esa misma región del cromosoma 1 un gen distinto del receptor de LDL ligado a la *hipercolesterolemia familiar* (una

condición con base genética -y, por tanto, hereditaria- en la que se dan niveles extraordinariamente elevados de LDL circulante -y por tanto de LDL colesterol-, aumentando así el riesgo de padecer enfermedades arteriales coronarias severas y de muerte prematura). Este nuevo descubrimiento fue publicado en la revista *Journal of Lipid Research*, cuyos editores decidieron cambiar el nombre del gen y la proteína para adecuarlo a la nomenclatura estándar. Desde entonces este nuevo regulador del colesterol se denomina PCSK9 (de *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) y se ha convertido en una diana molecular para la que las compañías farmacéuticas están buscando ávidamente inhibidores específicos. en la actualidad hay dos fármacos que han superado la fase clínica II con resultados muy prometedores. Ambos compuestos han demostrado su capacidad para reducir los niveles de LDL-colesterol y para producir un efecto sinérgico en co-tratamiento con estatinas.

Treinta años de plantas transgénicas:

El 19 de mayo de 2013 se cumplen 30 años de la primera introducción exitosa de un gen exógeno en una planta. Este notable avance fue comunicado en el artículo *Expression of chimeric genes transferred into plant cells using a Ti-plasmid-derived vector*, firmado por Luis Herrera Estrella, Ann Depicker, Marc van Montagu y Jeff Schell (*Nature* 303: 209-213, 1983). No cabe duda de que la transformación genética de células somáticas que posibilita la regeneración de plantas completas transformadas establemente y capaces de transmitir el material genético insertado a su descendencia ha sido uno de los más importantes logros de la biología de plantas del siglo XX. Desde hace 30 años, las plantas transgénicas han representado una promesa de nuevas cosechas GM (de *genetically modified*) destinadas a producir una segunda revolución verde. Sin embargo, para muchos las cosechas GM han sido un rotundo fracaso, como muestra un mercado copado por unas pocas variedades de cultivos tolerantes a herbicidas y resistentes a plagas de insectos. La revista *Nature*, en su número del 2 de mayo de 2013, dedica una sección especial a *GM Crops: Promise & Reality*.



Fuente de la ilustración: PACE (Physician's Academy for Continuous Education)

Enlace: www.nature.com/news/plant-biotechnology-tarnished-promise-1.12894

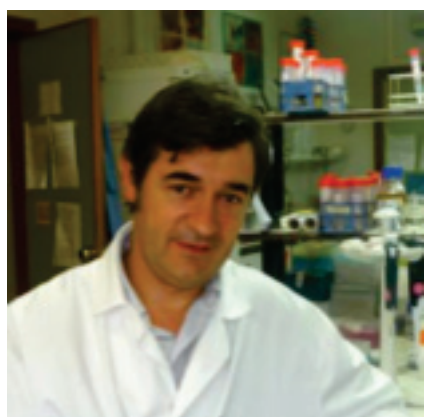


La Ciencia al alcance de la mano 5

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" las primeras dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «La Ciencia al alcance de la mano» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en Octubre de 2012 y Mayo de 2013, respectivamente. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

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

Coordinadores: José Manuel Bautista, Catalina Lara, María de los Ángeles Pajares, Gemma Rodríguez-Tarduchy e Isabel Varela Nieto.



Autor: Enrique Viguera Mínguez
Área de Genética
Facultad de Ciencias
Universidad de Málaga

Secuencias de DNA repetidas: ¿Quién dijo DNA basura?

Resumen: Las secuencias de DNA repetidas abundan tanto en genomas eucariotas como procariotas. Estas secuencias son sitios de inestabilidad genómica y se caracterizan por experimentar cambios reversibles en la longitud de la secuencia repetida. Por esto, dichos cambios son conocidos como "mutaciones dinámicas". La inestabilidad de las repeticiones afecta tanto a la regulación de la expresión génica como a la función de las proteínas. El descubrimiento de que las secuencias repetidas actúan a modo de interruptores moleculares les confiere un papel clave en la evolución de los organismos.

Summary: Repeated DNA sequences are very abundant in both eukaryotic and prokaryotic genomes. These sequences are hot spots of mutation and genomic instability and are characterized by reversible changes in the length of the repeated sequence, so that these changes are known as dynamic mutations. The discovery that the instability of repeats affects gene regulation, transcription or protein function as a molecular switch, gives them a key role in the evolution of organisms.

6 Pocas técnicas de análisis molecular se han hecho tan populares que lleguen a aparecer en conocidas series de televisión. Porque detrás del análisis de una muestra de DNA recogida en el escenario de un crimen se encuentran las secuencias de DNA repetidas (1). La determinación de la huella genética de un individuo se basa precisamente en el análisis de diferentes regiones del genoma que contienen estas secuencias repetidas: las diferencias en la longitud de la repetición de un individuo a otro, las convierte en marcadores moleculares exclusivos dado su polimorfismo en poblaciones humanas. En cuanto a su organización física, estas repeticiones pueden consistir desde múltiples copias de secuencias sencillas de pocos nucleótidos repetidas en tándem (microsatélites) a secuencias largas dispersas por el genoma. Es sorprendente que dichas repeticiones constituyan una elevada proporción del genoma de los organismos. De hecho durante mucho tiempo se le denominó DNA basura al no atribuírseles un papel funcional*. Este término, sin embargo, ha quedado obsoleto al descubrirse numerosos efectos fenotípicos dependientes del número de repeticiones. En efecto, independientemente de que la secuencia repetida se encuentre en una región codificante o no codificante, o en secuencias reguladoras, el cambio reversible en el número de repeticiones puede modular la función génica. Además, la tasa de mutación de estas secuencias es de 100 a 100.000 veces más alta que la de sustituciones de base. Dadas sus características mutacionales, hoy día se plantea la hipótesis de que las secuencias repetidas han desempeñado un papel fundamental en la evolución adaptativa.

Así, en numerosas bacterias patógenas se han identificado genes que se activan o inactivan por cambios en el número de microsatélites (2). Estos cambios pueden, desde variar los niveles de expresión a incluso interrumpir la pauta de lectura, produciendo una proteína truncada. Como estos cambios son reversibles, las secuencias repetidas actuarían como potenciómetros de regulación génica, generando un gran número de fenotipos que permitan una rápida adaptación a cambios del entorno como, por ejemplo, para evadir la respuesta inmune. Dada la reversibilidad de estas mutaciones, se podrían seleccionar de nuevo las variantes génicas de partida al revertir a las condiciones ambientales previas. La regulación génica mediada por inestabilidad de repeticiones no sólo ocurre en procariotas: sorprendentemente, se ha descubierto que en el genoma de la levadura *Sacharomyces cerevisiae* hasta un 25% de todos los promotores génicos contienen secuencias repetidas. La variación de su longitud afecta incluso al posicionamiento de los nucleosomas y, consecuentemente, puede modificar la actividad transcripcional.

En eucariotas superiores se han descrito efectos sobre el ritmo circadiano en *Drosophila*, el comportamiento social en ratas de agua o a la morfología del esqueleto en perros domésticos como consecuencia de las alteraciones en el número de secuencias repetidas (3).

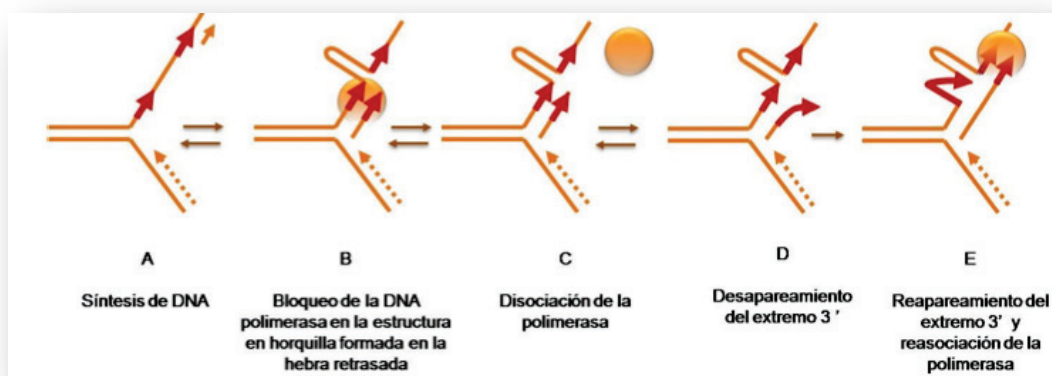
En humanos las diferencias alélicas en el número de repeticiones pueden causar una amplia variedad de enfermedades, siendo el grupo de las enfermedades asociadas a la expansión de repeticiones de trinucleótidos las más conocidas (enfermedad de Huntington, Ataxia de Friedreich, etc). A partir de un valor umbral en el número de repeticiones, éstas se vuelven más inestables, llevando a la acumulación de docenas a miles de repeticiones en pocas generaciones. Este grupo de enfermedades se caracteriza por el fenómeno de la anticipación génica, consistente en una manifestación a edades más tempranas y un aumento en la severidad de la enfermedad conforme se hereda de una generación a la siguiente.

¿Cuál es el mecanismo molecular que genera cambios en el número de repeticiones? Se sabe que fallos en el sistema de reparación o recombinación celular afectan a la inestabilidad de repeticiones. Así, en determinados tipos de cáncer, la alteración de una enzima de reparación de DNA dispara la expansión o contracción de repeticiones, hasta tal punto que la inestabilidad de microsatélites ofrece una posibilidad para su detección precoz (4). Además, los errores producidos durante la replicación del DNA tienen un papel relevante en la inestabilidad de repeticiones. La gran mayoría de secuencias re-

petidas tienen la capacidad de formar estructuras secundarias que bloquean la DNA polimerasa replicativa (5). En esta situación, el complejo de replicación se disocia, favoreciendo el desapareamiento de las hebras líder y retrasada. En esta situación, el DNA naciente correspondiente a la región repetida puede anillarse fuera de fase con cualquier otra repetición, generando una deleción o una expansión. Este tipo de errores de replicación es conocido como errores de deslizamiento de hebra o de tipo "replication slippage". A modo de corolario, dada la inestabilidad de las secuencias de DNA repetidas en el genoma, éstas podrían actuar como un arma de doble filo: posiblemente la aparición de enfermedades asociadas a la expansión de repeticiones sea el tributo a pagar por disponer de un mecanismo que permite generar variantes génicas que posibilitan una rápida adaptación al entorno.

NOTA: (*) Recientemente (6) se han publicado los resultados del proyecto ENCODE, un proyecto internacional para el análisis exhaustivo de la función de la secuencia del genoma humano. Sin entrar en la polémica suscitada por dicho estudio (7), aquí me limito a presentar la funcionalidad de las mencionadas secuencias repetidas que afectan a la expresión génica.

7



SEMBLANTE BIOGRÁFICO DEL AUTOR

Enrique Viguera Mínguez es profesor titular de Genética en la Universidad de Málaga. Realizó su Tesis Doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) en el campo de la replicación del DNA. Realizó una estancia postdoctoral de 5 años en el Laboratorio de Genética Microbiana del INRA-Jouy en Josas, Francia, donde se interesó en el estudio de los mecanismos moleculares que afectan a la inestabilidad de secuencias repetidas, línea que continúa en su laboratorio en la Universidad de Málaga. Ferviente defensor de la divulgación científica, es coordinador principal del ciclo Encuentros con la Ciencia www.encuentrosconlaciencia.es.

REFERENCIAS

- (1) Lorente, JA. Genética forense: de la escena del crimen al laboratorio. 2010. En Encuentros con la Ciencia II: del macrocosmos al microcosmos. Capítulo 10. pp 115-126. Viguera E, Grande, A. y Lozano, J. (coordinadores). Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga. www.encuentrosconlaciencia.es
- (2) Moxon ER, Wills C. Microsatélites de ADN. Investigación y Ciencia. Temas 38: 14-19
- (3) Ellegren, H. Microsatélites: simple sequences with complex evolution. Nat Rev. Genet. 2004; 5: 435-445
- (4) Perucho M. Cáncer del fenotipo mutador de microsatélites. Investigación y Ciencia. 1998; 261: 46-55
- (5) Viguera E, Canceill D, Ehrlich SD. Replication slippage involves DNA polymerase pausing and dissociation. EMBO Journal (2001). 20: 2587-2595
- (6) ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. Nature. 2012; 489: 57-74
- (7) Maher, B. Fighting about ENCODE and junk. <http://blogs.nature.com/news/2012/09/fighting-about-encode-and-junk.html>



Autor: Ricardo Ramos
Unidad de Genómica
Fundación Parque
Científico de Madrid

La secuenciación de genomas personales... ¿secuenciar, para qué?

Resumen: En los últimos años se han producido unos enormes avances en las técnicas de investigación en Genómica, que permiten la secuenciación de genomas individuales. La utilidad de los genomas personales es que descubren variantes génicas asociadas a la susceptibilidad a distintas enfermedades o a la respuesta frente a los estímulos.

Summary: In the last years an amazing progress in genomics research has allowed the development of techniques which allow the sequencing of complete personal genomes. Personal genome sequencing is a powerful tool to analyze individual diversity which may explain the different risk to acquire diseases or respond to environmental stimuli.

8

Con la llegada del siglo XXI la Genómica observa una auténtica revolución. Su causa: la primera descripción completa de un genoma de mamífero, nada menos que el Genoma Humano. Se recogía el trabajo de un ambicioso consorcio internacional diseñado al efecto, pero no por esperada su publicación fue menos espectacular. Podemos considerar que este hito sentó las bases de la Genómica actual, y supuso un vuelco principalmente a tres niveles.

En primer lugar (aun con las críticas que pueda plantear) introdujo a la empresa privada a un nivel semejante a los consorcios públicos de rango internacional. Lo más destacable es que se empieza a apreciar que la información sobre nuestro genoma es importante más allá del ámbito académico: se pueden realizar pruebas clínicas y forenses basadas en el genoma, buscar biomarcadores, identificar agentes terapéuticos...; es decir, la información sobre el genoma es “diagnosticable”.

El segundo nivel es el científico. Ha permitido conocer cómo se organizan los genes, cómo es ese “DNA basura” que no codifica proteínas (hoy sabemos que esconde funciones esenciales), y ha permitido describir cómo está estructurado nuestro genoma hasta el último detalle.

Finalmente, el tercer avance es el tecnológico, tanto por las herramientas que se crearon para el desarrollo del proyecto, como por la llegada de nuevas técnicas que utilizan información extraída directamente del genoma.

En apenas cinco años se desarrollaron secuenciadores automáticos capaces de producir decenas de miles de bases diarias, equipos de PCR a tiempo real como un sistema óptimo de la medida de la expresión génica y microarrays de alta densidad, en los que se puede interrogar un genoma a escala global. Estas últimas tecnologías utilizan como reactivos específicos secuencias cortas de bases (oligonucleótidos) que reconocen las regiones de interés localizadas a lo largo del genoma (la secuencia que codifica una proteína, una mutación patogénica, etc.). Basta fijar un gen objetivo para localizar en un catálogo el reactivo que lo identifica o mide su expresión. Como se conoce el genoma de principio a fin, no hay límites y el catálogo es completo.

La escena estaba servida para llegar a la segunda generación de la Genómica: la secuenciación masiva, en la cual se automatiza el proceso de secuenciación, aplicándose en paralelo y a una escala enormemente superior. El proceso supone fragmentar un genoma completo y añadir en cada extremo unas señales biológicas (de nuevo, unos oligonucleótidos) llamados adaptadores. Estos adaptadores sirven para capturar, enriquecer, purificar y finalmente secuenciar cada uno de los fragmentos iniciales.

Lo más espectacular es que todo el proceso se puede realizar en miles de millones de moléculas a la vez. Comparado con los miles de bases de un secuenciador automático “convencional”, la productividad alcanza los miles de millones (Gigabases, Gb), de la magnitud de nuestro genoma completo. Gracias al desarrollo conjunto de técnicas informáticas adaptadas podemos transformar esa ingente cantidad de nucleótidos en una secuencia inteligible y ordenada, lista para ser analizada.

Ahora bien: si ya conocemos el genoma y cómo son nuestros genes: ¿qué sentido tiene volver a secuenciarlo? La respuesta es que no existe tal genoma humano único, sino que cada individuo tiene sus propias particularidades y cambios frente a lo que podríamos considerar una secuencia “consenso”. Se calcula que todos los seres humanos compartimos más de un 99,9 % de nuestro genoma, pero el pequeño porcentaje de diferencia se traduce en que presentamos varios millones de posiciones no coincidentes respecto a cualquier otro ser humano. Son esas variantes las que dan sentido al estudio del genoma de cada individuo. Se han logrado asociar ya casi 8.000 variantes a un riesgo añadido de desarrollar una patología en comparación a la variante “saludable”. La forma en que actúan dichas variantes puede ser muy diversa: inducir modificaciones en proteínas efectoras, cambiar la expresión de ciertos genes o afectar a otros mecanismos aún desconocidos. También parte del efecto de los fármacos (su efectividad y sus efectos secundarios) está definida por variantes en ciertos genes. Incluso el beneficio que obtenemos de determinados alimentos se puede llegar a trazar a variantes en el genoma. La secuenciación de genomas individuales es la base de la medicina personalizada: definir riesgos, predecir respuestas, escoger tratamientos o mejorar tasas de éxito se empiezan a ver en el horizonte.

Sin embargo, no podemos considerar que dispongamos de una herramienta definitiva. La genética por sí sola no explica toda nuestra biología. La actividad génica se regula también por mecanismos no hereditarios “epigenéticos”. La acción de un gen no puede considerarse de forma aislada, sino en base a la proteína que codifica, que actúa en asociación y dentro de una compleja red de interacciones con otras proteínas en un compartimento celular definido. Genómica, Transcriptómica, Proteómica, Metabolómica... son conceptos inter-relacionados que debemos integrar y asociar para comprender cómo los genes regulan nuestra vida, y empezar a comprender cómo aprovecharnos de ellos para mejorar nuestra salud y nuestro estilo de vida.

SEMBLANTE BIOGRÁFICO DEL AUTOR

Ricardo Ramos Ruiz es doctor en CC. Químicas por la Universidad Autónoma de Madrid desde el año 1991. Su carrera investigadora (desarrollada en diversos laboratorios del CSIC, la Universidad Autónoma de Madrid y la Universidad de Utrecht en Holanda) se ha centrado fundamentalmente en el proceso de expresión génica. En el año 2004 se incorporó a la Unidad de Genómica del Parque Científico de Madrid para potenciar el Servicio de Apoyo a la Investigación “Antonia Martín Gallardo”, de la cual es ahora Responsable Técnico. Su laboratorio ofrece soporte técnico y científico en PCR a tiempo real, secuenciación convencional y en las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, gracias a una estrecha colaboración con distintos centros de investigación del CSIC de Madrid. Dirige personalmente un grupo de 5 científicos y colabora con el trabajo de más de un centenar de grupos de investigación distribuidos por toda España.

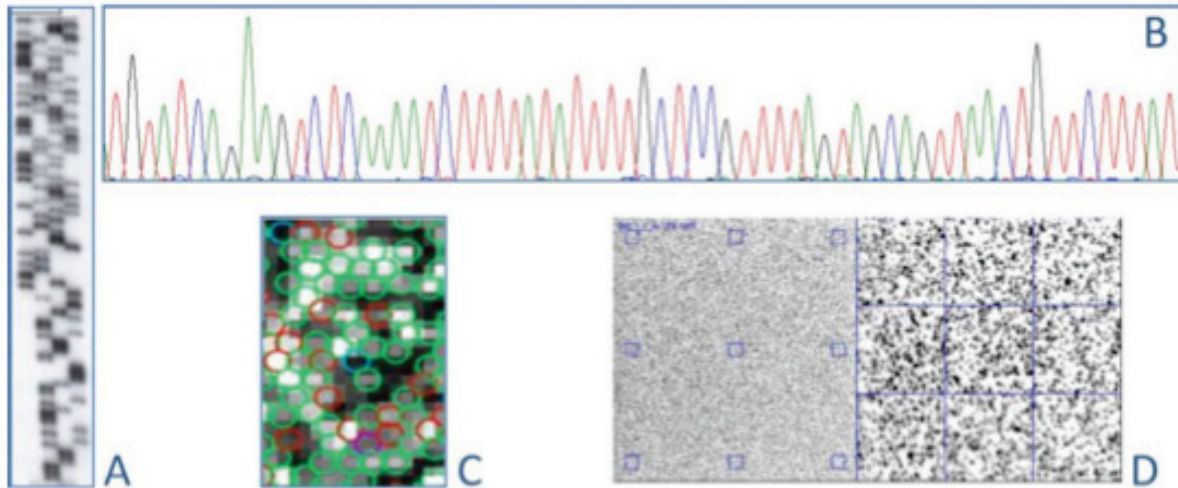


Figura: La evolución de la tecnología de secuenciación. A) Secuenciación clásica "Sanger". Se basa en el uso de un oligonucleótido radiactivo que se extiende en presencia de terminadores. Las moléculas se resuelven en un gel de poliacrilamida de cuatro carriles, utilizando uno por cada base. El rendimiento alcanzaba > 1.000 bases por carrera. B) Secuenciación automática. Utiliza terminadores fluorescentes y capilares en lugar de geles. La señal de cada base se detecta por técnicas ópticas. El rendimiento puede alcanzar 50.000 bases por carrera. C) y D) Secuenciación masiva o Ultra-secuenciación. Se realiza una secuenciación automática en paralelo por técnicas de piro-secuenciación (C) o secuenciación por síntesis (D). El rendimiento puede alcanzar 500 millones de bases y más de 50.000 millones de bases por carrera, respectivamente.

REFERENCIAS

1. Información sobre el proyecto genoma Humano en: http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/about.shtml
2. Información sobre proyectos de análisis de la variabilidad del genoma humano: Proyecto 1000 genomas: <http://www.1000genomes.org/> Proyecto HapMap: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/> Proyecto de secuenciación en cáncer: <http://cancergenome.nih.gov/>
3. Bases de datos con información completa del genoma humano y de otras especies: NCBI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> EMBL: <http://www.ensembl.org/index.html>

Ranas, sapos y científicos

José Carlos Báez*, David Romero# y Francisco Ferri¶

*Instituto Español de Oceanografía, Centro Oceanográfico de Málaga
jcarlos.baez@ma.ieo.es

#Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga
davidrp@uma.es

¶Consejo Superior de Ciencias, Museo Nacional de Ciencias Naturales
francisco_ferri@mncn.csic.es

11

Las ranas y sapos han suscitado un gran interés científico y han sido protagonistas de grandes polémicas a lo largo de la historia. Sirva de ejemplo el famoso caso del sapo falsificado de Paul Kammerer (1). Este asunto constituyó un fraudulento y polémico episodio en la discusión entre los partidarios de la herencia de los caracteres adquiridos (teoría desarrollada por Lamarck, pero que Darwin también admitió) y los seguidores de la teoría del plasma germinal de Weismann. La polémica se centró en los experimentos de Paul Kammerer con el sapo partero (*Alytes obstetricans*), animal esencialmente terrestre y del que se pensaba carecía de las callosidades conocidas como “cepillos copuladores”. Kammerer afirmaba haber observado callosidades en ejemplares inducidos a copular en el medio acuoso y sostuvo que este carácter era transmitido hereditariamente, hecho que confirmaba la herencia de los caracteres adquiridos. Sin embargo, los experimentos resultaron ser un fraude y Kammerer, al ser descubierto, acabó suicidándose en 1926 tras una serie de cartas publicadas en la prestigiosa revista *Nature* (ver Schulz, P.C. y Katime, I. para una mayor explicación de la historia, 1).

No obstante, lejos de este tipo de polémicas, el mayor interés generado recientemente por las ranas y sapos en particular y los anfibios en general, se debe a la reciente disminución de sus poblaciones a nivel global (2). Así, el declive de poblaciones de anfibios producido por contaminación y destrucción del hábitat es conocido desde hace años; sin embargo, la extinción de poblaciones o especies en lugares bien conservados sin la existencia previa de causas “aparentes” ha suscitado estupor, por un lado y alimentado la imaginación científica, por otro. Los dos ejemplos más mediáticos fueron la rana incubadora gástrica australiana (*Rheobatrachus silos*) y el sapo dorado de Costa Rica (*Bufo periglenes*). En ambos casos la extinción se produjo rápidamente y en hábitats bien conservados. El grupo de evaluación global de anfibios de la UICN (conocido por sus siglas en inglés como GAA) considera que el 42% de las especies conocidas de anfibios está sufriendo una merma notable en sus poblaciones y que en total un

32% están amenazadas o se han extinguido en los últimos cien años. En las últimas décadas se tiene constancia de 159 extinciones de anfibios, más 120 especies que desde hace unos años no se han vuelto a localizar en su medio natural.

Entre las causas abióticas que se han señalado como responsables de estas extinciones masivas se incluye el incremento de radiación ultravioleta y de la contaminación, fundamentalmente. Estos agentes podrían afectar con mayor intensidad a los anfibios por su piel, muy permeable. Sin embargo, dada la aparente correlación entre el calentamiento global y la disminución progresiva de anfibios, se ha señalado al cambio climático, de manera directa o indirecta, como principal responsable de la extinción masiva de anfibios.

La sensibilidad de las ranas y sapos a los cambios ambientales es bien conocida, de hecho esta capacidad se ha llegado a utilizar para realizar predicciones sobre éstos. Así, durante la segunda guerra mundial los meteorólogos de la Luftwaffe empleaban con frecuencia una ranita de San Antón (*Hyla arborea*) introducida en un frasco con agua para predecir lluvias que impedirían la salida de los aviones (3). El sistema era muy simple: si la rana se encontraba en el interior del agua del frasco era señal de que la lluvia era inminente, por el contrario si la rana intentaba subir hasta la apertura (usando para ello una escalerita que se colocaba en el interior) era señal de buen tiempo. Por este motivo, durante la segunda guerra mundial, se conocía a los meteorólogos alemanes como “ranas meteorológicas” (*Wetterfrösche* en alemán).

En este contexto, resulta evidente que, si los pronósticos más pesimistas acerca del calentamiento global se cumplen, las extinciones masivas podrían generalizarse a otros grupos de organismos. Es por este motivo que en 1992 el prestigioso periódico *New York Times* publicó un editorial titulado “*Frogs as Canaries*” (en español, Ranas como Canarios), aludiendo a un símil entre los canarios empleados en las minas de carbón para detectar gases y el posible uso de los anfibios en general como primeros indicadores de degradación ambiental (4).

En un reciente estudio Kerby y colaboradores (4) se plantean si esta especial sensibilidad de las ranas puede ser explicada a través de argumentos científicos. En este estudio, se analiza la sensibilidad de un buen número de especies de anfibios a diversos contaminantes. El estudio concluye que los anfibios no son más sensibles que otros grupos animales a contaminantes comúnmente utilizados como indicadores tales como los metales pesados. De todos modos también puntualiza que sí son, en general, extremadamente sensibles a la contaminación por fenoles, un grupo de compuestos tóxicos poco estudiado en relación con su efecto en las poblaciones de anfibios. Además, este estudio se centra en las respuestas agudas a los contaminantes, sin tener en cuenta los efectos de exposiciones prolongadas a bajas concentraciones de los mismos.

Uno podría pensar que los anfibios, que son los vertebrados terrestres más antiguos (con más de 350 millones de años de historia), han sobrevivido, de hecho, a la extinción de los dinosaurios, calentamientos y glaciaciones globales, por lo que seguramente podrían sobrevivir a otras tantas crisis. Sin embargo, Van Valen ya observó en 1973 que la probabilidad de extinción no está relacionada con el tiempo que ha vivido un taxón. En otras palabras, la antigüedad de un linaje no otorga ninguna ventaja para su supervivencia hoy en día. Además, diversos estudios sitúan a los anfibios como el grupo de vertebrados más sensible a hipotéticos cambios en el clima.

Uno de los efectos del cambio climático que más podría afectar los anfibios es el cambio en los regímenes de precipitaciones, ya que los anfibios son extremadamente dependientes del agua en las primeras etapas de su ciclo biológico. En este sentido, sus migraciones y actividad podrían verse muy alteradas. La respuesta más inmediata y efectiva ante ese cambio en las condiciones climáticas podría ser un desplazamiento de zonas poco favorables a zonas más favorables. De esta manera, las especies incapaces de adaptarse a las nuevas condiciones climáticas en su hábitat actual tenderían a desplazarse a ambientes más adecuados. Sin embargo, los anfibios presentan una capacidad de dispersión muy baja, que no es comparable a la de otros vertebrados. Algunos estudios sugieren que la distribución de los anfibios en Europa no está en equilibrio con el clima (5), ¡lo que sugiere que su dispersión tras la última glaciación puede no haberse completado aún después de 18.000 años! Si los anfibios y los reptiles no pudieron recolonizar completamente su territorio poten-

cial en casi 20.000 años, no podemos esperar que reaccionen rápidamente a un cambio que se está produciendo a un ritmo mucho más acelerado. Esto se une a la fragmentación actual que sufren las poblaciones de muchas especies y al enorme efecto barrera de muchas infraestructuras humanas que se suman a las naturales, por lo que cabría suponer que las poblaciones de anfibios no pueden desplazarse a las nuevas zonas óptimas por sí solas.

La infección producida por el hongo quitridio *Batrachochytrium dendrobatidis* (denominada como quitridiomycosis) está implicada en la extinción de *Atelopus* en Centroamérica así como en numerosas extinciones locales en diversos lugares del mundo, incluida España (6). *Batrachochytrium dendrobatidis* es un hongo saprofítico que crece de forma natural sobre la piel de los anfibios y presenta una distribución cosmopolita y ubicua. En un reciente estudio, Pounds y colaboradores han encontrado evidencias que sugieren que el actual calentamiento global combinado con una altitud óptima podría haber cambiado la relación ecológica entre hospedador-huésped favoreciendo la aparición de quitridiomycosis.

Después de la segunda guerra mundial se generalizó el test de Hoghen o "prueba de la rana" para el diagnóstico precoz de embarazos. El test consistía en la inoculación subcutánea de orina de la paciente, en el saco linfático dorsal de un ejemplar de rana africana con garras *Xenopus laevis*. Si la rana ovulaba en un plazo de 24 h el resultado se consideraba positivo. Por un lado, este test se basa en la gran sensibilidad de los anfibios a las hormonas progesteronas humanas, de tal manera que sólo se ha detectado un 1,1% de falsos negativos (6). Esta sensibilidad, sumada al elevado aumento de progesteronas humanas que en las últimas décadas se han liberado al medio, tanto por el crecimiento de la población, como por el aumento del consumo de anticonceptivos orales y las deficientes canalizaciones de las aguas fecales, podrían desembocar en graves alteraciones reproductivas en anfibios. Esto, a su vez, podría estar detrás de la reducción de los anfibios a escala global, tal y como han sugerido Martínez-Hernández y colaboradores recientemente (6).

Por otro lado, *Xenopus laevis* es una especie portadora de la tan temida quitridiomycosis. De hecho el ejemplar de anuro más antiguo que se conoce en que se ha detectado este hongo es un espécimen de museo de esta especie recolectado en 1938. El uso generalizado de *Xenopus laevis* para la "prueba de la rana" así como para estudios genéticos y del desarrollo embrionario ha

facilitado el establecimiento de poblaciones introducidas de esta especie en muchos países y se ha apuntado como un posible origen de la expansión del *Batrachochytrium dendrobatidis* por todo el mundo.

En conclusión, resulta muy difícil encontrar un único responsable de la grave crisis que están sufriendo los anfibios, por lo que las poblaciones de estos organismos merecen particular monitorización. No obstante, los anuros no pueden emplearse como ejemplo paradigmático para explicar la pérdida de biodiversidad global, ya que lo sucedido a este grupo es demasiado complejo. Sin embargo, a nuestro parecer, sí son un buen indicador para entender la relación entre el hombre y naturaleza.

NOTA DE AGRADECIMIENTO: Queremos agradecer al Doctor Raimundo Real por revisar y discutir el texto; sus aportaciones, como siempre, han sido muy interesantes.

Bibliografía citada:

1. Schulz, P.C. y Katime, I. (2003) Los fraudes científicos. Revista Iberoamericana de Polímeros Volumen 4(2), 1-90.
2. Bosch, J. (2003) Nuevas amenazas para los anfibios: enfermedades emergentes. Munibe 16 (suplemento), 56-73.
3. von Manstein, E. (2007). Victorias frustradas. Inédita Editores. Barcelona, 781 págs.
4. Kerby, J.L. y colaboradores (2009). An examination of amphibian sensitivity to environmental contaminants: are amphibians poor canaries? Ecology Letters, 12: 1-8.
5. Pounds, J.A. y colaboradores (2006) Widespread amphibian extinctions from epidemic disease driven by global warming. Nature 439: 161-167.
6. Martínez Hernández J., López-Rodas V., Segura R. y Costas E. (2009) Are human progestagens among the causes of amphibian extinction? Bioscience Hypotheses (2009), doi:10.1016/j.bihy.2009.02.009.

¿Conocieron los sumerios al sivaterio?

Juan Antonio Pérez Claros

Profesor del Área de Geología y Paleontología. Universidad de Málaga.

johnny@uma.es

Cuando siendo un niño vi por primera vez la película "Hace un millón de años" no me impresionó tanto el personaje que consagró a Rachel Welch en un icono cinematográfico como descubrir la superioridad del hombre primitivo en la lucha con los dinosaurios carnívoros. ¡Qué gran cosa la inteligencia que nos permitió vencer a esos terribles seres! He de reconocer que sufrí cierta decepción cuando más tarde supe que los seres humanos no coexistimos con ningún dinosaurio y que el último de nuestros antepasados que viera vivo a alguno de aquellos seres quizás fuera algo parecido a una ardilla. Con tal precedente de mi niñez, imagino la sorpresa que seguramente Edwin Colbert tuvo que experimentar al descubrir cierto hecho que finalmente le condujo a barajar seriamente la posibilidad de que un organismo que se creía extinto mucho antes de la aparición del *Homo sapiens* hubiera llegado a coexistir con los seres

humanos. El organismo al que me refiero es un rumiante colosal: el sivaterio.

Los sivaterinos fueron un grupo de jiráfidos descritos por primera vez en 1836 a partir de restos recuperados en los montes Siwaliks de la India por los británicos Falconer y Cautley. La cordillera de los Siwaliks, de unos 1600 km de longitud, recibe su nombre en honor del dios Shiva (o Siva). Esta cordillera, formada básicamente por material detrítico, asciende abruptamente desde las planicies de los ríos Ganges e Indo como antesala del Himalaya. El encuentro a los pies de ella, a comienzos del primer tercio del s. XIX, entre dos enviados de la Compañía de las Indias Orientales, el Dr. Hugh Falconer y el Capitán Proby Cautley, determinaría lo que a la postre sería un gran avance para la Paleontología. Entre 1831 y 1840 ambos realizaron una serie de excavaciones en las que se recuperaron cientos de fósiles, cuyo estudio conduciría fi-

nalmente a la elaboración de diversas publicaciones. En gran medida como consecuencia de esta labor, ambos fueron nombrados miembros de la *Royal Society* –por cierto, institución a la que se ha otorgado el Premio Príncipe de Asturias 2011 de Comunicación y Humanidades. Falconer había recibido cierta formación en Paleontología antes de su viaje a la India como asistente de cirujano y reconoció que algunos de aquellos fósiles no se parecían a nada de lo que se había recuperado en Europa antes, tal como elefantes, grandes cérvidos, o rinocerontes, por los que los adscribió a un nuevo género, *Sivatherium* (bestia de Shiva). La especie que da nombre al grupo es *Sivatherium giganteum* que, a diferencia de las jirafas actuales, no tendría las extremidades ni el cuello alargados. Este animal ha sido representado con el porte de un gran toro (Fig. 1). La reconstrucción que presento la encontré por azar publicada en un *Geological Magazine* de 1871. En la publicación se especifi-

se organizó con el fin de recuperar restos de la civilización sumeria. En un nivel arqueológico datado en unos 3500 a.C. se exhumó un portarriendas de cobre, con un asiento para ser colocado en la vara para enganchar el tiro de un carro. Junto al mismo se encontraron restos del carro, y algunas piezas esqueléticas y dientes de un caballo (o de un burro). El portarriendas estaba coronado por una figurilla de un ungulado bastante inusual (Fig. 2).

En un primer momento se identificó como el macho de algún ciervo, que debió haber sido capturado vivo o domesticado, pues se apreciaba que en el hocico tenía una cuerda larga y ancha. El asunto quedó ahí hasta que Colbert reparó en que dicha estatuilla tenía claramente diferenciados, además del par principal de cuernos ramificados, otra pareja de cuernos pequeños y simples, situada encima de los ojos. Entre los artiodáctilos actuales la presencia de un doble par de cuernos es muy inusual, encontrándose

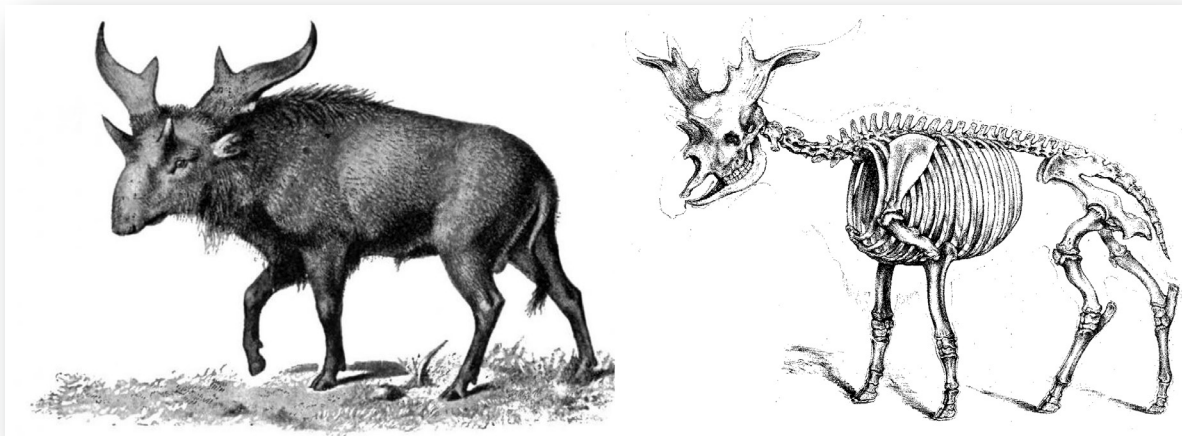


Figura 1

caba que la reconstrucción estaba realizada a partir de huesos de casi todo el esqueleto (faltaban algunas vértebras, costillas y la pelvis), aunque eso sí, de individuos distintos. Por lo tanto, la idea que nos podemos hacer del aspecto de este organismo es bastante acertada, al menos comparado con lo que es común recuperar de otras especies de vertebrados. Sin embargo, respecto a las dimensiones de *S. giganteum* hay que decir que superarían sobradamente las de un toro. Mis propias estimaciones, utilizando la anchura del metatarso y la curva de regresión para los artiodáctilos modernos, lo sitúan alrededor de los 2000 kg, valor que queda cerca de las estimaciones proporcionadas por otros autores. Estamos hablando, pues, de que el sivaterio alcanzaría el peso de un rinoceronte blanco macho, considerado por muchos el tercer mamífero viviente más pesado después del elefante africano y el asiático.

Tras presentar al sivaterio y volviendo al tema inicial de este escrito, el hecho en cuestión se remonta a una excavación arqueológica en los años treinta del siglo pasado, llevada a cabo conjuntamente por la Universidad de Oxford y el *Field Museum* de Chicago en Kish (Irak), y que

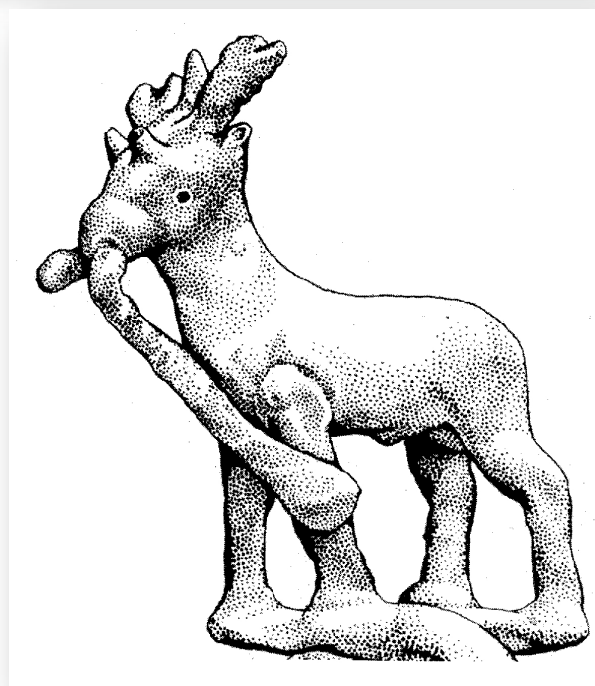


Figura 2

sólo en el pequeño antílope indio *Tetracerus quadricornis*, que además del par de cuernos cónicos sin ramificar típico de los bóvidos, presenta a veces unos cuernecillos sobre los frontales (Fig. 3A). Creo que hay que dar la razón a Colbert en que la disposición y la estructura de la cornamenta del antílope de cuatro cuernos, por un lado, y la que se deduce que tendría el organismo representado por la estatuilla, por otro, no tendrían nada que ver entre sí. Verdaderamente, si se parece a algo la cornamenta de la figurilla, es a la de un sivaterio (Fig. 3B y 3C).

jiráfidos, sin ir más lejos los antílopes del género *Damaliscus* también tienen el lomo inclinado hacia atrás, por no hablar de ciertos carnívoros, como las hienas. En fin, por aquí parece que tampoco vamos muy lejos.

Con lo dicho hasta ahora, como mucho podríamos aceptar que el artista sumerio pudo representar un animal basándose no en un sivaterio vivo, sino en uno fósil. Podríamos, además, suponer que los conocimientos del artista fueran tales que a partir de la dentición del fósil pudiera adivinar que se trataba de un herbívoro

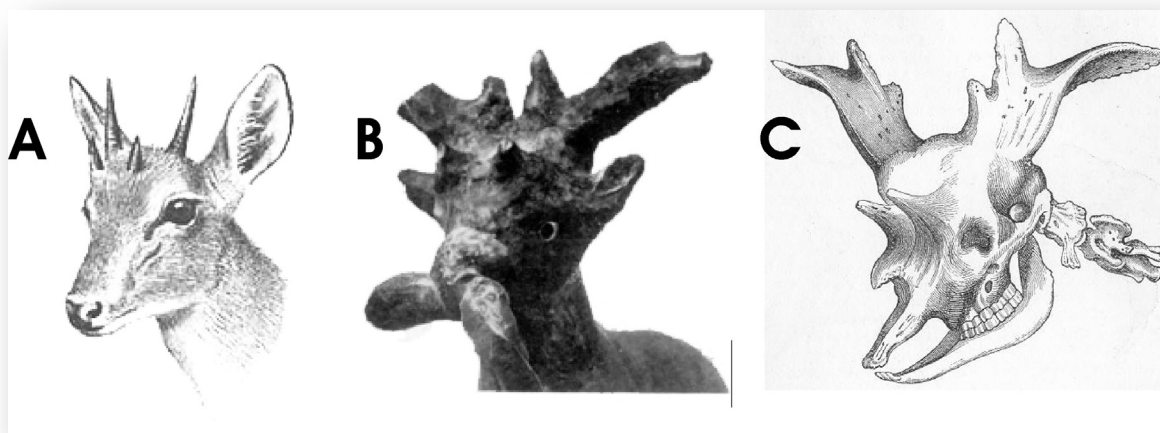


Figura 3

Además de la disposición y la morfología del doble par de cuernos, Colbert propuso otros elementos que, según él, apoyarían la idea de que el artista sumerio representó a dicho animal: las proporciones del cuerpo del sivaterio, pese a estar emparentado con las jirafas, serían muy diferentes de las de estas últimas y no tendría ni las patas ni el cuello alargados. Las proporciones de la figurilla corresponden a las de un rumiante normal y quedan muy alejadas de las de un jiráfido. En mi opinión, este argumento es bastante flojo, pues que no se parezca a cierto animal no tiene por qué significar nada... la figurilla tampoco tiene forma de elefante y eso no indica que sea un sivaterio. Que tenga las proporciones de un ungulado estándar no apunta más que a lo obvio: el cuerpo de la figurilla representa al de un ungulado, es decir, permite descartar que pertenezca a otro grupo biológico, como los carnívoros, pero no aclara si se trata de un ciervo, de un bóvido o de un sivaterio. Aquí yo me atrevería a introducir una nota de cautela, algo tan sutil que pudo pasar desapercibido a Colbert o que quizás no le quedó muy claro. El detalle es que el lomo de la figurilla está ligeramente inclinado hacia la región posterior. Tanto en las jirafas como en los okapis ocurre así (más en las primeras que en los segundos) y es debido a que los cuartos delanteros tienen mayor longitud que los traseros. Este carácter se reconoce también en algunos jiráfidos fósiles, aunque no (que yo sepa) en el sivaterio. No obstante, reconozco que basar una argumentación en este carácter es tan arriesgado como faltar de sustento: muchos otros ungulados pueden presentar tal característica sin ser

y que eligiera la forma general de un rumiante para el cuerpo. Pero lo que parece excesivo es que los conocimientos de anatomía del artista fueran tales que adivinara la forma del hocico del animal sin haberlo visto vivo. Este es el último argumento que esboza Colbert. En efecto, el hocico del animal debió terminar en una especie de probóscide (Fig. 1). Es bien conocido que los animales con probóscides vestibulares tienen la abertura nasal especialmente grande y que dicha abertura se prolonga dorsalmente hacia atrás. Entre los mamíferos con probóscides vestibulares tenemos a los elefantes y a los tapires con trompas musculares móviles, pero también al antílope saiga, con una movilidad bastante reducida. El tipo de probóscide del sivaterio no se puede conocer con exactitud, pero sí parece que ostentaba una debido a la estructura de la abertura nasal. En la figurilla sumeria se aprecia que el hocico del animal está como hinchado, e incluso colgante, sugiriendo una probóscide vestibular de desarrollo moderado. También hay que decir que el morro de la estatuilla aparece atravesado por la fuerte cuerda que lo sujetaría, o que parece incluso morder. Otra posibilidad que apunta Colbert es que el morro pueda estar expandido para representar un ronzal sobre el hocico y no indique, por lo tanto, la presencia de una pequeña trompa. No obstante, este último punto no me parece adecuado sacarlo en esta discusión sin tener que romper la baraja, puesto que si aceptamos que este carácter sea una licencia del artista para acomodar el cabestro al morro, ¿Qué nos impide entonces pensar que la cornamenta representa la de un ciervo, en la que las primeras puntas se sitúan sobre la cabeza

para facilitar la tarea del artista? Llegados aquí, yo me inclinaría por aceptar la razonable fidelidad de la figurilla: por un lado, porque se aprecian claramente las fosas nasales del animal en el morro, indicando que no sería ningún tipo de bozal, y por otro porque, según los arqueólogos especialistas, los sumerios no eran proclives ni a la fantasía ni a la representación de animales que no hubiesen visto realmente.

Colbert indica que los sivaterios han sido registrados en los Siwaliks justo por debajo de un nivel de conglomerados característico (*Boulder Conglomerate*), donde se conservan industrias líticas, y también que en África aparecen industrias asociadas a restos de cuernos parecidos a los del sivaterio. En otras palabras, que el sivaterio fue conocido por el hombre paleolítico. Según este autor, el hallazgo en África indicaría una migración desde Asia, que es el origen de este grupo, hasta África, lo que sin duda tuvo que ocurrir a través de Asia Menor, donde el sivaterio quizá sobrevivió hasta tiempos recientes. A esta altura, sí se deben matizar bastante los datos que barajaba Colbert, pues se ha avanzado bastante desde 1936. En efecto, en la India y Pakistán las cronologías de los restos de sivaterios y las de las industrias y restos de homínidos son compatibles con la coexistencia, pero ojo, la especie de homínido es el *Homo erectus* durante el Pleistoceno inferior-medio y no los humanos anatómicamente modernos del Pleistoceno medio-superior. En África las cosas son distintas, puesto que las especies de sivaterinos de las que tenemos noticia no se pueden encuadrar dentro de *S. giganteum*. En Sudáfrica se han recuperado restos de *S. hendeyi*, cuyo rango bioestratigráfico (7,2-3,6 millones de años) no lo hace un buen candidato para que lo hayan conocido los sumerios. La otra especie es *S. maurusium*, cuyo registro indica que se acerca bastante a los tiempos recientes (5,3-0,126 millones de años), estando ampliamente distribuido por toda África, desde Marruecos hasta Sudáfrica. No obstante, también he de aclarar que las fotografías a las que

he podido tener acceso de un ejemplar relativamente completo, conservado en el Museo Nacional de Kenya, muestran que la estructura tanto de la cornamenta como de la región nasal de esta especie sería apreciablemente diferente de la de *S. giganteum* y muy poco parecida a la que está representada en la estatuilla. A no ser que esta especie haya tenido una variación ecofenotípica notable, no parece que fuera la que sirvió de modelo a los sumerios.

Hasta la fecha no tengo noticia de que ningún resto de *S. giganteum* haya sido recuperado en cronologías más recientes del medio millón de años. La cuestión es si podemos aceptar la desaparición del registro fósil de la especie *S. giganteum* antes de su extinción (técnicamente, una desaparición tafonómica). Desde luego, esto es posible y ahí tenemos algunos ejemplos, como el del pequeño roedor *Laonastes aenigmamus*, descubierto "vivito y coleando" en Laos en 2005, que carece de registro fósil durante los últimos 11 millones de años, por no hablar ya del género *Latimeria*, que se creía extinguido desde el período Devónico hasta que se pescó un celacanto vivo el siglo pasado. Sin embargo, basar esta argumentación en una posibilidad de no preservación y no en un fósil tangible me parece, cuanto menos, arriesgado, pues lo único que tenemos es una figurilla parecida a un sivaterio. Aún así no quisiera finalizar sin mostrar mi reconocimiento a la valentía de Leslie Spier, editor de la revista *American Anthropologist* en 1936, por dar la oportunidad a un joven Colbert de publicar sus observaciones. No habría que olvidar que la última palabra sobre la publicación o no de un artículo ha de recaer en el editor y no en los revisores como a veces se nos quiere hacer ver.

¿Realmente nuestra especie convivió con los colosales sivaterios? Quizás no podamos responder a esto nunca; desde luego, Colbert no lo sabrá después de todo, pues falleció en 2001 a los 96 años, tras una vida dedicada y productiva en el campo de la Paleontología de Vertebrados.

Bibliografía citada:

Edwin H. Colbert. 1936. Was the Extinct Giraffe (Sivatherium) Known to the Early Sumerians? *American Anthropologist*, New Series. 38(4) 605-608.

Cuestión de asimetría

Víctor Portillo Sánchez

Investigador Contratado del Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga

vportillo@uma.es

De vez en cuando, en alguna serie televisiva, película o libro hemos podido ver el caso de algún personaje que tras recibir un disparo en el lado izquierdo del pecho se salvaba milagrosamente... ¡porque tenía el corazón justo en el lado contrario! La cosa podría no pasar de ser una curiosidad: 1 de cada 8.000 humanos nace de esa manera. Pero ¿por qué los otros 7.999 nacemos con el corazón y el estómago en el lado izquierdo de nuestro cuerpo y el hígado en el derecho? Ésta es una pregunta que ha fascinado a biólogos durante décadas, pero sólo durante los últimos veinte años hemos empezado a entender cómo funcionan las señales moleculares que sitúan estos órganos en la posición en la que los tenemos habitualmente.

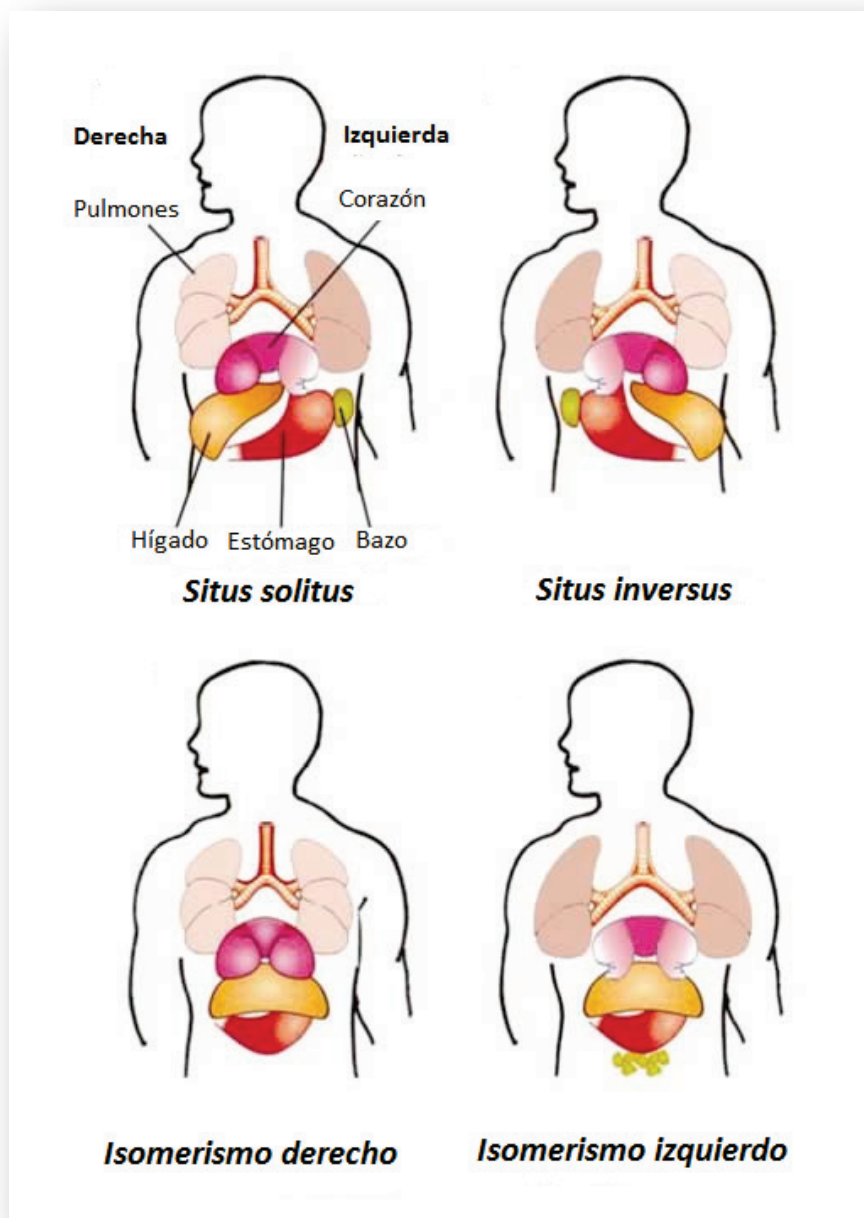
La condición normal, la de la amplia mayoría de individuos, no sólo humanos sino vertebrados, es conocida con el nombre de *situs solitus*. Esta condición se adquiere durante el desarrollo embrionario. De hecho, el corazón, al igual que sucede con el intestino, se empieza a formar en la línea media del embrión como un tubo recto y simétrico, pero gira inmediatamente hacia la izquierda en un movimiento conocido como *looping* cardíaco. Algo parecido sucede con el hígado.

Hay varias disposiciones alternativas al *situs solitus*. La más conocida de ellas es la denominada como *situs inversus* y consiste en la inversión completa de todos

los órganos. El corazón queda a la derecha, el hígado a la izquierda; en general los individuos que poseen esta disposición son imágenes especulares de los individuos normales. Esta condición no parece conllevar ningún problema de salud: la gente que posee *situs inversus* hace vida normal e incluso muchos de ellos ignoran que tienen esta condición.

Dos fenómenos menos conocidos son el isomerismo, consistente en la falta de asimetría de un solo órgano, como la presente en aquellos individuos que tienen el hígado situado en la

17



línea media, y la heterotaxia, en la que un órgano o varios se desarrollan con asimetría inversa a la normal. Las dos anomalías pueden parecer la misma, pero no lo son. En el isomerismo un órgano no logra la asimetría, mientras que en la heterotaxia se produce la asimetría, pero en una disposición inversa a la habitual. Estos dos fenómenos sí pueden acarrear problemas para la salud.

Pero volvamos a la cuestión de cómo se produce la asimetría izquierda-derecha de los órganos. Durante el desarrollo embrionario de los vertebrados se establecen muy temprano otras dos asimetrías: la céfalo-caudal o antero-posterior, que determina dónde se va a formar la cabeza y dónde la cola (con todo lo que hay entre ellas) y la dorsoventral, que diferencia lo que va a ser el vientre de la espalda. Desde el punto de vista del plan arquitectónico o estructural del animal, una vez que se han formado estos dos ejes primarios de simetría, el tercero puede ser identificado con mucha facilidad. En otras palabras, desde una perspectiva puramente geométrica, si sabemos diferenciar entre la zona anterior y la posterior y al mismo tiempo entre la dorsal y la ventral del organismo, es fácil inferir dónde están la derecha y la izquierda. ¿Pero cómo lo sabe un embrión?

A comienzos de los años 90 se propusieron un par de modelos para explicar la adquisición de este tercer eje de asimetría. Sin embargo estos modelos eran puramente teóricos y no estaban basados en observaciones empíricas. No sería hasta finales de esa década cuando se hizo el primer modelo basado en experimentos de laboratorio. El grupo de Nobutaka Hirokawa, en Japón, observó en embriones de ratones cómo un grupo de células del nodo, una región señalizadora vital para la gastrulación del embrión, proyectan cilios hacia el espacio extraembrionario, y cómo estos cilios se mueven de tal manera que crean un flujo en la zona del nodo. Los autores consideraron que si estas células u otras cercanas produjeran una señal capaz de difundir en el medio, esta señal podría ser distribuida de forma asimétrica en el nodo, llegando primero al lado donde la llevara el flujo nodal. Este modelo tenía además una importante prueba a su favor: la existencia de una línea de ratones llamados *inversus viscerum* (iv). Estos ratones tienen una mutación en una proteína llamada dineína, implicada en el movimiento de todos los cilios, incluidos los del nodo, y presentan *situs inversus* en la mitad de los individuos. La falta de movimiento, pues, conllevaba que la asimetría se produjera al azar: un 50-50%.

Pese a que el modelo ciliar es el más aceptado comúnmente, y suele ser el único recogido en los libros de texto, hay muchas pruebas que indican que el movimiento ciliar no es el último responsable de la asimetría e incluso pudiera ser que no jugara ningún papel. Esto ha provocado que el papel de la dineína esté siendo estudiado

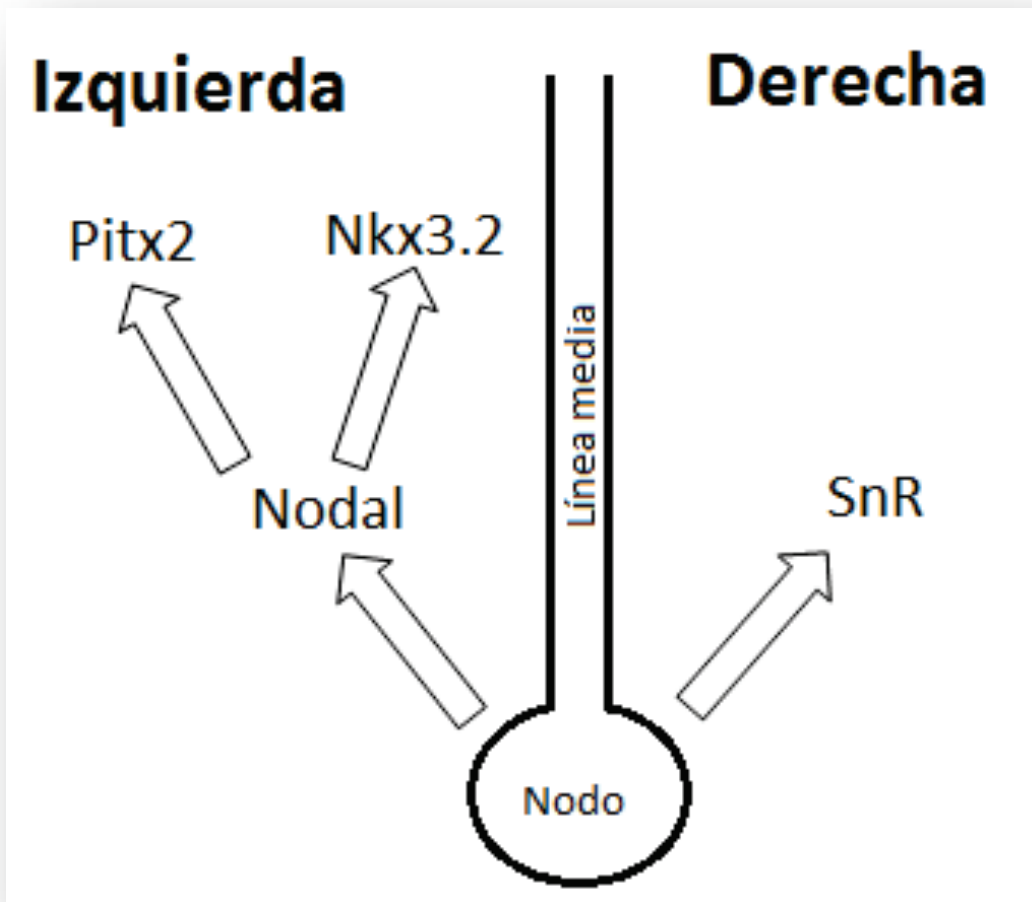
bajo una nueva luz. Algunos autores indican que, efectivamente, la dineína está implicada en el movimiento de los cilios, pero también cumple otros papeles importantes en el citoplasma de la célula, por lo que sería posible que el defecto de rotación de los cilios en los mutantes de dineína sea secundario y que la relación entre la función de la dineína y la asimetría se produzca en otro compartimento subcelular. En muchos animales, de hecho, se establece una asimetría en la expresión génica mucho antes de que se formen cilios, o incluso sin que estos se lleguen a formar nunca, como es el caso del caracol, del erizo de mar, de *Drosophila* o de *Caenorhabditis elegans*.

El ratón podría ser, además, un caso totalmente excepcional, pese a haber sido presentado como arquetipo. Al contrario de lo que sucede con la mayoría de los amniotas, que presentan un blastodisco plano, el embrión del ratón es cilíndrico. Además, en otros mamíferos no es el nodo el que está ciliado sino una zona situada sobre la parte posterior de la notocorda. Las aves también tienen su nodo, llamado nodo de Hensen, y en ellos se observó una expresión asimétrica temprana de SHH y Fgf-8. No obstante, en mamíferos no se reproduce esta expresión asimétrica. Si se producen diferencias entre dos modelos vertebrados, es posible que en el Reino Animal la asimetría se consiga de distintas maneras.

En cualquier caso, debido a estas y a otras controversias, en los últimos años se han propuesto otros dos modelos para explicar la adquisición de la asimetría. Uno de ellos propone que durante las divisiones de los blastómeros se produce una distribución diferencial de ciertas proteínas transportadoras, de modo que en el embrión se establecen varios gradientes, tanto de pH como de voltaje, que podrían influir en la determinación del eje izquierda-derecha. El otro modelo propone que los cromosomas que se reparten entre las células hijas durante la división no son exactamente iguales, sino que llevan una "impronta" o "huella genética" que hacen que las dos células hijas sean ligeramente diferentes desde un punto de vista epigenético. Esta impronta le serviría a la célula como marcador de la localización que ocupa en el embrión.

Estos dos últimos modelos y el modelo ciliar tienen un punto en común: el centriolo, una estructura que se encarga de la organización del citoesqueleto de microtúbulos y de la distribución de los cromosomas durante la división celular.

Un segundo punto en el que confluyen todos los modelos sería el de la expresión de un gen llamado *Nodal* en la parte izquierda del mesodermo. Esta expresión de *Nodal* es transitoria, pero otros genes se encargan de tomar el relevo y seguir manteniendo una expresión asimétrica en ambos lados del embrión. Entre estas moléculas conviene destacar a los factores de transcripción Pitx2 y Nkx3.2 en el lado izquierdo y SnR en el lado derecho.



19

Así pues el embrión contiene la información sobre la posición izquierda o derecha pero ¿cómo se traduce esto en la disposición asimétrica de los órganos? Pues básicamente por una proliferación celular y un crecimiento desiguales. En el caso del estómago se produce un mayor crecimiento del lado izquierdo del órgano (zona que se conoce como curvatura mayor del estómago). En el caso del intestino, la tasa de crecimiento mayor se produce en dos zonas, el duodeno y la parte central del giro primitivo. Algo parecido sucede con el corazón, donde ciertas zonas del tubo cardíaco primitivo crecen para dar lugar a los ventrículos y los atrios.

Mención especial requiere el bazo, cuya posición depende del estómago. Normalmente el

bazo está situado a la izquierda del estómago, pero en los casos de isomerismo al bazo le suceden cosas extrañas. En el caso de isomerismo derecho se produce el síndrome de asplenia, en el que el bazo está ausente, mientras que en casos de isomerismo izquierdo sucede justo lo contrario: hay multitud de bazos (síndrome de polisplenia).

Todas las dudas planteadas indican que estamos todavía muy lejos de llegar a la solución de este problema. Mientras tanto, en nuestro televisor, aunque sea de tarde en tarde, alguien sobrevivirá a un disparo a quemarropa en el lado izquierdo del pecho.

VIDA Y OBRA



Linus Pauling, un hombre excepcional

20

Decía Antonio Machado que, por mucho que valga un hombre, nunca tendrá valor más alto que el de ser hombre. Puede que nuestro protagonista, Linus Carl Pauling, no tuviera mayor valor que el de ser hombre, pero no cabe duda que fue un hombre excepcional, y lo fue tanto por su obra como por su vida. Realizar un esbozo de ambas será el objetivo de este breve artículo. De momento, añadiré que pocos científicos han aportado tanto y en tan distintas áreas del saber. Sin duda, Pauling fue uno de los mayores pensadores y visionarios de todos los tiempos, comparable con Galileo, Newton y Einstein.

Pauling nació el 28 de febrero de 1901 en Portland, una ciudad del estado de Oregón, al noroeste de Estados Unidos, donde transcurrió su primer año de vida. En 1902, al nacer su hermana, la familia se ve obligada a abandonar la ciudad, ya que el diminuto apartamento de una única habitación se quedaba estrecho, y no podían costearse una vivienda más espaciosa. Así las cosas, durante los siguientes años, la familia anduvo de aquí para allá, buscando un lugar donde asentarse y un medio con el que ganarse la vida. A la muerte del padre en 1910, la madre, al cuidado de Linus y sus dos hermanas, regresa a Portland, donde Pauling creció en el seno de la iglesia Luterana, aunque muchos años después declararía públicamente su ateísmo.

A la edad de 16 años, Linus ingresa en la Universidad Estatal de Oregón, en aquel entonces llamada Universidad Agrícola de Oregón, donde tiene que compaginar sus estudios con diversos trabajos que le permitan

subsistir. En 1922 se gradúa en Ingeniería Química y se traslada al California Institute of Technology (Caltech) en Pasadena, donde trabajaría empleando la difracción de rayos X para la determinación de la estructura cristalina de diversos minerales.

Como no todo en la vida es trabajo, en 1923 contrae matrimonio con Ava Helen Miller, quien fuera alumna suya de un curso de "Química para Estudiantes de Economía Doméstica", y que a la postre resultaría ser la madre de sus cuatro hijos.

Tras doctorarse en 1925, viaja a Europa donde tendrá ocasión de trabajar con tres pioneros de la química cuántica: Arnold Sommerfeld en Múnich, Niels Bohr en Copenhague y Erwin Schrödinger en Zúrich. A su regreso en 1927 a los Estados Unidos obtiene una plaza en el Caltech, donde comienza la metamorfosis de joven brillante a joven genio. En tan sólo unos pocos años publica más de medio centenar de artículos científicos de primer orden, desarrollando nuevos conceptos, cada uno de los cuales aisladamente hubiera valido para justificar una vida

profesional. Por citar algunos ejemplos que habitan en los libros de textos, nos referiremos a dos trabajos, ambos publicados en 1932.

En el primero de ellos, Pauling concibió la noción de electronegatividad como una medida de la capacidad de un átomo para atraer sobre sí los electrones cuando forma un enlace químico dentro de una molécula. La electronegatividad no se puede medir experimentalmente de forma directa, pero puede determinarse de manera indirecta efectuando cálculos a partir de otras propiedades atómicas y moleculares. Pauling realizó tales cálculos y proporcionó una clasificación de la electronegatividad de la mayoría de los elementos químicos, que conocemos como escala de Pauling (Fig. 1).

En el segundo trabajo, aún más importante si cabe, el joven Pauling desarrolla la teoría de la hibridación de orbitales, la cual permitió justificar las estructuras moleculares y la geometría de los enlaces de muchas sustancias. Por ejemplo, el oxígeno tiene dos electrones desaparea-

| Grupo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|
| 1 | H 2.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | He |
| 2 | Li 1.0 | Be 1.5 | | | | | | | | | | | B 2.0 | C 2.5 | N 3.0 | O 3.5 | F 4.0 | Ne |
| 3 | Na 0.9 | Mg 1.2 | | | | | | | | | | | Al 1.5 | Si 1.8 | P 2.1 | S 2.5 | Cl 3.0 | Ar |
| 4 | K 0.8 | Ca 1.0 | Sc 1.3 | Ti 1.5 | V 1.6 | Cr 1.6 | Mn 1.5 | Fe 1.8 | Co 1.9 | Ni 1.8 | Cu 1.9 | Zn 1.6 | Ga 1.6 | Ge 1.8 | As 2.0 | Se 2.4 | Br 2.8 | Kr |
| 5 | Rb 0.8 | Sr 1.0 | Y 1.2 | Zr 1.4 | Nb 1.6 | Mo 1.8 | Tc 1.9 | Ru 2.2 | Rh 2.2 | Pd 2.2 | Ag 1.9 | Cd 1.7 | In 1.7 | Sn 1.8 | Sb 1.9 | Te 2.1 | I 2.5 | Xe |
| 6 | Cs 0.7 | Ba 0.9 | Lu 1.2 | Hf 1.3 | Ta 1.5 | W 1.7 | Re 1.9 | Os 2.2 | Ir 2.2 | Pt 2.2 | Au 2.4 | Hg 1.9 | Tl 1.8 | Pb 1.9 | Bi 1.9 | Po 2.0 | At 2.2 | Rn |
| 7 | Fr 0.7 | Ra 0.7 | Lr | Rf | Db | Sg | Bh | Hs | Mt | Ds | Rg | Cn | Uut | Fl | Uup | Lv | Uus | Uuo |

Figura 1: Tabla periódica de la electronegatividad usando la escala de Pauling.



dos en sendos orbitales p. Cuando este elemento se combina con dos átomos de hidrógeno para formar una molécula de agua, se esperaría un ángulo de enlace de 90° ya que los orbitales p son perpendiculares entre sí. Sin embargo, las observaciones experimentales, tozudamente señalan un ángulo de $104,5^\circ$. Para justificar ésta y muchas otras observaciones similares, Pauling propuso un procedimiento matemático que implicaba la combinación de las funciones de onda individuales para los orbitales atómicos, a fin de obtener funciones de ondas para los nuevos orbitales híbridos, con diferentes formas y orientaciones. Siguiendo con el ejemplo de la molécula de agua, el orbital s y los tres orbitales p, de la capa de valencia del átomo de oxígeno, se hibridan para dar lugar a cuatro nuevos orbitales híbridos, que llamamos orbitales sp^3 , y que se disponen tetraédricamente. Así, la geometría de la molécula de agua resultante queda justificada. Aquí es pertinente recordar que la geometría electrónica de una molécula determina sus propiedades, incluida su reactividad, por lo que la comprensión de la misma es fundamental para químicos y biólogos (Fig. 2).

En esta época, Pauling conoció y trabó amistad con el físico Robert Oppenheimer (popularmente conocido como el padre de la bomba atómica, ya que dirigió el proyecto Manhattan). Juntos planearon desvelar los secretos del enlace químico. Oppenheimer aportaría las matemáticas y Pauling la interpretación química. Sin embargo, tal proyecto y la amistad entre ambos se malogró cuando el físico mostró tanto o más interés por la mujer de Linus que por los enlaces covalentes.

¿Qué habría podido surgir de

la conjunción de dos mentes privilegiadas de no haber mediado tan básicos instintos? La respuesta a esta cuestión pertenece al ámbito de lo que pudo haber sido y nunca fue. Volviendo al mundo de los hechos, en 1939 Pauling publica en solitario sus teorías sobre el enlace atómico, recogidas en un libro titulado *The Nature of Chemical Bond*, considerado uno de los textos más trascendentes del siglo XX, y que, sin duda, ejerció una tremenda influencia en la comunidad científica, como lo atestigua el hecho de que en las tres décadas siguientes a su primera edición, esta obra había sido citada más de 16000 veces por otros autores.

A mediados de la década de 1930, empieza a despertarse en Pauling un interés por las biomoléculas, quizás influido por la creciente fortaleza del Caltech en el ámbito de la Biología y la cercanía de biólogos de la talla de Thomas Hunt Morgan ó Theodosius Dobszhanski, entre otros; lo cual me trae al recuer-

do las palabras de Don Santiago Ramón y Cajal: "los genios, como las cumbres más elevadas, surgen solamente en las cordilleras". En cualquier caso, en 1940, Pauling en colaboración con el físico reconvertido a biólogo Max Delbrück, desarrolló el concepto de complementariedad molecular en la interacción antígeno-anticuerpo. La complementariedad geométrica entre biomoléculas (como mano que encaja en un guante), era, en opinión de Linus, uno de los secretos de la vida. De hecho, en 1946, siete años antes de que James Watson y Francis Crick publicaran la estructura de la doble hélice de ADN, Pauling conjeturó que el gen podría tratarse de hebras mutuamente complementarias.

Terminada la segunda guerra mundial, Linus toma una postura política comprometida con el pacifismo, advirtiendo de los riesgos del desarrollo de armamento nuclear, incluido el perjuicio que para la salud de sus compatriotas tenían las pruebas

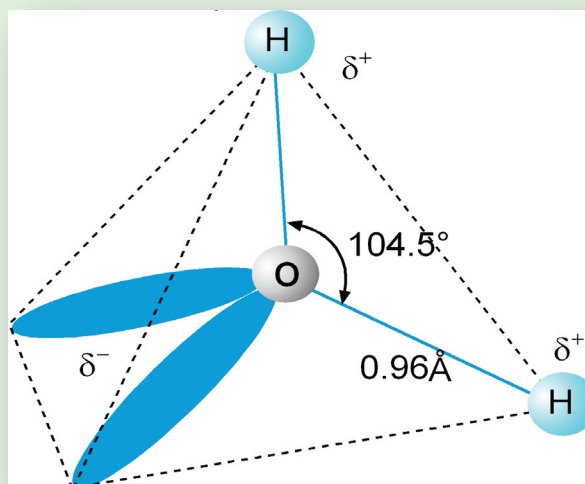


Figura 2: Hibridación de orbitales. En la molécula de agua, el oxígeno presenta en su capa de valencia 4 orbitales híbridos sp^3 , que se orientan hacia los vértices de un tetraedro. Dos de ellos se solapan con los orbitales s de sendos átomos de hidrógeno para formar enlaces covalentes, los otros dos restantes contienen pares de electrones no enlazantes.



22

Figura 3: Pauling en su faceta de activista social. Se cuenta que en cierta ocasión el señor y la señora Pauling fueron invitados a una recepción en la Casa Blanca, y antes de acudir aprovecharon para manifestarse a las puertas de la misma.

nucleares realizadas por Estados Unidos (Fig. 3). Este posicionamiento puede parecernos hoy día tan sólo un gesto, pero hay que recordar el ambiente que imperaba en la sociedad norteamericana durante los años 50, durante la cruzada anticomunista y la “caza de brujas” del infame senador McCarthy. De hecho, Pauling fue amenazado repetidas veces con el encarcelamiento, fue difamado en la prensa, y sufrió la animadversión de muchos de sus colegas de Caltech y de muchas otras instituciones. Es famoso el episodio en el que el Departamento de Estado le retiró el pasaporte, impidiéndole viajar fuera del país cuando pretendía asistir a una reunión científica en Londres. No falta quien piense que, de habersele permitido asistir a dicha reunión, posiblemente, la doble hélice de Watson y Crick sería hoy día la doble hélice de Pauling.

Efectivamente, a principio de los cincuenta Pauling se decidió

América”. Si se me permite introducir una opinión personal, diré que siempre me ha llamado la atención la facilidad con la que los autoproclamados “patriotas” confunden los intereses de la patria con los suyos propios. En cualquier caso, Pauling no pudo salir del país y perdió la oportunidad de ver las fotografías de Wilkins y Franklin.

Si estuvo cerca de la hélice de ADN, acertó de pleno con otra hélice: la hélice alfa de las proteínas. En 1951, el mismo día que Linus cumplía 50 años de edad, el propio Pauling junto con Robert Corey, un tímido, talentoso y paciente cristalógrafo, y Herman Branson, un físico afroamericano que se encontraba de sabático en el laboratorio de Pauling, mandan a la revista PNAS un manuscrito en el que describían con sorprendente precisión la estructura de la hélice alfa de las cadenas polipeptídicas. Es de resaltar el hecho de que el modelo fuera propuesto

a investigar el ADN. Para ello solicitó formalmente a Wilkins las fotografías obtenidas por difracción de rayos X, recibiendo una escueta respuesta: No. No obstante, tuvo otra oportunidad. A finales de 1951 fue invitado a una reunión de la Royal Society de Londres. Sin embargo, Pauling se encontró con el siguiente comunicado del Departamento de Estado: “su viaje va en contra de los intereses de los Estados Unidos de América”. casi una década antes de que Max Perutz resolviera por primera vez, mediante difracción de rayos X, la estructura de una proteína. Entonces, ¿cómo dieron con el modelo correcto?. Una consideración importante que les condujo al modelo correcto fue la siguiente. La resonancia que afecta al enlace peptídico y que le confiere un carácter parcial de doble enlace, impone que los 6 átomos del enlace peptídico sean co-planares (estén en un mismo plano). Esta restricción limitaba considerablemente el número de estructuras posibles. En cualquier caso, la noticia del modelo de Pauling cayó como una bomba en el Departamento de Física de la Universidad de Cambridge, donde Bragg, Kendrew y Perutz trataban de desentrañar como se pliegan las cadena polipeptídicas. Sin embargo, éstos habían pasado por alto el fenómeno de la resonancia. En esa época, Alexander Todd dirigía el Departamento de Química Orgánica en Cambridge, que se ubicaba a unos pocos metros del laboratorio de Bragg. Todd recordaría años más tarde como, a pesar de la proximidad, Bragg nunca había pisado los laboratorios de química hasta que un día, poco después de la publicación del modelo de Pauling, se precipitó en su despacho en cierto estado de agitación mental, llevando en la mano una copia del hoy día histórico artículo. Bragg preguntó a Todd qué opinión le merecía. Todd respondió que ningún químico orgánico discutiría las premisas sobre las que se había construido dicho modelo, añadiendo que podría haberle advertido sobre la resonancia mucho antes, a poco que Bragg le hubiera dado alguna ocasión.

El descubrimiento de la hélice



ce alfa, como todos los grandes descubrimientos, no estuvo exento de una cierta polémica, aunque bien es cierto que de tono menor. El caso es que una vez reconocida la importancia del hallazgo, Linus contó que la idea le surgió durante un resfriado que lo retuvo en cama. Aburrido pronto de las novelas policíacas, se dedicó a dibujar en un papel los enlaces peptídicos que forman los aminoácidos en las cadenas polipeptídicas. Después, empezó a plegar el papel, buscando la forma en que los átomos implicados estuvieran bien orientados para formar puentes de hidrógenos (necesarios para estabilizar la estructura formada) y de esta forma, según la versión de Linus, emergió la estructura que conocemos desde entonces como hélice alfa. En el enlace de *Youtube* suministrado al final de este artículo se puede ver un vídeo en el que el propio Linus nos cuenta lo que acabo de relatar. Por lo visto, este relato molestó profundamente a Herman Branson, ya que según él, Linus minimizaba la contribución que el propio Herman había realizado. En 1984 Branson escribió a los biógrafos de Pauling para indicar su malestar por la versión ofrecida por Pauling, ya que el descubrimiento, según Branson, no se realizó doblando pedazos de papel, sino gracias a sus habilidades matemáticas para determinar posibles estructuras helicoidales que estuvieran de acuerdo con el conjunto de restricciones que Pauling había establecido. Sea como fuere, los tres hombres, Pauling, Corey y Branson, inscribieron sus nombres en la Historia.

En el mismo año, Pauling y Corey proponen el modelo, que resultaría igualmente correcto, de lámina beta. Dos años antes, en colaboración con otros científicos, Pauling había publicado un artículo en la revista *Science* donde se proponía que la anemia falciforme era una enferme-

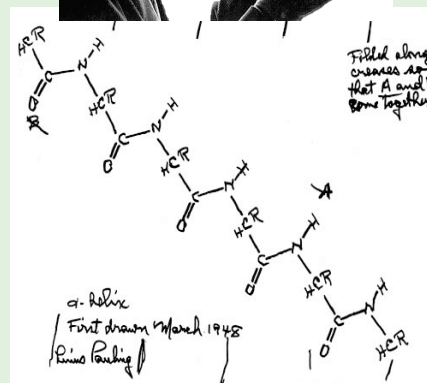
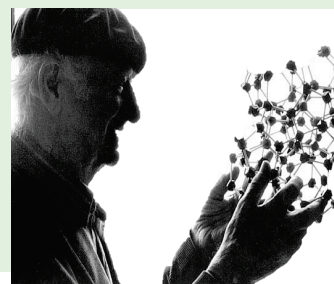
dad molecular, ya que habían observado que la hemoglobina de los pacientes afectados mostraba una movilidad electroforética distinta. Resulta admirable tanta intuición y creatividad científica justo en los años en que arreciaba el chaparrón a causa de su compromiso social. El pasaporte que había perdido en 1952 no fue restaurado hasta 1954, poco antes de partir a Estocolmo, a recibir el Premio Nobel de Química. En 1962, Pauling realizaría otro viaje, esta vez a Oslo, para recoger su segundo Premio Nobel, ahora el de la Paz. Sin embargo, las hostilidades contra la persona de Pauling no cesarían. Cuando se anunció el premio, el Departamento de Química del Caltech no se molestó en felicitar a su destacado miembro, ya que la dirección del Caltech estaba incómoda con las actividades políticas de Pauling. La desaprobación institucional sobre el activismo de Pauling, motivó que éste renunciara a su puesto en el Caltech a mediados de los sesenta, y se trasladara a la Universidad de California primero, y después a la Universidad de Stanford donde permaneció hasta 1973, año en el que funda, junto con otros colegas, el Instituto de Medicina Ortomolecular en Menlo Park (California), que posteriormente cambiaría su nombre a Instituto Linus Pauling de Ciencia y Medicina, y se trasladaría a Oregón para formar parte de la Universidad Estatal de Oregón. En los años sucesivos a la fundación de dicho instituto y hasta su muerte en 1994, Pauling se convertiría en un entusiasta defensor del uso de la vitamina C para promover la salud humana.

Para concluir, me gustaría añadir unas palabras de disculpa con las que trato de excusar mi torpeza. Linus Pauling tuvo una larga e intensa vida. Fue un científico prolífico y muy versátil, siendo autor de más de 1000 publicaciones, en campos tan diversos como la química cuántica, la química

inorgánica y orgánica, la metalurgia, la anestesiología, la psicología, la química nuclear, la ingeniería, la bioquímica, etc, etc. Además de ser un infatigable activista social. En resumidas cuentas, no resulta fácil reflejar una vida tan rica en las pocas palabras que configuran un artículo de divulgación. Por este motivo, admito haber renunciado a tal propósito y me he contentado con seleccionar algunos de los descubrimientos entre los muchos que Pauling realizara a lo largo de su vida. Son, como puede imaginar el lector, muchos otros, no menos trascendentes que los aquí seleccionados, los que se han quedado en el tintero. Por ello pido disculpas y animo al lector a indagar sobre la vida de este genio llamado Linus Carl Pauling, sin duda, un hombre excepcional.

Enlace a Youtube:

www.youtube.com/watch?v=WpAI1LOKk





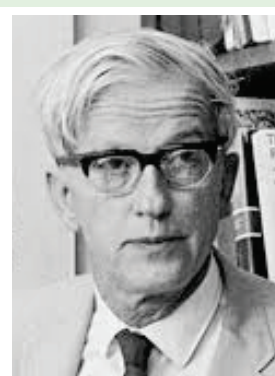
Linus Pauling
(1901-1994)



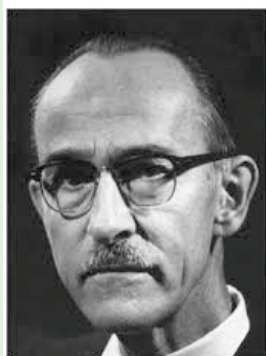
Ava Helen Miller
(1903-1981)



Robert Oppenheimer
(1904-1967)



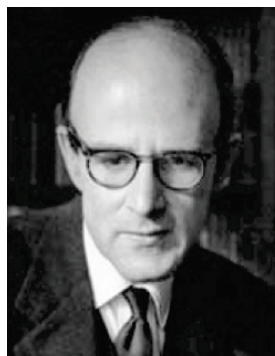
Max Delbrück
(1906-1981)



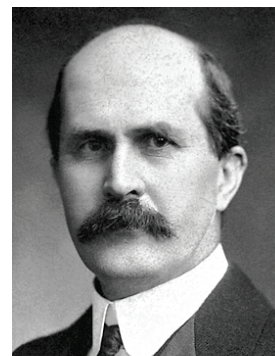
Robert Corey
(1897-1971)



Herman Branson
(1914-1995)



Max Perutz
(1914-2002)



William Bragg
(1890-1971)

Figura 4: El rostro de algunos de los protagonistas

Notas:

1. Fue el nombre en clave de un desarrollo científico efectuado en forma conjunta por los Estados Unidos, el Reino Unido y Canadá durante la Segunda Guerra Mundial. El objetivo final de este proyecto era, por supuesto, desarrollar una bomba nuclear antes que Alemania.
2. En "Reglas y consejos sobre investigación científica: los tónicos de la voluntad" de Santiago Ramón y Cajal. Aclarar que el propio Ramón y Cajal fue una honrosa excepción a esta máxima.
3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
4. Pauling L, Corey RB & Branson HR. The structure of proteins: two hydrogen-bonded configurations of the polypeptid chain (1951) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 37:205-211.
5. Eisenberg D. The discovery of the alpha-helix and beta-sheet, the principal structural features of proteins (2003). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:11207-11210.
6. Éste es un término acuñado por Pauling. La medicina ortomolecular propone promover la salud mediante la suplementación nutricional de compuestos deficitarios en el organismo.