

# Encuentros en la Biología

A stylized green tree logo with a thick trunk and many thin, branching limbs, positioned to the right of the main title.

## DIÁLOGOS IMAGINARIOS



Dibujo alegórico realizado por Raúl Montañez Martínez

**Director:**

**Salvador Guirado**

[guirado@uma.es](mailto:guirado@uma.es)

Biología Celular -Neurobiología

**Co-Editores:**

**José María Pérez Pomares**

[jmperezp@uma.es](mailto:jmperezp@uma.es)

Biología del desarrollo y cardiovascular

**Miguel Ángel Medina Torres**

[medina@uma.es](mailto:medina@uma.es)

Biología Molecular y de Sistemas-

Biofísica-Bioquímica

**Comité editorial:**

**Alberto Martínez**

[almarvi@wanadoo.es](mailto:almarvi@wanadoo.es)

Educación Ambiental

E. Profesional para el Empleo

**Alejandro Pérez García**

[aperez@uma.es](mailto:aperez@uma.es)

Microbiología, Interacción planta-  
patógeno

**Alicia Rivera**

[arivera@uma.es](mailto:arivera@uma.es)

Neurobiología

Enfermedades neurodegenerativas

**Ana Grande**

[agrande@uma.es](mailto:agrande@uma.es)

Genética-Virología, Patogénesis virales

**Antonio Diéguez**

[dieguez@uma.es](mailto:dieguez@uma.es)

Filosofía de la Ciencia

**Enrique Moreno Ostos**

[quique@uma.es](mailto:quique@uma.es)

Ecología- Limnología

**Enrique Viguera**

[eviguera@uma.es](mailto:eviguera@uma.es)

Genética- Genómica

**Félix López Figueroa**

[felix\\_lopez@uma.es](mailto:felix_lopez@uma.es)

Ecología-Fotobiología, Cambio  
climático

**Fernando Ojeda Barceló**

[fernando-ojeda@ecourban.org](mailto:fernando-ojeda@ecourban.org)

Educación Ambiental

Educación Secundaria

Empleo de T.I.C. en docencia

**Francisco Cánovas**

[canovas@uma.es](mailto:canovas@uma.es)

Fisiología Molecular Vegetal,  
Bioquímica y Biología Molecular

**Jesús Olivero**

[jesusolivero@uma.es](mailto:jesusolivero@uma.es)

Zoogeografía

Biodiversidad animal

**José Carlos Dávila**

[davila@uma.es](mailto:davila@uma.es)

Biología Celular -Neurobiología

**Juan Antonio Pérez Claros**

[johnny@uma.es](mailto:johnny@uma.es)

Paleontología

**Juan Carlos Aledo**

[caledo@uma.es](mailto:caledo@uma.es)

Bioquímica-Biología Molecular,  
Energética de procesos biológicos

**Juan Carlos Codina**

[jcc110@hotmail.com](mailto:jcc110@hotmail.com)

Microbiología

Educación Secundaria

**Margarita Pérez Martín**

[marper@uma.es](mailto:marper@uma.es)

Fisiología Animal

Neurogénesis

**María del Carmen Alonso**

[mdalonso@uma.es](mailto:mdalonso@uma.es)

Microbiología de aguas

Patología vírica de peces

**María Jesús García Sánchez**

[mjgs@uma.es](mailto:mjgs@uma.es)

Fisiología Vegetal

Nutrición mineral

**María Jesús Perlés**

[Mjperles@uma.es](mailto:Mjperles@uma.es)

Geomorfología, Riesgos

medioambientales

**M. Gonzalo Claros**

[claros@uma.es](mailto:claros@uma.es)

Bioquímica-Biología Molecular y

Bioinformática

**Raquel Carmona**

[rcarmona@uma.es](mailto:rcarmona@uma.es)

Ecofisiología

Biorremediación

**Trinidad Carrión**

[trinicar@uma.es](mailto:trinicar@uma.es)

Ciencias de la Salud

E-Salud

## Índice

Editorial	15
La imagen comentada	15
Monitor	16
Microevolución, macroevolución y logaritmos	17
La vida inmortal de Henrietta Lacks o la historia de las células HeLa	20
Diálogos imaginarios	21
Foros de la ciencia	26
¿Cómo funciona?	27

**Diseño:**

Raúl Montañez Martínez ([raulemm@gmail.com](mailto:raulemm@gmail.com))

**Coordinador de la edición  
electrónica**

([www.encuentros.uma.es](http://www.encuentros.uma.es)):

Ramón Muñoz-Chápuli

**Correspondencia a:**

Miguel Ángel Medina Torres

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

Facultad de Ciencias

Universidad de Málaga

29071 Málaga

Editado con la financiación del Vicerrectorado de

Investigación de la Universidad de Málaga

**Depósito Legal:** MA-1.133/94

ISSN: 1134-8496

**Imprenta:** Imagraf

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

## EDITORIAL

### Félix, en el recuerdo

El 14 de marzo de 1980 moría en accidente de aviación Félix Rodríguez de la Fuente junto con los otros tres ocupantes de la avioneta siniestrada (el piloto Warren Dobson, el cámara Teodoro Roa y el ayudante Alberto Mariano) en Alaska, durante la preparación de uno de los capítulos de la serie canadiense de su mítica producción documental *El Hombre y la Tierra*. Odontólogo de profesión y naturalista de vocación, la pasión con que supo transmitir su amor a la naturaleza a través de sus documentales y obras escritas influyó decisivamente en toda una generación de biólogos. Desde su primera serie para televisión en los años sesenta, *Fauna*, la voz de Félix y su forma de narrar marcó una impronta personalísima que contribuye decisivamente a que esos documentales sigan

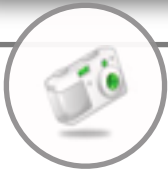
transmitiendo una sensación de frescura, sin quedar anticuados. Tras *Fauna*, vinieron *Planeta Azul* (con la que consiguió su primer reconocimiento internacional), *Animalia*, *Vida Salvaje*, *Nuestro Amigo Félix* y su obra definitiva y cumbre, la mencionada *El Hombre y la Tierra* (en tres series, venezolana, ibérica y canadiense). También intervino en programas de radio con mensajes conservacionistas. Entre su obra escrita, destaca su trabajo como coordinador de las grandes *Enciclopedia de la Fauna* y *Enciclopedia de la Fauna Ibérica y Europea*.

*Encuentros en la Biología* quiere rendir un recuerdo a Félix a través de estas palabras, así como dedicando las secciones *Monitor* y *Foros de la Ciencia* a obra impresa y espacios en la red dedicados a su figura y obra.

En este número 128 de *Encuentros en la Biología* contamos, además, con un artículo sobre micro- y macroevolución, otro sobre la historia de las células HeLa y unos *Diálogos imaginados* acerca del pensamiento de Darwin.

Redondean esta edición las secciones *La imagen comentada* y *¿Cómo funciona?*  
Los co-editores

15



## LA IMAGEN COMENTADA



**Muflones (*Ovis musimon*). [Fotografiados en el Parque de la Paloma (Benalmádena) en 2008].**

El muflón es un mamífero artiodáctilo de la Familia Bovidae. Puede alcanzar un peso superior a 50 kilos y se caracteriza por su pelaje entre pardo y rojizo. La cornamenta masiva y curvada es característica de los machos. Los muflones viven en zonas montañosas y su distribución en la Península Ibérica se ha extendido de forma continua durante los últimos años. Muchos autores sostienen que a partir de muflones domesticados en Oriente Medio aparecieron las primeras ovejas domésticas.

**Agustín Barraón Domenech**

Biólogo marino de la Empresa de Gestión Medioambiental (EGMASA)

### Los escalones de Félix:

Con este título, el divulgador y educador ambiental Carlos Aguilera dedica, en el número de marzo de 2010 de la revista *Quercus*, un recuerdo a los sencillos principios sobre los que Félix Rodríguez de la Fuente sustentó su labor didáctica par atraer a niños y jóvenes hacia posturas de concienciación conservacionista.

Enlace: [www.quercus.es](http://www.quercus.es)

### Una agenda muy viva:

*Agenda Viva* es una interesante revista virtual que mantiene la Fundación Félix Rodríguez de la Fuente con la pretensión de ofrecer "soluciones prácticas para mejorar tu calidad de vida y la de tu entorno". En su número 19, de Primavera de 2010, *Agenda Viva* dedica un rendido homenaje a la figura y la obra de Félix. En su Cuaderno de Bitácora se incluye el comentario "30 Años con Félix: Una

oportunidad para celebrar su legado en la sociedad de 2010".

Enlace: [www.agendaviva.com](http://www.agendaviva.com)

### La huella de Félix:

La Fundación Félix Rodríguez de la Fuente y La Esfera de los Libros acaban de editar la primera biografía autorizada de Félix, cuyo contenido ha sido contrastado con el propio archivo personal del biografiado, entre otras fuentes. Escrita por el naturalista Benigno Varillas, se trata de un grueso tomo encuadernado en rústica con 761 páginas y que sale al mercado a un precio de 27 euros. Comprando la biografía a través de la Fundación, se destina el 30% de su importe a apoyar sus proyectos. El libro fue presentado el 12 de marzo de 2010 en el Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino por la Ministra Elena Espinosa, junto al autor del libro y la presidenta de la Fundación, Marcelle Parmentier.



## 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](mailto:medina@uma.es), [imperezp@uma.es](mailto:imperezp@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 Ángel 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.



# Microevolución, macroevolución y logaritmos

Juan Antonio Pérez Claros

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

[johnny@uma.es](mailto:johnny@uma.es)

17

Son frecuentes los artículos publicados en revistas científicas de gran impacto, obra de autor(es) de prestigio, basados en datos de buena calidad y con conclusiones interesantes e innovadoras, que motivan discusiones acaloradas en la comunidad científica que se demoran años y años. Pero no es frecuente que pasados unos veinte años y con tanques de tinta gastados en defender o reprobar las conclusiones del artículo, alguien ponga de manifiesto, como en el cuento de Andersen, que el rey estaba desnudo.

En 1983 se publicó en la revista Science un artículo en el que el paleontólogo, Philip Gingerich, mostraba que las tasas evolutivas (esto es, el cambio morfológico por unidad de tiempo) eran mayores cuanto más pequeño era el intervalo de tiempo sobre el que se calculaban (Figura 1). Así, en los experimentos de selección artificial que duran pocos años se obtienen tasas de cambio muy importantes, mientras que las registradas para periodos más prolongados, como en el caso de una población que ha colonizado una isla, son de menor magnitud, y así sucesivamente.

Llegados aquí hay que explicar como se estimaban dichas velocidades de cambio. Una cuestión que los estudiosos de la evolución hubieron que aclarar era la de si resultaba más conveniente estimar velocidades de cambio absolutas o relativas. Considérese que la longitud media de las extremidades en una población de hormigas pasa tras un siglo de 1 a 2 cm, mientras que en una población de elefantes durante el mismo intervalo temporal dicha estructura se incrementa de 2000 a 2010 cm. ¿Cuál de las dos ha cambiado más rápidamente? De manera absoluta, la del elefante (10 frente a 1), pero en el caso de la hormiga la patas se habían duplicado de tamaño, mientras que en el de elefante sólo habrían aumentado en una pequeña fracción. Se llegó al consenso de que para poder comparar velocidades evolutivas entre distintas especies y estructuras era necesario utilizar tasas relativas. Para ello se empleó una medida propuesta por Haldane (1949) –uno de los padres de la síntesis neodarwinista – a la que éste denominó darwin. Un darwin (d) se calcula como el logaritmo natural del cociente entre ambos estados, dividido por el tiempo transcurrido en millones de años:  $d = \ln(x_2/x_1) / \Delta t$ . En el caso de la hormiga, se calcularía como  $\ln(2/1) / 0,0001 = 6931,5$  darwins, mientras que en el del elefante sería  $\ln(2010/2000) / 0,0001 = 49,9$  darwins.

Es interesante indicar que el logaritmo se introdujo simplemente por tratarse de un cambio proporcional en lugar de uno absoluto, pero no porque se tengan evidencias empíricas de que el cambio evolutivo sea exponencial.

Como se ha indicado, Gingerich encontró una correlación inversa entre  $d$  y  $\Delta t$ , basándose en un número razonablemente alto (521) de datos recopilados de la bibliografía. Además, dicha relación se aproximaba a una recta con pendiente “-1” si  $d$  y  $\Delta t$  se transformaban logarítmicamente (Figura 1). No voy a adelantar acontecimientos, pero el lector ya habrá adivinado que aquí debe haber gato encerrado, puesto que  $\Delta t$  se encuentra en el denominador en la fórmula del darwin, lo que huele a autocorrelación.

Gingerich, de hecho, interpretó esta relación negativa como un artefacto, debido a dos causas. La primera era que la base de datos utilizada estaba viciada, puesto que en aquellos casos en los que el cambio antecesor-descendiente era muy pequeño, los investigadores ni siquiera publicaban las diferencias pues no les parecían fenómenos dignos de ser reseñados. Por el contrario, si tales diferencias eran muy

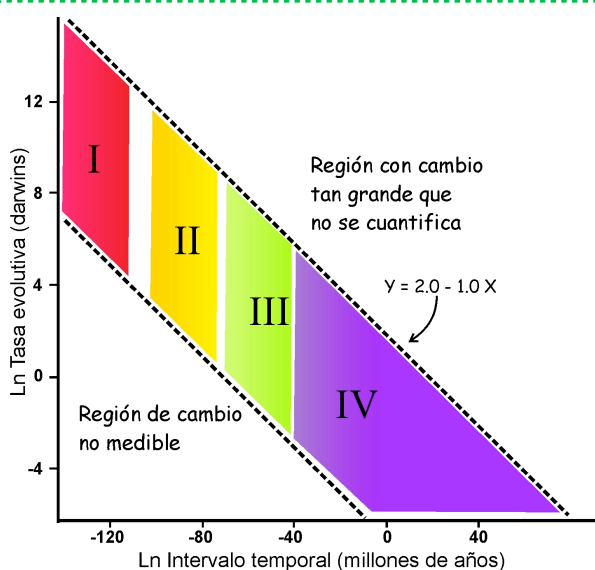
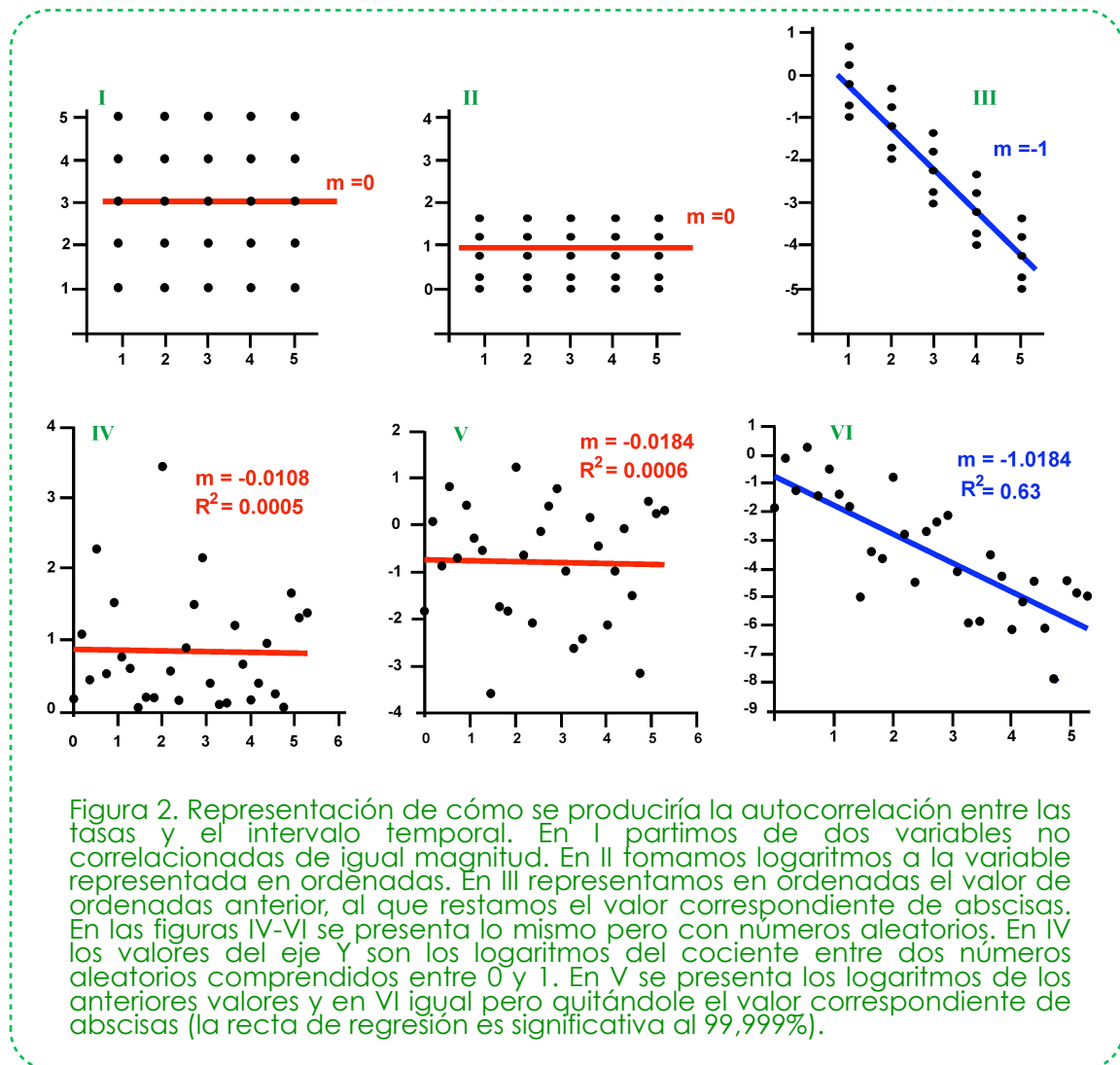


Figura 1. Tasas evolutivas frente al intervalo temporal sobre el que se calculan. Las regiones coloreadas indican dónde se sitúan los datos. Con números romanos se simbolizan las regiones para las observaciones correspondientes a: I) experimentos de selección artificial (1,5-10 años); II) eventos históricos de colonización (70-300 años); III) mamíferos posteriores al Pleistoceno (1000-10000 años); y IV) fósiles (8000 años-350 millones de años).

grandes (por ejemplo, entre un mamífero primitivo del tamaño de un ratón y una ballena) tampoco lo hacían (¿por qué? ¿temiendo meter la pata?). Esto determinaría regiones vacías, lo que a su vez forzaría la correlación (Figura 1). Una segunda causa mencionada por Gingerich, bastante razonable por cierto, consiste en que cuanto mayor sea el tiempo transcurrido menor ha de ser el cambio neto frente al bruto. Así, para intervalos de tiempo pequeños, la población estará casi todo el tiempo cambiando en un sentido, pero conforme mayor sea el intervalo temporal, también será más probable que en la población se intercalen periodos sin cambio (estasis) o incluso cambios en la dirección opuesta, lo que hará disminuir necesariamente el valor de las tasas. Para ejemplificarlo, imaginemos que paseamos en una gran ciudad a un ritmo regular durante todo el trayecto. Si recorremos una calle en línea recta, nuestra velocidad media la podremos calcular dividiendo la distancia recorrida por el tiempo que hemos tardado en hacerlo. Pero si vamos, digamos, de un punto "a" a un punto "b" relativamente lejano, casi seguro que no podremos hacerlo andando en línea recta, pues habrá edificaciones que tendremos que bordear, tanto más cuanto mayor sea la distancia a recorrer. Si al final del trayecto calculamos también nuestra velocidad como la distancia en

línea recta entre ambos puntos (pese a haber recorrido una distancia mucho mayor) dividida por el tiempo que hemos tardado, obviamente nos saldrá una velocidad menor, aunque se haya ido al mismo ritmo en ambas travesías.

De cualquier manera, con esta publicación en una revista de tanto impacto y pese a que este autor aparentemente lo único que explicaba era la existencia de un artefacto, se había "marcado un tanto" para su causa. Para Gingerich, gradualista reconocido y enemigo del equilibrio intermitente, la macroevolución (procesos conducentes a la formación de nuevas especies o unidades taxonómicas mayores) no es más que el resultado de la acumulación temporal de procesos microevolutivos (esto es, aquellos procesos que se pueden observar a la escala humana), tales como la deriva genética, la mutación o los fenómenos de selección. Por el contrario, para los partidarios del modelo de los equilibrios intermitentes, la macroevolución no se verificaría por la mera acumulación de cambios microevolutivos: casi todo el tiempo las especies se mantendrían en estasis y sólo en circunstancias concretas una especie se individualizaría de la ancestral, evolucionado muy rápidamente.



Los resultados presentados por Gingerich casaban bien con su idea de que la acumulación de pequeños cambios era la causa de la evolución. Así, en la figura 1 se observa una continuidad desde los experimentos de selección artificial, pasando por los eventos de colonización, hasta llegar a los casos de máxima divergencia, mostrados por el registro fósil (o, lo que es lo mismo, una continuidad desde la micro a la macro-evolución).

La respuesta de Gould (coautor del modelo de equilibrios intermitentes) obviamente no se hizo esperar y en la misma revista publicó poco después una réplica. Por un lado, indicaba que los resultados eran un artefacto matemático basado en una autocorrelación (se quedó muy cerca, aunque no dio con el quid de la cuestión) y, por otro, que este autor había ido demasiado lejos en sus afirmaciones mediante un sutil ardid psicológico. Este truco, según Gould, consistía en que la continuidad en las tasas no demostraba unidad de causa. Lo único en lo que ambos estuvieron de acuerdo es en que las tasas evaluadas en intervalos temporales distintos no pueden ser comparadas directamente.

La problemática sobre la correlación inversa entre tasa e intervalo temporal se ha convertido ya en un "clásico" y se ha incorporado incluso en algunos manuales sobre evolución. Sin embargo, Sheet y Mitchell (2001) mostraron claramente que todo estaba basado en un artefacto matemático, tal y como apuntaba Gould. Veamos cómo:

El logaritmo de la tasa (usando la fórmula de arriba) se puede escribir como:  $\text{Ln}(d) = \text{Ln}(\text{Ln}(x_2/x_1) / \Delta t) = \text{Ln}(\text{Ln}(x_2/x_1)) - \text{Ln}(\Delta t)$ ; lo reescribimos con otra nomenclatura por claridad:  $\text{Ln}(d) = A - B$ , siendo  $A = \text{Ln}(\text{Ln}(x_2/x_1))$  y  $B = \text{Ln}(\Delta t)$ .

Lo que significa que si el logaritmo de la tasa (A-B) lo enfrentamos al logaritmo del tiempo (B), debería resultar una recta de pendiente "-1"; que es básicamente la ecuación obtenida empíricamente por Gingerich si el término "A" contara muy poco... como

realmente ocurre. En efecto, si uno coge el banco de datos de Gingerich, separa los numeradores ( $\text{Ln}(x_2/x_1)$ ) de los denominadores ( $\Delta t$ ) y calcula nuevas tasas asociándolos aleatoriamente, siempre ocurre que se obtiene una relación idéntica, negativa y significativa, entre la tasa y el tiempo. La razón no estriba en que A sea pequeño o grande, sino en que es prácticamente constante debido a que hemos reducido mucho su varianza. Así, tal y como indicó Gingerich, las medidas en el antecesor y el descendiente no suelen ser muy distintas y, por lo tanto, el cociente entre las mismas no será, en general, muy distinto de la unidad. Si, encima, lo transformamos logarítmicamente dos veces, disminuye tanto la varianza de "A" que "A-B" variará porque lo hace "B". En la Figura 2 se representa gráficamente lo que acabo de exponer.

La conclusión que podemos extraer de toda esta historia es que resulta conveniente conocer las consecuencias de nuestras transformaciones matemáticas antes de publicar un trabajo, aunque para algunos "París bien puede valer una misa" si es en Science.

No me gustaría finalizar sin decir unas palabras respecto al estado actual del debate gradualismo vs. equilibrio intermitente. Sin duda, los ánimos están mucho más calmados que en las décadas de los 70 y 80 del siglo pasado, y ahora existe cierto grado de consenso en que una u otra modalidad evolutiva será la más frecuente en un grupo concreto de organismos dependiendo de características tales como la frecuencia y persistencia de pequeñas poblaciones aisladas, etc. Lo que resulta más paradójico de esta ardiente disputa es que, por más que Gould reivindicara lo contrario, todos los elementos implicados en ambos modelos evolutivos ya los había tenido en cuenta el propio Darwin (en González-Donoso 2009 se hace un análisis crítico de este asunto).

19

### Bibliografía citada:

Gingerich, P.D. (1983) Rates of Evolution: Effects of Time and Temporal Scaling. *Science* 222:159–161.

Gonzalez-Donoso, J.M. (2009) Darwin y los equilibrios intermitentes. Conferencia Inaugural a las XXV Jornadas de la Sociedad Española de Paleontología. En Comunicaciones de las XXV Jornadas de la Sociedad Española de Paleontología "Darwin, la Teoría de la Evolución y la Paleontología".

Haldane, J.B.S. (1949) Suggestions as to Quantitative Measurement of Rates of Evolution. *Evolution* 3:51–56

Gould, S.J. (1984) Smooth Curve of Evolutionary Rate: A Psychological and Mathematical Artifact. *Science* 226:994–996.

Sheets, H.D. y Mitchell, C.E. (2001) Uncorrelated change produces the apparent dependence of evolutionary rate on interval. *Paleobiology* 27:429–445.

## La vida inmortal de Henrietta Lacks o la historia de las células HeLa

Juan Carlos Aledo Ramos

Profesor del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga.

[caledo@uma.es](mailto:caledo@uma.es)

20

Desde las páginas de *Encuentros en la Biología* se ha homenajeado a científicos de inmensa talla como Charles Darwin o Alexander von Humboldt. Estos personajes suscitan nuestra admiración, no sólo por sus importantes contribuciones al conocimiento colectivo, sino también por lo que de “genial” tuvieron sus vidas. Sin embargo, no podemos ignorar que la Ciencia se nutre de diversas fuentes, siendo el genio la más rara. El trabajo arduo y discreto, la competitividad bien entendida, la sana colaboración, el contexto social e incluso los golpes de suerte, son todos ellos factores que influyen en el avance del conocimiento científico. Hoy, cuando escribo esto, es el día mundial contra el cáncer. Por todo ello, me ha parecido oportuno rendir un modesto homenaje a una mujer cuyo nombre quiso el destino inscribir en los anales de la lucha contra el cáncer, y de la Biología en general.

El inicio de nuestra historia se remonta a un día de 1951, cuando una joven llamada Henrietta Lacks se percató de que había manchado su ropa interior con sangre. Esta joven había estado sufriendo dolor uterino (en la matriz) durante meses, que en principio achacaba al embarazo de su quinto hijo. Sin embargo, los dolores no desaparecieron tras el parto, lo cual, junto con el sangrado, hizo que la joven acudiera a su médico. Éste le aconsejó consultar con un especialista. Aunque la clínica más próxima que accedería a examinarla (la joven Henrietta era negra) se encontraba a decenas de kilómetros, viajó hasta el hospital universitario de la Johns Hopkins University, en Baltimore. Este reputado hospital disponía de una planta “especial” en la que ingresar (debería decir segregarse) a personas que, amén de otras dolencias médicas, padecían de esa discriminante pigmentación epitelial. Allí se descubrió, en el útero de nuestra protagonista, una tumoración de varios centímetros de diámetro, lisa, brillante y muy púrpura, que se diagnosticó como cáncer cervical invasivo. Ocho meses después la paciente falleció.

Hasta aquí una historia lamentablemente común, y ahí hubiera concluido si no fuera porque uno de esos giros del destino hizo que el cáncer de Henrietta haya sobrevivido hasta el presente, bajo la forma de células HeLa, la primera línea celular humana inmortal y que desciende directamente de una muestra de tejido extraída del tumor de la señora Lacks. Cuando se extraen células fuera del cuerpo humano, si se las provee con las condiciones óptimas podrán dividirse unas cuantas veces, pero inexorablemente terminan envejeciendo y muriendo, normalmente antes de llegar a completar cincuenta divisiones. Esto no ocurre con las células HeLa, que se consideran inmortales ya que pueden dividirse en un frasco de forma indefinida. Estas células, de las cuales el lector habrá probablemente oído hablar, se utilizan profusamente

en investigación. Algunos de los avances más señeros de la medicina, como por ejemplo la vacuna contra la polio, fueron posibles gracias a las investigaciones desarrolladas con esta línea celular. Actualmente, el desarrollo de drogas empleadas en quimioterapia encuentra un buen aliado en esta línea celular. Las células HeLa se cultivan y utilizan en laboratorios repartidos por todo el mundo. Allí donde haya que investigar un proceso celular, allí encontraremos una utilidad para las HeLa. Estas pequeñas y mortíferas células se han machacado, congelado, bombardeado con rayos gamma, e incluso han sido lanzadas al espacio. Aún así, la mayoría de los biólogos conocen muy poco sobre la mujer que dio origen a esta línea celular.

Resulta irónico que estas células malignas (se adjetivan así por su alta capacidad proliferativa y metastásica) hayan causado tanto bien. Puede decirse que miles de niños vacunados de polio deben, en cierto modo, su salud a esta microscópica bestia bautizada como HeLa. No cabe duda al respecto, establecer la primera línea celular humana inmortal fue un logro digno de reconocimiento. Los artífices de la gesta fueron Richard TeLinde, a la sazón jefe de ginecología del Johns Hopkins Hospital, y el matrimonio formado por Margaret y George Gey (pioneros en cultivos celulares). Estos anunciaban al mundo su logro, hace ahora más de medio siglo. Poco después, las compañías biotecnológicas, hoy día conocidas como *Invitrogen* y *BioReliance*, empezaron a comerciar con HeLa. Mientras unos recogían la gloria y el reconocimiento de lo que, insisto una vez más, es un importante logro científico, y otros hacían dinero gracias a estas útiles células, ¿qué fue de la familia de la señora Lacks? Aquí, es donde comienza el lado más sórdido de esta historia. Henrietta al morir dejó tras de sí unas pocas células tumorales en un frasco de laboratorio y cinco hijos en Baltimore. Las primeras, las HeLa, no han parado de cosechar titulares y generar dinero, mientras que las 5 criaturas tuvieron una infancia tan paupérrima que ni tan siquiera podían permitirse pagar una póliza de seguro médico. Y por supuesto, crecieron ignorando por completo su vínculo biológico con las células HeLa, que tanta riqueza empezaba a generar. Entre la clase médica de la época, tomar una muestra de tejido de un paciente negro sin su consentimiento informado, suscitaba pocos reparos éticos. No sería hasta 1971, veinte años después de la muerte de Henrietta, cuando un artículo reveló la identidad de la persona que dio origen a la línea HeLa. Se cuenta que la temperamental Deborah, hija de Henrietta, al conocer que una parte de su madre seguía con vida quiso ver estas células, e inclinada sobre el microscopio en un laboratorio susurró “son preciosas”. Mortalmente preciosas, añadiría yo.



## Diálogos Imaginarios

### Prólogo.

La dialéctica como método para la búsqueda de conocimiento es sin lugar a dudas uno de los procedimientos más recurridos en la historia del pensamiento humano. Con ella es posible ensayar desde la lógica una confrontación de ideas que finalmente posibilita la validación o no de una forma nueva de pensar. Como tal, supone por tanto una herramienta adecuada para el estudio de las posibles relaciones que caben en el desarrollo y establecimiento de un cuerpo cognitivo. Comprobar como se mueve una idea entre varios planos de conocimiento y contrastar así su resistencia a mantenerse en el marco de una doctrina puede llegar a ser, paradójicamente, una forma más de evolución. Charles Darwin mantuvo con la comunidad científica esta clase de confrontación a lo largo de toda su obra, situación que ciento cincuenta años después se sigue manteniendo, en algunos momentos tan intensamente como entonces. Semejante acto da fe de lo profundo de su discurso.

El examen sistemático de determinadas creencias a través de diálogos representados en su forma literaria es un método fundamental en la filosofía Platónica. En este sentido el modelo dialéctico que Platón propone en su obra, se hace especialmente atractivo como herramienta para contrastar las numerosas hipótesis y corrientes que conforman una teoría como es la que nos lleva a la forma en que los seres vivos cambian y despliegan su diversidad. Con el fin de despejar la escena Darwinista de un contexto que a menudo aparece pletórico de personajes, cada uno de ellos con una perspectiva histórica, científica y filosófica marcadamente diferente, se ha querido buscar para su mejor entendimiento, la diáfana lógica de un sencillo dialogo imaginario, que bien pudieran haber tenido dos vecinos en el transcurso de un placentero paseo estival en el jardín de su casa.

*En los alrededores de Downe, en Kent. 1861*

### I. El Jardín del Edén...

- C.D. ¡Mi querido John Lubbock!, ¿de donde salís con aire tan meditabundo?
- J.L. Me envía vuestra encantadora esposa para rogaros que no demoreis demasiado vuestro paseo; la tarde refresca y al parecer, últimamente trabajáis más de lo que convendría.
- C.D. Veo que traéis mi chaqueta.
- J.L. Aquí la tenéis. He prometido además que os la vería puesta.
- C.D. Fijaos, ¿veis donde empieza el sendero de arena?
- J.L. ¿Aquel montón de guijarros?
- C.D. Justo ahí. He adquirido la curiosa costumbre de contar con piedras las vueltas que doy a lo largo de mis paseos. Me temo que la dificultad de mis pesquisas a veces me hace olvidar el tiempo que paso en este jardín ordenando mis pensamientos; esto me ayuda a prevenirlo, aunque no siempre funciona. Sí, es verdad que he tenido mucho trabajo. Como sabéis acaba de editarse la tercera revisión de *El origen*, con reseña histórica incluida y eso me ha dado mucho que pensar últimamente. Por si fuera poco, el buen tiempo de este año ha adelantado la floración de mis orquídeas y debo pasar gran parte de las mañanas trabajando en el invernadero. ¡Querido amigo!, os tengo que mostrar lo que he descubierto en estos últimos años sobre las estrategias de fertilización que tienen estas deliciosas flores; deberéis recordármelo, pues merece la pena.
- J.L. No dudéis que lo haré, pero disculpad mi insistencia y permitirme daros esta chaqueta que os traigo; la tarde ya está avanzada y os recuerdo que Emma os espera.
- C.D. Mi joven John, si Emma os envía con mi chaqueta, seguro que nos



permite dar juntos una vuelta más; por favor acompañadme y contadme que lamenta vuestra razón que tan pensativo os encuentro.

J.L Si así me lo pedís, será un placer...

## II. La tentación...

J.L He de deciros que recientemente estuve en Dublín. Allí tuve la oportunidad de escuchar un interesante discurso sobre como hay que entender la concordancia que por lo general apreciamos en la estructura orgánica de todos los seres naturales; *Typos kai telos* tenía por título.

C.D ¿Y como entienden en Dublín *el tipo y propósito* de los sistemas naturales?

J.L Pues a decir verdad, me recordó bastante la visión *Paleyana* del mundo natural y su diseño inteligente. En particular aquello que trata sobre la búsqueda de adaptaciones exquisitas como camino para el reconocimiento de la naturaleza Divina, sus atributos e intenciones.

C.D ¡William Paley! No creo que nunca haya admirado tanto un libro como el de la *Teología Natural*. Antes, casi podía recitarlo de memoria.

J.L En esta ocasión se trata del reverendo James McCosh, de la nueva Iglesia Escocesa y ahora profesor de filosofía en el Queen's Collage, de Belfast. El reverendo opina que en todas las formas naturales residen dos principios fundamentales, en cierta forma contradictorios, que nos dan cuenta de la existencia y propósito de un Ser creador.

C.D ¿De que dos principios me habláis John?

J.L De un primer principio de orden, en cuyo plan o tipo general todos los seres vivos se conforman, y de un segundo principio particular por el cual todo organismo acomoda el modelo general al que pertenece, la situación que ocupa y el propósito que debe cumplir en este mundo.

C.D A mí me recuerda mucho los dos principios de mi propia argumentación: la *Unidad de tipo* y las *Condiciones de Existencia*. Claro que el propósito no lo puedo reconocer...

## III. El pecado original...

J.L ¿Alguna vez os habéis preguntado como es realmente el mundo que nos rodea?

C.D He de confesar que en más de una ocasión.

J.L ¿Y qué pensáis de ello?

C.D Difícil es poder concretar sobre algo que tanto abarca, pero si algo tuviera que decir, sería sobre aquello que precisamente me llama más la atención.

J.L ¿Y que es ello que tanto asombro os causa?

C.D Que *Todo* se mueve, que *Todo* cambia y se transforma según su natural devenir.

J.L ¿Y no os habéis preguntado el porqué y la causa de tanta armonía y concierto?

C.D A decir verdad sí y he de confesar que mucho esfuerzo y razón hice hasta convencerme que detrás de cada hecho siempre hay una causa que mueve otra causa y su vez otra y así en eterna sucesión. Por tal razón concluí para bien de mi entendimiento que lo que finalmente conocemos por *Todo* no debe ser un cuerpo, ni la suma de muchas partes, ni tan siquiera el final de una cadena imposible de alcanzar. Más bien al contrario será un principio, una indeterminación que no necesita un *por qué*. Es lo que los presocráticos llamaban *ápeiron*, es el Dios de San Agustín y la *causa sui* que impulsa todas las demás en la *Ética* de Spinoza; es en definitiva un compromiso.

J.L Sin duda un hecho de tales características no admite porqué alguno y en este sentido tal vez tengáis razón, pero nunca me he sentido cómodo con este razonamiento. ¿Cómo podría limitar nuestra razón el *porqué* de las causas últimas, si acaso es lo que más anhela nuestro entendimiento?

C.D Aceptar que la razón tiene límites a la hora de abarcar *Todo* aquello que nos rodea, no debería suponer desazón alguna mi querido amigo.

J.L Pero, ¿entonces que nos aporta semejante juicio?

C.D Precisamente que la razón también está fragmentada en diferentes



modos de conocimiento, adecuados todos ellos al tipo de realidad que buscamos en cada ocasión.

*J.L* Entonces, ¿no podremos conocerlo *Todo*?

*C.D* ¿Cómo podría una parte conocer el *Todo*...?

*J.L* Perdonar mi torpeza si os vuelvo a preguntar: ¿Cómo conocer entonces realmente algo?

*C.D* Buscando paso a paso lo común que hay en cada una de las parcelas de nuestro entendimiento. ¿O tal vez pensáis que el mundo que veis delante vuestra desaparece cuando os dais la vuelta?

*J.L* Ciertamente no.

*C.D* ¿No une a caso la razón con ayuda del recuerdo, las piezas de nuestra experiencia, las analiza y coteja, extrayendo las concordancias y desavenencias que considera más oportunas, no las representa entonces para ver si son reales y de tal forma se mueven, guardando así la armonía del universo?

*J.L* Como negar una visión tan poética.

*C.D* Mi mentor en Cambridge afirmaba que la mente participa activamente en la génesis de todo conocimiento.

*J.L* Bueno..., Sr. William Whewell siempre ha tenido, igual que tenía Paley, una visión un tanto particular de cómo hay que entender el mundo natural.

*C.D* Y a pesar de ello, su conocimiento sobre la historia y la filosofía de la ciencia es realmente admirable.

*J.L* Sin duda alguna.

*C.D* En definitiva mi querido John, afirmar que un hecho natural o de cualquier otra índole es de una u otra manera por voluntad divina, poco o nada dice del hecho en cuestión y en cuanto a su voluntad y propósito, muy lejos parece quedar de nuestro entendimiento.

*J.L* Pues de ahí viene mi desasosiego.

*C.D* ¿De donde mi pequeño Lord Avebury?

*J.L* Mi querido Charles, no es cuestión de burla desterrar las viejas tradiciones, pues mi inquietud viene de la necesidad de dar respuesta al orden que a todos nos lleva.

*C.D* Nobles propósitos para un banquero.

*J.L* No os burléis más, os lo ruego.

*C.D* Más lejos de burlarme, ¡siento admiración!

*J.L* Decidme entonces cómo dar explicación al orden que nos rodea.

*C.D* Isaac Newton creía innecesario dudar de la causa explicativa de un orden descrito; sabiendo *como* cae un cuerpo, es ocioso preguntarse *por qué* cae... Como os he dicho, no me ocupo de las causas finales, que poco aportan debido a su lejanía, y a la hora de conocer el mundo inmediato que nos rodea, soy más afín a una filosofía experimental que a una filosofía natural más del estilo del Caballero Lamarck...

#### IV. *El mundo natural...*

*C.D* Particularmente prefiero la metodología baconiana y en este sentido siempre he intentado conducirme en la búsqueda escéptica de experiencias particulares, y de estas solo aquellas que pudieran ser validadas. Creo que es un aspecto fundamental a la hora de conocer con rigor científico el mundo natural. Con este precepto abrí en el año 1837 mi primer cuaderno de notas y sin teoría alguna recogí todos los hechos que a escala general pude encontrar y que de alguna manera estaban relacionados con la variación de animales y plantas tanto en domesticidad como en la misma naturaleza; la variación que subyace al modelo general y las causas particulares de adaptación a su entorno inmediato. ¡He ahí un hecho que sí precisaba de una causa eficiente!

Decidme, ¿cuál creéis entonces que pudiera ser la causa de tal variación: la estática visión de un diseño inteligente o aquella que antes dimos como cierta a la razón de nuestra común experiencia?

*J.L* ¿A cuál os referís?

*C.D* A la de que *Todo* se mueve, *Todo* cambia y se transforma según su natural devenir.

*J.L* Entonces a ésta me remito.





- C.D ¿Y no pudiera ser dicha variación una expresión de este movimiento?
- J.L Sí que pudiera ser.
- C.D ...¿y no os parecería más adecuado dar un nombre específico a esta forma de transmisión heredada en la que nos movemos todos los seres orgánicos?
- J.L A eso, bien lo sabéis, lo llamamos evolución.
- C.D ...¿Y no es cierto también que podremos ganar suficiente confianza en la evolución, reflexionando sobre las afinidades mutuas de los seres orgánicos, sus relaciones embriológicas, su distribución geográfica, su sucesión geológica y otros hechos susceptibles de estudio y validación?
- J.L Así lo creo.
- C.D Pues bien, para concluir como la evolución da lugar a todas y cada una de las maravillosas formas de las que somos testigos, debe ser necesario poder demostrar antes como se han modificado las innumerables especies que habitan este mundo, y comprender como adquieren esa perfección de estructura y esa coadaptación al medio que con tanta justicia causan nuestra admiración.
- J.L Entiendo.
- C.D Como os dije antes, mucho tiempo me llevó comprender que esta adaptación al modelo general de un diseño inteligente; revelador de la naturaleza de Dios, si bien mucho nos enseña de la bondad de nuestro creador, poco nos dice del hecho de la variación.
- J.L Ahora lo veo más claro.
- C.D Podréis verlo con mayor claridad cuando os diga que nosotros mismos podemos producir de forma artificial gran variedad de especies domésticas, útiles a nuestros propósitos.
- J.L Así lo vienen haciendo ganaderos y agricultores desde tiempo inmemorial.
- C.D Y no negaréis que esta naturaleza domesticada es fruto de una selección artificial que canaliza la propia capacidad que tienen los seres orgánicos para variar.
- J.L Bien podría ser que sí.
- C.D ¿Pensáis acaso que la capacidad de variar es un don otorgado por el hombre?
- J.L No lo creo.
- C.D Y tampoco nos ayuda mucho el saber como dijimos, que en última instancia viene de Dios.
- J.L Tampoco nos ayuda.
- C.D ¿Os parece entonces que aceptemos ya como un hecho constatado por la experiencia de tantos criadores, que los seres orgánicos tienen capacidad propia para variar y que tal es su forma de moverse en este mundo?
- J.L Aceptado queda.
- C.D Aceptaremos también que esta variación puede ser seleccionada de forma artificial.
- J.L Sin duda alguna.
- C.D Entonces si existe una *selección artificial* que selecciona variaciones ventajosas para el hombre, por analogía podremos pensar que también puede darse una *selección natural* que selecciona variantes ventajosas, en este caso para el propio organismo.
- J.L Bien pudiera ser, si supiéramos de que forma se establece dicha selección y en que criterio resultan o no ventajosas para el propio organismos.
- C.D Nos quedaría en primer lugar saber entonces cómo son seleccionadas dichas variantes.
- J.L Así es.
- C.D Debéis saber que en el caso de la selección artificial, las variaciones propias de los seres orgánicos deben ser fijadas en la herencia mediante una reproducción orientada que sigue recetas empíricas de control y apareamiento. Sólo así es posible acumular variaciones provechosas en la búsqueda de nueva razas domesticadas.
- J.L Pero... hoy por hoy, los mecanismos de la herencia nos son desconocidos.
- C.D Así parece y así de necesario y capital deberá ser el futuro entendimiento de estas leyes, pero mientras tanto tendremos que conformarnos.
- J.L ¿Cómo avanzar entonces?
- C.D ¿Habéis olvidado que puede resultar ocioso preguntarse el porqué de un hecho bien contrastado?





- J.L* Y casi lo hubiera hecho si no fuera por vuestro recuerdo.
- C.D* Y acaso pensáis después de todo lo dicho, que el origen de la variación natural, difiere del artificial o, dicho con otras palabras, ¿creéis que lo que ocurre en una granja o en un invernadero no es un acto de la naturaleza?
- J.L* En todos los casos es un acto natural.
- C.D* Recordad entonces que es posible obtener conocimiento de un hecho validado sin saber de todas sus causas y así, al reconocer como verdadero que la selección artificial es análoga a la selección natural en lo que se refiere a la elección de variantes ventajosas, útiles en un caso para el hombre, en otro beneficiosas para el propio ser orgánico, las dos cuestiones que hace un instante formulábamos se convierten en una sola; la de saber qué circunstancias deciden si una variante es ventajosa o no para el propio individuo.
- J.L* ¿Y cómo saberlo?
- C.D* Respondedme a lo que sigue: ¿de dónde escogen los criadores experimentados las variantes que potencialmente les parecen más provechosas?
- J.L* No entiendo a dónde queréis llegar.
- C.D* Hemos aceptado que la capacidad de variación es propia del ser orgánico y no del criador, que únicamente la elige.
- J.L* Así es.
- C.D* Y que todos los seres orgánicos tienen esta capacidad.
- J.L* Sí que la tienen.
- C.D* Por tanto el encuentro de una variedad inicial, potencialmente provechosa a los ojos del criador experto, debe ser un acto fortuito.
- J.L* Así lo parece.
- C.D* Sois muy buen matemático, así que no tendréis dificultad en decirme de qué depende que un suceso que cambia sea o no seleccionado en su conjunto.
- J.L* De una probabilidad.
- C.D* Pues fijaos bien en lo que os digo...  
¿Qué tiene mayor probabilidad de ser fijado en la naturaleza de todo organismo sino aquellas variaciones que son más ventajosas para sus portadores y más beneficio les causa a la hora de transmitir dicha variación en la herencia, en contra de aquellas otras que por su perjuicio arruinan en mayor medida la supervivencia de su portador, ya sea en la naturaleza o en domesticidad?
- J.L* Las primeras aumentarán su representación y por tanto su esperanza de ser transmitidas, mientras que las otras correrán el riesgo de ser extinguidas.
- C.D* Y no creéis que esta capacidad de mantenerse en el seno de los equilibrios que en todas partes se dan, es una forma bastante adecuada de canalizar la aparición fortuita de variantes, en este caso beneficiosas para el individuo que las posee.
- J.L* Sí que lo parece.
- C.D* Pues bien, una vez confirmado que todos los seres orgánicos tienen una capacidad intrínseca de variación, que ésta puede ser transmitida y que en esas condiciones, las leyes de los números bastan para dar cuenta de la consolidación de cambios provechosos para el propio individuo; solo nos queda el tiempo.
- J.L* ¿El tiempo?.
- C.D* El vasto y dilatado periodo de tiempo que necesita esta minuciosa selección natural para generar el amplio y maravilloso periplo de especies que pueblan nuestro mundo...

*Los dos hombres llegan al porche de una casa, dentro se escucha un piano y la luz amarilla de los candiles invita a entrar, sin embargo ambos se despiden con un abrazo. El más joven se aleja pensativo y el mayor entra cerrando cuidadosamente la puerta. Su voz resuena ronca, pero comfortable:*

- C.D* ¡Querida: ya estoy en casa!...



Rocío Bautista Moreno

Plataforma Andaluza de Bionformática, Universidad de Málaga  
[rociobm@scbi.uma.es](mailto:rociobm@scbi.uma.es)

Cuando Sanger (1), con el método enzimático de terminación de cadenas (método de los didesoxinucleótidos), y Gilbert, con el método de fragmentación química, desarrollaron las primeras aproximaciones a la secuenciación del ADN en los años 70, ninguno de ellos pudo imaginar la velocidad a la cual evolucionaría este proceso treinta años después.

Aunque el método de Maxam y Gilbert permitían secuenciar el ADN original y detectar modificaciones en el mismo, el método de Sanger es el que terminó siendo más popular. En sus orígenes se trataba de un método muy manual, tedioso y peligroso (por el uso de compuestos radioactivos), y con una capacidad de lectura de unas 80 bases. El comienzo de los proyectos de secuenciación en finales de los 90 hizo que esta metodología se adaptara a estrategias menos nocivas gracias a la utilización de didesoxinucleótidos marcados con fluorescencia que se analizaban en una electroforesis capilar y producían un cromatograma o electroferograma, a partir del cual se deducía la secuencia en el ordenador. Esto permitió mejorar, automatizar y aumentar el rendimiento del proceso de secuenciación. Estos nuevos avances posibilitaron el desarrollo de los secuenciadores automáticos de tipo ABI Prism (*Applied Biosystems*) o CEQ-serie (*Beckman Coulter*). Esta tecnología permitía secuenciar a la vez hasta 96 muestras de ADN en unas pocas horas, y la longitud de las secuencias que producía estaba entre 500 y 1000 bases. Estábamos, llegando al límite de lo que se podía conseguir con la primera generación de secuenciadores automáticos. La gran longitud de las lecturas generadas, en comparación con el proceso manual, junto con el desarrollo de las estrategias de secuenciación a gran escala (*Whole Genome Shotgun Sequencing*) facilitaban cada vez más el ensamblaje de las secuencias genómicas.

Empujados por estos avances, en 1990 se firmó el «Proyecto Genoma Humano». Más tarde, en 1995, se publicó el primer genoma secuenciado de un organismo de vida libre, *Haemophilus influenzae* (3). En el 2001, años antes de lo que se tenía previsto, se publicó el primer borrador del genoma humano, que costó casi 3.000 millones de dólares para leer 3.000 millones de nucleótidos (1 \$/nt). Estos costes eran inasumibles para ningún laboratorio, lo que estimuló a los científicos a buscar soluciones más baratas.

En esta búsqueda de abaratar costes se desarrollaron los denominados secuenciadores de segunda generación, capaces de generar cientos de miles de reacciones de secuencias en paralelo (secuenciadores de verdadero alto rendimiento [*high-throughput*]) gracias a la inmovilización de las reacciones en una superficie sólida. De esta forma, la cantidad de reactivos necesarios se minimiza al máximo (podrían llamarse nanorreacciones) y se abarata el coste por base leída. La primera aproximación a la secuenciación masiva en paralelo está basada en la *pirosecuenciación* del ADN (2). Se trata de una técnica no fluorescente que mide la liberación de pirofosfato en una reacción de polimerización mediante una serie de reacciones enzimáticas acopladas que liberan luz cada vez que se incorpora un nucleótido; producen una imagen que se analiza para proporcionar flujogramas que, una vez interpretados por el ordenador, devuelven las secuencias de nucleótidos. Esta tecnología fue desarrollada por la empresa *454 Life Sciences* que fue absorbida poco después por *Roche* ([http://genomics.org/index.php/454\\_GS\\_FLX](http://genomics.org/index.php/454_GS_FLX)). El primer modelo comercial, el GS20, era capaz de secuenciar hasta 20 millones de bases en unas 4 h. Mejorando simplemente la cinética de la reacción química de secuenciación, en el año 2007 apareció el modelo GS-FLX capaz de producir hasta 100 millones de bases en un tiempo similar, en 2009 el GS-FLX-Titanium que genera secuencias de

27

Tabla 1: Comparación de las distintas plataformas de secuenciadores

	Equipo	Compañía	Método de secuenciación	DNA molde	Longitud lecturas (pb)	Tiempo carrera (h)	nt/carrera (Gb)
2ª Generación de secuenciadores	GS-FLX (454)	Roche	Polimerasa (pirosecuenciación)	PCR Emulsión	250-400	10	0,4
	SOLEXA	Illumina	Polimerasa (terminadores reversibles)	PCR Puente	35-75	48	18
	ABI SOLID	Applied Biosystems	Ligasa (octámeros con código de dos bases)	PCR Emulsión	25-75	168	30
3ª Generación de secuenciadores	Helicos tSMS	Helicos BioSciences	Polimerasa	Molécula única	25-45	192	37
	Pacific Biosciences	Pacific Biosciences	Polimerasa	Molécula única	1000	NA	NA
	ZX Genetics	ZX Genetics	Microscopía electrónica	Molécula única	NA	NA	NA

400 bases, lo que duplica la efectividad del modelo anterior, y durante 2010 se espera que lleguen a proporcionar lecturas de más de 600 bases. Como puede inferirse, la longitud de las lecturas generadas se acerca a las obtenidas por el método de Sanger, lo que las convierte en ideales para la secuenciación de genomas *de novo*. Pero su gran inconveniente es que se confunde en las secuencias homopoliméricas.

Al mismo tiempo, otras dos compañías desarrollaron otro tipo de tecnologías para la secuenciación masiva en paralelo del ADN. *Solexa* ([http://www.nature.com/nrg/journal/v11/n1/fig\\_tab/nrg2626\\_F2.html](http://www.nature.com/nrg/journal/v11/n1/fig_tab/nrg2626_F2.html)) utiliza también un método basado en la polimerización del ADN, donde la incorporación de un nucleótido marcado con fluorescencia y protegido en la cadena naciente impide que ésta siga creciendo. Tras detectar la señal fluorescente, se elimina el grupo protector y se puede incorporar otro nucleótido marcado, con lo que se empieza de nuevo el ciclo. La segunda tecnología es la desarrollada por la compañía *SOLiD* (*Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection*, [http://www3.appliedbiosystems.com/AB\\_Home/applicationtechnologies/SOLiDSystemSequencing/OverviewofSOLiDSequencingChemistry/index.htm](http://www3.appliedbiosystems.com/AB_Home/applicationtechnologies/SOLiDSystemSequencing/OverviewofSOLiDSequencingChemistry/index.htm)) y comercializada por *Applied Biosystems*. Este tecnología secuencia por ligación de octámeros marcados de secuencia conocida a la cadena de ADN, con la posterior detección de la señal fluorescente emitida tras cada ligación. Ambas técnicas, *Solexa* y *SOLiD*, tienen la gran ventaja sobre la pirosecuenciación de resolver de forma fiable las regiones homopoliméricas, y además son más baratas. Sin embargo, su gran desventaja radica en que no son capaces de generar lecturas superiores a las 75 bases, por lo que no se pueden utilizar en las secuenciaciones *de novo*. Estos dos últimos equipos están especialmente diseñados para la resecuenciación de genomas ya conocidos o para estudiar la expresión de

los transcritos. Son capaces de producir gigabases (10<sup>9</sup>) por carrera (Tabla 1) a un coste muy inferior a la pirosecuenciación. Una importante ventaja de todos los secuenciadores de segunda generación es secuencian el ADN sin necesidad de clonarlo primero. Esto es, evita el tedioso trabajo de crear genotecas, replicar los fragmentos en *Escherichia coli* y purificarlos... ¡y conservarlos en el congelador –80! Gracias a la segunda generación de secuenciadores, el coste de cada nucleótido definitivo pasó desde los 10 \$ en 1990 a 0,01 \$ en 2005.

La abdicación por abaratar aún más los costes de secuenciación y aumentar la fiabilidad de las secuencias resultantes ha llevado a los denominados secuenciadores de tercera generación, basados en la secuenciación de una única molécula de ADN (*single molecule real time sequencing*). El primer secuenciador de tercera generación lo vende *Helicos BioSciences* y se basa en la secuenciación a tiempo real de miles de millones de pequeñas moléculas únicas de ADN adheridas a una superficie sólida. Permite generar de forma fiable fragmentos de entre 25 y 45 bases. Dada la pequeñez de las lecturas generadas, esta tecnología está recomendada para la resecuenciación de genomas y no para la secuenciación *de novo*. En un paso más adelante se sitúa la tecnología desarrollada por la empresa *Pacific Biosciences* que promete leer de golpe hasta 1000 nucleótidos, lo que sin duda resolvería todos los problemas asociados a la segunda generación de secuenciadores (esto es: regiones homopoliméricas, repeticiones en tándem, lecturas cortas). Se trata de un enfoque completamente diferente, ya que lo se tiene anclado a una superficie sólida (nanoporo) es la ADN polimerasa. Otra tecnología, encuadrada en los secuenciadores de tercera generación, es la desarrollada por *ZS Genetics*, que utiliza la microscopía electrónica y permite leer la secuencia del ADN directamente sobre una imagen electrónica. La lectura de la secuencia requiere de la replicación previa de una hebra molde de ADN para poder marcarla con bases modificadas con yodo, bromo o triclorometilo antes de analizarlas.

Gracias al avance de la nanotecnología y la microscopía electrónica se ha podido reducir, hasta límites insospechados, la cantidad de reactivos necesarios para lanzar las reacciones de secuenciación, con el consiguiente abaratamiento de los costes. Por tanto, es probable que en un futuro no muy lejano, si la tecnología sigue avanzando al ritmo actual, se haga realidad la utopía de secuenciar de forma fiable el genoma humano en un tiempo récord con un coste inferior a 1000 \$. Además, tampoco podemos olvidar que estas nuevas tecnologías se ya están aplicando a campos como la transcriptómica, el análisis de variabilidad, la identificación de SNP y los análisis de metagenómica.

#### Lecturas recomendadas para saber más:

- Sanger, F., Nicklen S., Coulson, AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 5463-5467 (1977)
- Mostafa Ronaghi, Samer Karamohamed, Bertil Pettersson, Mathias Uhlén and Pål Nyrén. Real-Time DNA Sequencing Using Detection of Pyrophosphate Release. *Analytical Biochemistry*. 242: 84-89 (1996)
- Fleischmann RD, Adams MD, White O, Clayton RA, Kirkness EF, Kerlavage AR, Bult CJ, Tomb JF, Dougherty BA, Merrick JM. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science*. 269:496-512 (1995)

**Lecturas recomendadas para saber más:**

- Tort P. Para leer a Darwin. Alianza, Barcelona, 2001.
- Gould SJ. La estructura de la teoría de la evolución. Tusquets, Barcelona, 2004.
- Darwin C. La variación de los animales y las plantas bajo domesticación. CSIC, Madrid, 2008.
- Darwin C. El origen de las especies : por medio de la selección natural o la conservación de las razas favorecidas en la lucha por la existencia. 6º Ed. Extramuros, Mairena del Aljarafe, 2009.



**Luis Rodríguez Caso**  
Ayudante de Investigación de OPIs  
Estación Experimental La Mayora  
CSIC, Algarrobo Costa (Málaga)  
[caso@eelm.csic.es](mailto:caso@eelm.csic.es)

26



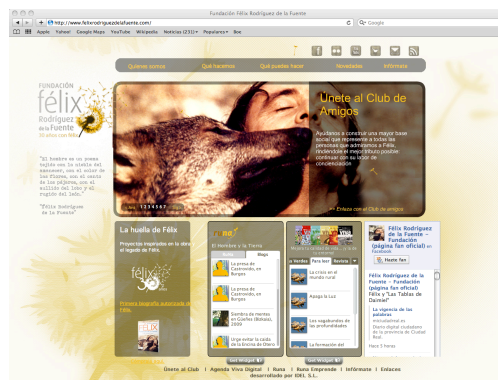
## Foros de la ciencia



### Treinta años con Félix:

Treinta años con Félix es el lema de la Fundación Félix Rodríguez de la Fuente, que mantiene una muy interesante página web que no sólo pretende mantener viva la memoria y la obra de Félix, sino que impulsa proyectos inspirados en la obra y legado de Félix y ofrece información y noticias de interés para todos los identificados con planteamientos conservacionistas. Más información en:

[www.felixrodriguezdelafuente.com](http://www.felixrodriguezdelafuente.com)



con un especial multimedia denominado "Treinta años sin Félix" que incluye la recuperación de *El Hombre y la Tierra*, de todos los audios de la serie de RNE *La Aventura de la Vida*, la realización de la serie documental *La Huella de Félix*, en la que diferentes personajes ilustres recuerdan la figura del naturalista, y más información de interés alojada en el espacio:

[www.rtve.es/treinta-anos-sin-felix](http://www.rtve.es/treinta-anos-sin-felix)

### Un blog sobre Félix en *La Coctelera*:

Para finalizar este Foros de la Ciencia sobre espacios web que homenajean a Félix Rodríguez de la Fuente, cabe mencionar "el blog de Felix Rodríguez de la Fuente" alojado en el espacio web *La Coctelera*:

[www.felixrodriguezdelafuente.lacocctelera.net](http://www.felixrodriguezdelafuente.lacocctelera.net)



### Especial "Treinta años sin Félix":

RTVE esta celebrando el treinta aniversario de la muerte de Félix Rodríguez de la Fuente

Miguel Ángel Medina [medina@uma.es](mailto:medina@uma.es)