

la colonización microbiana. Sin embargo, es el colon en el intestino grueso la parte del cuerpo donde se encuentra un mayor número de microorganismos, variando de 10^9 a 10^{12} ufc/g de contenido intestinal. Bajo condiciones normales, la población microbiana de los intestinos es relativamente estable, comprendiendo principalmente especies de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter*, *Escherichia* y *Clostridium*. Los anaerobios facultativos como *Escherichia coli* se encuentran en cantidades mucho más pequeñas que otras bacterias; los recuentos totales de anaerobios facultativos son, por lo general, inferiores a 10^7 ufc/g de contenido intestinal. Las actividades de los anaerobios facultativos consumen todo el oxígeno presente, convirtiendo el ambiente del intestino grueso en estrictamente anaerobio y favorable para el crecimiento de anaerobios obligados. Entre los subproductos de la fermentación bacteriana se encuentran el dióxido de carbono, metano e hidrógeno; pero también los responsables de los olores asociados con la expulsión de gases y heces, tales como el ácido butírico, sulfhídrico, indol y escatol. Resulta paradójico que este último compuesto se utilice en perfumería como agente fijador. Una de las ventajas que nos proporcionan estos pequeños “inquilinos”, aparte de las ya conocidas, es el reciclaje de las sales biliares. Éstas resultan transformadas en el colon por la acción de bacterias intestinales, para ser posteriormente reabsorbidas en la mucosa intestinal y reconducidas al hígado. La biota intestinal ejerce una marcada influencia sobre las funciones del hospedador, llevando a cabo una amplia variedad de reacciones metabólicas. Entre ellas se encuentra la producción de la vitamina B₁₂ y de la vitamina K. Más curioso resulta el beneficio aportado por *Klebsiella pneumoniae* a sus hospedadores, los habitantes de Nueva Guinea cuya dieta se fundamenta básicamente en boniatos. Estos individuos son capaces de subsistir a partir de una dieta prácticamente desprovista de

nitrógeno proteico debido a la capacidad fijadora del nitrógeno que presenta esta bacteria.

Con respecto al sistema urogenital, los riñones, uréteres y vejiga están normalmente desprovistos de microorganismos. La uretra femenina es normalmente estéril, mientras que en el tercio final de la masculina se observa una población microbiana residente. En los genitales externos podemos encontrar representantes de *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. En la vagina encontramos una población microbiana que va decreciendo en abundancia conforme nos acercamos al cuello del útero, donde desaparece. Las secreciones mucosas del cuello del útero, al igual que las lágrimas o la saliva, poseen lisozima que hidroliza las paredes bacterianas de muchas bacterias. La vagina humana es un buen ejemplo de sucesión ecológica o, hablando en términos inmobiliarios, de propiedad compartida. Después del nacimiento resulta colonizada con especies de *Lactobacillus* y el pH es ácido. Unas semanas más tarde el pH cambia a neutro y los lactobacilos son reemplazados por un grupo mixto que incluye *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *E. coli*. En el periodo comprendido entre la pubertad y la menopausia el pH de la vagina vuelve a ser ácido, con la consiguiente prevalencia de las especies de *Lactobacillus*. Situación que se mantiene debido a que el glucógeno, producido por el epitelio vaginal en respuesta al ciclo ovárico, es descompuesto por los lactobacilos con la subsiguiente liberación de subproductos ácidos que mantienen un pH entre 4.4 y 4.6. Después de la menopausia, cesa la producción de glucógeno y se restablece la población microbiana existente antes de la pubertad [Hauser, *Carolina Tips*, 49: 21(1986)]

Sin reuniones de comunidad, sin discusiones ni diferencias, la comunidad microbiana que habita el cuerpo humano da buen ejemplo de convivencia. ¡Aquí sí hay quien viva!

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA BIOLOGÍA (VI): LOS PRIMEROS PASOS DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR (LOS AÑOS '40)

Manuel Gonzalo Claros

En 1938 sir William Thomas Astbury (1898-1961) y Florence Bell, de la Universidad de Leeds, proponen que el DNA debe de ser una de fibra periódica, al encontrar un espaciado regular de 0,33 nm a lo largo del DNA mediante estudios de difracción por rayos X. En aquel momento Astbury veía que las bases estaban apiladas a 0,33 nm unas de otras, y perpendiculares al eje de la molécula; de

hecho, era la distancia que separaba los tetranucleótidos planos que había propuesto Levene (ver capítulo anterior: *Encuentros en la Biología*, 86). Astbury siguió trabajando desde el punto de vista estructural sobre proteínas fibrosas, como las **queratinas**, en la lana. Su preocupación por la estructura de las moléculas hizo que consiguiera en 1945 la primera cátedra de **Estructura**

Biomolecular; además fue el primer científico en denominarse «biólogo molecular» aprovechando que el término **biología molecular** había sido acuñado en 1938 por Warren Weaver (1894-1978). Weaver era matemático y director del departamento de ciencias naturales de la Fundación Rockefeller, donde trabajaba sobre la «visión molecular de la vida». Estas coincidencias llevan a muchos autores a proponer que el nombramiento de Astbury marca el nacimiento de la biología molecular como área de conocimiento independiente, tal cual la conocemos hoy: «La biología molecular es el dominio de la biología que busca explicaciones a las células y organismos en términos de estructura y función de moléculas; las moléculas más frecuentemente analizadas son las macromoléculas del tipo proteínas, ácidos nucleicos y glúcidos, así como conjuntos moleculares del tipo membranas o virus» (H. Salter). Este concepto de biología molecular llevó a una tendencia reduccionista de los problemas biológicos, favoreciendo que lo que se desarrollase en primer lugar fuera su **vertiente estructuralista**, cuyo objetivo era el conocimiento de la estructura atómica de las macromoléculas antes mencionadas y que coincidía en buena parte con la bioquímica estructural. A continuación, sin embargo, veremos cómo nace la **vertiente informacionista**, cuyo objetivo era estudiar cómo la información se transfiere entre generaciones.

La vertiente informacionista estudia cómo la información biológica se traduce en moléculas específicas, por lo que se solapa con la genética en muchos aspectos. Entre los estudios de Astbury y el final de la Segunda Guerra Mundial comienza a gestarse en el California Institute of Technology (Caltech) el grupo del físico nuclear alemán, y discípulo de Niels Bohr, Max Ludwig Henning Delbrück (1906-1981), que luego sería conocido como el «grupo del bacteriófago». El grupo tomó forma durante los años que Delbrück pasó en la Vanderbilt University, al coincidir con Salvador Edward Luria (1912-1991) y Alfred Day Hershey (1908-1997). El interés de estos investigadores se centraba en entender de qué manera las moléculas transmiten información de una generación a la siguiente. Para ello utilizaron el modelo más simple que conocían, los **bacteriófagos** (o simplemente **fagos**), posiblemente guiados por los experimentos del franco-canadiense Félix d'Hérelle (1873-1949), que en 1917 demostró que los bacteriófagos infectaban, mataban y disolvían las células bacterianas en poco más de media hora, así como el hecho de que las bacterias eran capaces de desarrollar de forma natural una resistencia al fago. Fue d'Hérelle quien acuñó el término «bacteriófago» para referirse al microorganismo

antagonista del bacilo que causaba la disentería. El grupo del bacteriófago se dedicó a estudiar las mutaciones genéticas, la estructura de los genes, y los ciclos vitales de los fagos. Aunque su labor fue muy importante, tuvieron que esperar hasta 1969 para que fuera reconocida con la concesión del Nobel a Delbrück, Luria y Hershey. De hecho, sus trabajos son el origen de la vertiente informacionista de la biología molecular.

En 1941, George Wells Beadle (1903-1989) y Edward Lawrie Tatum (1909-1975), en la Universidad de Stanford, encontraron en el hongo *Neurospora crassa* sólidas evidencias de una correlación entre los genes y las enzimas mediante el estudio de rutas metabólicas implicadas en la síntesis de aminoácidos. Postularon por primera vez dicha correlación como «un gen, una enzima». El médico italiano Salvador E. Luria (conocido por el medio de cultivo para *E. coli*, el LB, que significa *Luria broth*) y Max Delbrück demostraron en 1943 que las mutaciones en *E. coli* ocurren al azar, sin necesidad de exposición a agentes mutagénicos, y que estas mutaciones se transmiten siguiendo las leyes de la herencia. En 1928 el microbiólogo Fred Griffith (1881-1941) había descubierto cómo el *Streptococcus pneumoniae* avirulento puede transformarse en virulento al infectar un ratón sano con la cepa avirulenta viva y la virulenta muerta. Empleando esta capacidad del estreptococo, Oswald Theodore Avery (1877-1955), Colin MacLeod y Maclyn McCarty intentan desentrañar la naturaleza del material genético en el Instituto Rockefeller, durante 1944. Dominados por el modelo del tetranucleótido plano, y en contra de sus propias expectativas, demostraron que las cepas avirulentas de Griffith se transformaban en virulentas con la exposición al DNA, pero no a las proteínas. Los experimentos de Avery, MacLeod y McCarty fueron puestos en entredicho, porque asociadas al DNA podrían ir en cantidades ínfimas las proteínas portadoras de la información genética. Precisamente, uno de los más escépticos con estos resultados fue el propio Levene (el creador del modelo del tetranucleótido plano). Se necesitaron todavía unos años para que se demostrara claramente que el DNA era el único responsable del **principio transformante**. Siguiendo la línea de pensamiento abierto por Avery y sus colaboradores, en 1946 Joshua Lederberg (1925-*) y Edward Tatum demuestran en la Universidad de Yale que las bacterias también intercambian material genético en función de su sexo.

Estos experimentos han tenido una honda repercusión en la terminología biotecnológica actual. Así, al hecho de que la bacteria tome el DNA

de una manera estable se lo denomina **transformación** —las bacterias avirulentas que no producían la neumonía se «transformaban» en virulentas al tomar el DNA de una virulenta—. En 1959, trabajando en el Caltech, el italiano Renato Dulbecco (1914-*) introdujo también el concepto de transformación para explicar que mezclando in vitro células sanas con virus productores de poliovirus y SV40 se pudieran obtener células de aspecto oncogénico; o sea, que las células sanas se habían «transformado» en células cancerosas en contacto con los virus. Por esta dualidad de significado del término «transformación», se impuso el término **transfección** para hacer referencia a la entrada de DNA en células eucariotas. Los trabajos de Dulbecco sobre células cancerosas le valieron el Nobel en 1975.

Debido a que la mayoría de los problemas biológicos eran prácticamente inaccesibles a la experimentación directa, muchos físicos, sobre todo físicos nucleares, se interesaron por ellos, y su incorporación fue determinante para el desarrollo de la biología molecular. Por ejemplo, Niels Bohr (1885-1962) escribió en 1933 un ensayo titulado «Light and Life» que influyó directamente en la forma de pensar de muchos físicos —sin ir más lejos, su ya mencionado discípulo Max

Delbrück—, haciéndoles volverse hacia los problemas biológicos. Marie Curie, por su parte, empezó a probar sobre material biológico el efecto de las radiaciones. No olvidemos a los fundadores del grupo del bacteriófago: Delbrück era físico en Alemania antes de la Segunda Guerra Mundial, y Salvador Luria se inició estudiando la estructura de los virus en el Instituto Pasteur, junto al físico Fernand Holweck.

El mismo año que Astbury fue nombrado profesor de Estructura Biomolecular (1945) el físico cuántico Erwin Schrödinger (1887-1961) publica el libro *¿Qué es la vida?*, que para muchos autores es más importante para el desarrollo de la biología molecular que el nombramiento de Astbury. El libro de Schrödinger indica que las leyes de la física son inadecuadas para explicar las propiedades del material genético y, en particular, su estabilidad durante innumerables generaciones. La concepción vital expresada por el físico en su obra se basa en dos supuestos: en el primero se concibe al cromosoma como «un cristal aperiódico capaz de almacenar información y memoria». En el segundo, se establece que «los organismos mantienen su orden minimizando su entropía, alimentándose de entropía negativa o del orden preexistente en el entorno».

ASTROCITOS Y SINAPTOGÉNESIS

José Carlos Dávila Cansino

Conocidos desde hace más de un siglo y medio, estas células nerviosas han estado prácticamente inmersas en el más absoluto de los olvidos, en favor de la célula estrella del sistema nervioso, la neurona. A diferencia de ésta, los astrocitos parecen realizar sus funciones de una manera tan sutil e indirecta que su papel en la fisiología del cerebro siempre ha estado marcado por la ambigüedad.

Los astrocitos constituyen el grupo más numeroso dentro de las denominadas células gliales, un conjunto heterogéneo de células específicas del tejido nervioso con numerosas y diversas funciones, aunque en ningún caso relacionadas directamente con la transmisión de señales intercelulares, principal función del tejido nervioso. Durante mucho tiempo se ha negado cualquier papel de los astrocitos en el procesamiento de la información, debido probablemente a que estas células gliales son incapaces de generar potenciales de acción y por lo tanto no son capaces de comunicarse mediante la propagación de actividad eléctrica como lo hacen las neuronas. Es quizás por esa razón el que estas células no hayan recibido la atención adecuada hasta hace tan solo

algunos años.

Los astrocitos fueron descritos en el siglo XIX y denominados así por su apariencia morfológica, ya que estas células poseen numerosas prolongaciones celulares que le dan un aspecto estrellado (astro- cito, célula en forma de estrella). De menor tamaño que las neuronas, su número sin embargo es muy superior al de éstas; algunas estimaciones colocan a las células astrocitarias en una proporción de 3 a 1 con respecto a las neuronas, un número realmente 'astronómico' si consideramos que el número de neuronas en el cerebro humano, por ejemplo, se estima en torno a las 10^{11} , neurona arriba, neurona abajo.

Aunque aún estamos a las puertas de comprender la verdadera dimensión de estas células en la función nerviosa, y una vez relegado su papel como elemento de soporte en el sistema nervioso central a algo meramente anecdótico, hoy día se considera que los astrocitos constituyen un grupo heterogéneo de células, con numerosas funciones de gran importancia en el sistema nervioso central, entre las que destacan su papel como elemento guía y de soporte de la migración neuronal durante