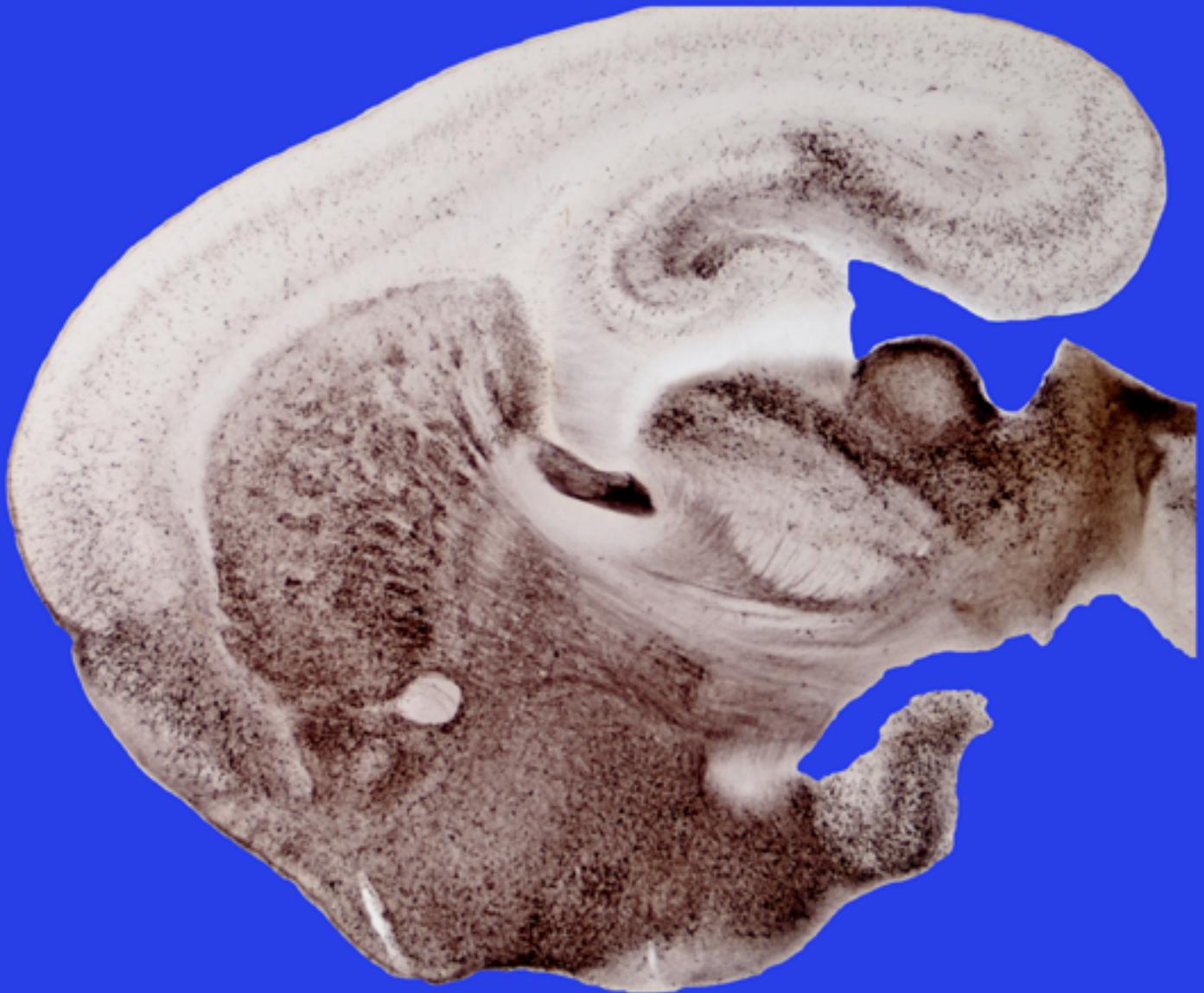


ENCUENTROS EN LA BIOLOGIA



Editor:

Salvador Guirado

Comité editorial:

Ramón Muñoz-Chápuli,
Antonio de Vicente,
José Carlos Dávila,
Francisco Cánovas,
Francisca Sánchez

Editado con la financiación del
Vicerrectorado de Investigación y
Desarrollo Tecnológico de la
Universidad de Málaga.

El Centro de Profesorado de Málaga
colabora en la distribución de esta
publicación.

Diseño de la portada:

Salvador Guirado

Correspondencia a:

Encuentros en la Biología,
Salvador Guirado (Editor),
Depto. Biología Celular,
Facultad de Ciencias,
Campus de Teatinos,
29071 Málaga
Tfno.: 952 131961
email: guirado@uma.es

Dirección Internet:

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

D.L.:MA-1.133/94

3 Una comunidad bien avenida: Aquí sí hay quien viva

*Juan Carlos Codina Escobar es Profesor de Educación
Secundaria en el I.E.S. Los Montes de Colmenar (Málaga)*

4 Evolución histórica de la Biología (VI): los primeros pasos de la Biología Molecular (los años '40)

*Manuel Gonzalo Claros es Profesor Titular de Biología
Molecular en la UMA.*

6 Astrocitos y sinaptogénesis

*José Carlos Dávila es Profesor Titular de Biología Celular
en la UMA.*

UNA COMUNIDAD BIEN AVENIDA: ¡AQUÍ SÍ HAY QUIEN VIVA!

Juan Carlos Codina Escobar

Los que vivimos en comunidad sabemos lo difícil que resulta la convivencia. Cuando no te molestan los ruidos del inquilino del segundo izquierda, lo hacen las obras o la música del vecino del quinto. Encontrar una comunidad bien avenida resulta, a veces, casi una utopía. Sin embargo, podríamos tomar ejemplo de los microorganismos que forman una comunidad especial, aquellos que habitan un “edificio” tan complejo como el cuerpo humano. Los hay privilegiados, que disponen de buenas vistas exteriores, mientras que otros no reciben ni un solo rayo de luz solar. Pero la armonía más apacible reina entre ellos, al menos en un individuo sano.

Desde la piel o las membranas mucosas hasta los canales digestivo, respiratorio o urogenital se encuentran poblados por multitud de microorganismos. Muchos son comensales, que se benefician de nosotros, pero sin contrapartida a cambio, si bien tampoco nos perjudican. Otros son mutualistas e interactúan de forma beneficiosa con el hospedador. De cualquier forma, todos ellos contribuyen a la protección del cuerpo humano frente a los temibles y peligrosos “okupas”, los microorganismos patógenos. A su vez, las poblaciones de las comunidades microbianas se relacionan de varios modos y tales interacciones pueden ser asimismo perjudiciales o beneficiosas. En muchos casos, las poblaciones interactúan y cooperan en sus funciones nutricionales con los productos de desecho derivados de las actividades metabólicas de algunas células sirviendo como nutrientes para otras. En microbiología son numerosos los ejemplos de sintrofia, una situación en la que dos organismos diferentes pueden degradar juntos algunas sustancias que por separado no realizarían nunca. En vez de competir por el mismo nutriente, algunos microorganismos colaboran para llevar a cabo una transformación determinada que ninguno de esos organismos podría realizar por sí mismo. En la mayoría de los casos, en la reacción sintrófica interviene el hidrógeno gaseoso, que es producido por un miembro de la relación sintrófica y consumido por el otro [Madigan et al, Biología de los microorganismos. 10ª ed. Pearson Prentice Hall].

Bien es cierto que el cuerpo humano, como buen casero, ofrece a sus residentes una serie de ventajas como son nutrientes orgánicos como fuente de alimento y unos valores de pH, temperatura y presión osmótica relativamente

constantes. También lo es que no todas sus “dependencias” presentan las mismas características. Así, la mayor parte de la piel es excesivamente seca, un factor que no favorece el crecimiento microbiano. Los microorganismos que habitan la superficie corporal sobreviven tan sólo en las áreas húmedas de la piel, donde se adhieren y colonizan las superficies de las células muertas que constituyen la capa más externa de la epidermis. La mayoría de las bacterias de la piel, pertenecientes a los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Corynebacterium*, están asociadas con las glándulas sudoríparas o los folículos pilosos. Cada uno de estos últimos está a su vez relacionado con una glándula sebácea que segrega un fluido lubricante rico en nutrientes microbianos como aminoácidos, sales, ácido láctico, urea y lípidos. En ocasiones, la ausencia de limpieza, ocasiona un olor desagradable debido a la acción de las bacterias sobre las secreciones de las glándulas sudoríparas.

Los residentes del sistema respiratorio suelen acceder a él unidos a diminutas partículas de polvo. La nasofaringe de un bebé recién nacido es estéril, pero muy pronto es colonizada por varias especies microbianas que acceden desde las mucosas respiratorias de todos aquellos que entran en contacto con él. Algunas bacterias residentes del sistema respiratorio son patógenos oportunistas como *Staphylococcus aureus* (neumonía, endocarditis, pielonefritis, meningitis), *Streptococcus pyogenes* (fiebre reumática, faringitis) y *Corynebacterium diphtheriae* (difteria). No obstante, sólo resultan peligrosos para aquellas personas con un sistema inmunitario deprimido.

Tan estéril como la nasofaringe se presenta la boca en el momento de nacer la persona; pero en el transcurso de escasas horas ya se encuentra colonizada por una población bacteriana que incluye especies de *Actinomyces*, *Bacillus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Al principio sólo hay organismos aerobios o anaerobios facultativos. Cuando aparecen los dientes, lo hacen también los anaerobios estrictos, ya que se produce un ambiente anaeróbico en el tejido que circunda las piezas dentarias. Los microorganismos que se encuentran en el esófago normalmente se encuentran de paso, introducidos con los alimentos y la saliva. La elevada acidez del estómago (pH cercano a 2) no lo hace especialmente atractivo como residencia para las bacterias. Sí, en cambio, lo es el intestino delgado, cuyo pH mayor posibilita

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.

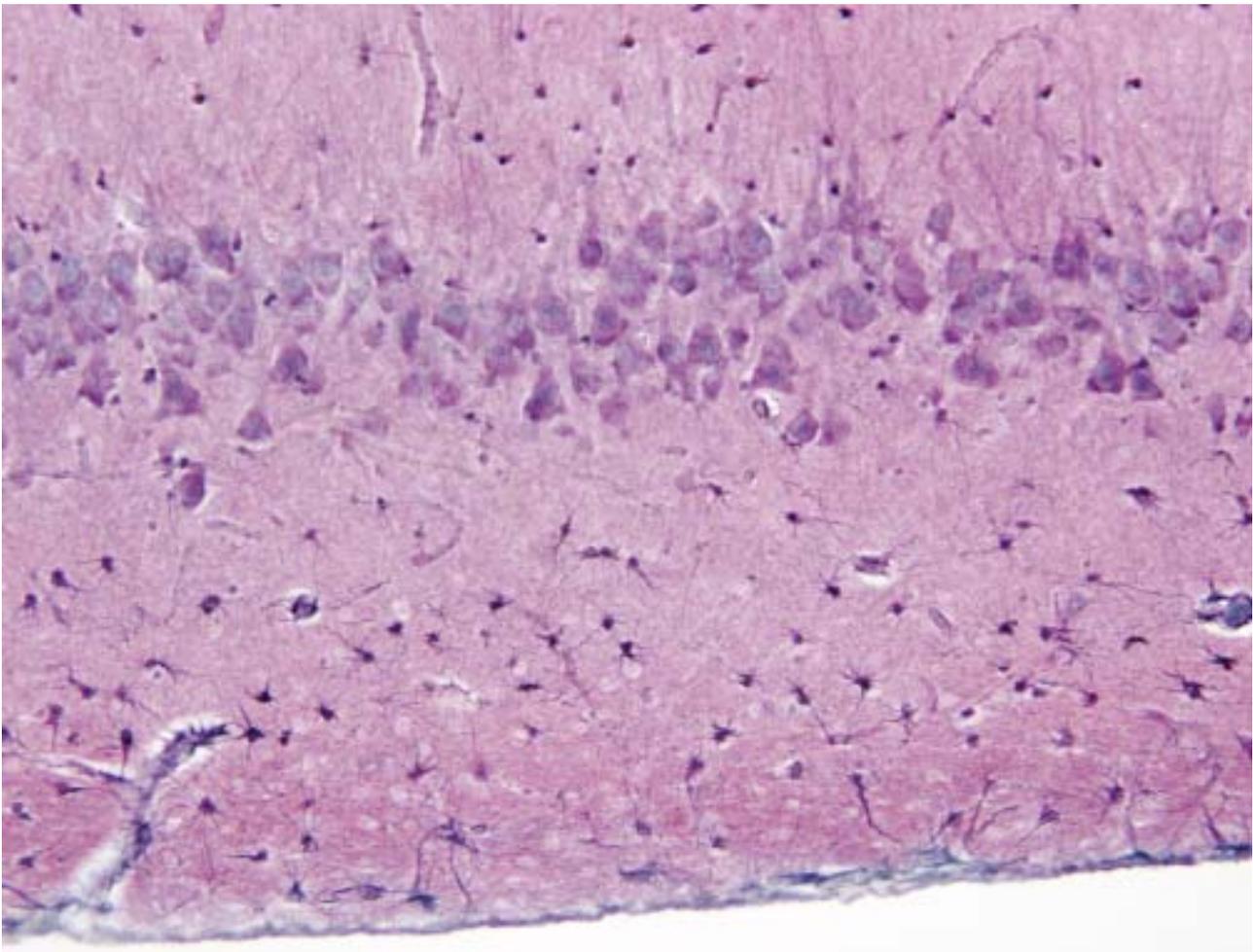
Los astrocitos fueron descritos en el siglo XIX y denominados así por su apariencia morfológica, ya que estas células poseen numerosas prolongaciones celulares que le dan un aspecto estrellado (astro- cito, célula en forma de estrella). De menor tamaño que las neuronas, su número sin embargo es muy superior 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

el desarrollo, el mantenimiento del microambiente neuronal o la modulación de las reacciones inmunes, actuando como célula presentadora de antígeno. Pero aún hay más y es su posible papel en la sinapsis, algo 'genuinamente' neuronal. Se sabe desde hace tiempo que las prolongaciones de los astrocitos envuelven las regiones sinápticas, aunque la función precisa de esta estrecha relación no estaba clara. Trabajos recientes han sugerido que estos astrocitos asociados a las sinapsis podrían considerarse como elementos moduladores integrales de las mismas, cuyo papel no solamente se limitaría a la eliminación de neurotransmisores e iones de la hendidura sináptica sino que también intervendrían en la formación, maduración y estabilización de las conexiones sinápticas entre neuronas.

Trabajos previos habían demostrado que los astrocitos eran capaces de inducir un incremento de la sinaptogénesis en diferentes ensayos experimentales, aunque estos estudios no excluían la posibilidad de que este aumento del número de sinapsis fuera un efecto indirecto por el aumento de la tasa de supervivencia neuronal o el crecimiento axónico y dendrítico. Una serie de

estudios recientes, realizados por Ullian, Barres y colaboradores (revisado en Slezak y Pfrieger, TINS, 2003) han mostrado, sin embargo, una acción directa de los astrocitos en la formación de las sinapsis, demostrando no solo que estas células incrementan notablemente el número de sinapsis, sino que además son requeridos para su mantenimiento. Estos investigadores desarrollaron un cultivo purificado de células ganglionares de retina, libre de células gliales, que podía mantenerse durante dos o tres semanas. En ausencia de células gliales, las neuronas ganglionares en cultivo eran capaces de formar sinapsis, por lo que la formación de sinapsis *per se* parecía ser una propiedad intrínseca de esas neuronas, que no requería de señales externas. Sin embargo, añadiendo células gliales a los cultivos se demostró que los astrocitos incrementaban hasta 7 veces el número de sinapsis entre las células y aumentaban la eficacia sináptica alterando las propiedades tanto del elemento presináptico como del postsináptico. Este mismo efecto sinaptogénico podía conseguirse añadiendo al cultivo de células ganglionares factores solubles liberados por los astrocitos, sin añadir las propias células gliales.



Sorprendentemente, uno de estos factores gliales fue identificado posteriormente como colesterol, lo que sugiere que esta molécula sinaptogénica puede ser segregada por los astrocitos. Queda por clarificar cómo el colesterol promueve la sinaptogénesis y si estas funciones se realizan *in vivo*. Así, por ejemplo, el colesterol podría actuar como una señal sinaptogénica una vez convertido a un esteroide o actuar como material para sintetizar componentes sinápticos o incluso permitir la formación de microdominios ricos en colesterol en las membranas sinápticas. En este sentido, hay evidencias de que ciertos componentes tanto presinápticos como postsinápticos están localizados en tales microdominios. En cualquier caso, es probable que el colesterol no sea el único factor glial que intervenga en el desarrollo sináptico, ya que los astrocitos sintetizan numerosos compuestos

que podrían afectar igualmente la formación de sinapsis.

El incremento en el número y eficacia de las sinapsis producido por los astrocitos parece deberse a una reorganización de las proteínas pre- y postsinápticas preexistentes para producir nuevas sinapsis. Además, las neuronas necesitan la continua presencia de los astrocitos para el mantenimiento de las sinapsis, ya que la eliminación de estas células disminuye drásticamente el número de sinapsis.

Determinar si los astrocitos realizan funciones similares *in vivo* e identificar los mecanismos moleculares subyacentes a estos cambios, son aspectos que ya están siendo abordados, pero en cualquier caso parece claro que en el complejo escenario de las relaciones sinápticas entre neuronas, los astrocitos tienen mucho que decir.