

# Un siglo de descubrimientos (1915-2015)

Mariano Gacto Fernández

Departamento de Genética y Microbiología (Microbiología), Universidad de Murcia.

maga@um.es

## INTRODUCCIÓN

Pocos años antes de que se inaugurase la Universidad de Murcia en 1915, se había creado en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid la primera cátedra de Microbiología que existió en la universidad española. En el preámbulo del correspondiente Real Decreto se decía como justificación que la Microbiología de entonces comprendía "estudios modernísimos". Debieron transcurrir muchos años antes de que los estudios de Microbiología se instauraran de forma oficial y generalizada en España y, en concreto, la primera cátedra de Microbiología en la Universidad de Murcia –ocupada por el autor de estas líneas– se dotó en 1981, es decir, 66 años después de la creación de nuestra Universidad, aunque previamente existió plaza de profesor agregado en la facultad de Medicina. Gran parte del conocimiento actual sobre los microorganismos se incubó en los cien años que hoy nos separan del origen de la universidad murciana. Repasamos algunos hechos relevantes a este respecto, que reflejan el despertar y la evolución de algunas áreas de la Microbiología durante dicho período. Muchos de los protagonistas de las investigaciones puntuales que, por motivos de espacio, resumimos brevemente recibieron en su momento el premio Nobel por trabajos con microorganismos y, en el caso de los avances más recientes, lo pueden recibir en el futuro.

Ahora sabemos que la mayor parte de los seres vivos que existen sobre la Tierra son microorganismos, es decir, organismos que no son visibles a simple vista. A su abundancia cuantitativa se une el hecho de que interactúan con el resto de seres vivos e incluso con el mundo inanimado y, por ello, han tenido y tienen un gran impacto en la vida humana y en la historia del planeta. Algunas de sus actividades son beneficiosas como, por ejemplo, su empleo en la industria de alimentos, la producción de sustancias útiles (vacunas y hormonas), la generación de biocombustibles o la remediación de áreas polucionadas. Otras, en cambio, son perjudiciales, ya que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades o presentar aplicaciones potenciales en técnicas de bioterrorismo. Aunque hace cien años ya se había enunciado la teoría microbiana de las enfermedades infecciosas, muchas ideas fundamentales en Microbiología no estaban sin embargo tan claras.

## EL DESPERTAR DE LA QUIMIOTERAPIA

Cuando se creó la Universidad de Murcia ya habían transcurrido 20 años desde el fallecimiento de Pasteur y pasado 5 años desde la muerte de Koch. Ambas figuras pioneras de la Microbiología establecieron las bases del desarrollo de varias áreas de esta ciencia cuyos descubrimientos, junto con otras áreas, la colocaban por aquella época en la vanguardia del conocimiento humano. A modo de referencia, recordemos que, a principios del siglo XX, y en paralelo a los primeros pasos de de nuestra universidad, se formulaban también los principios de la relatividad y de la física cuántica.



**Figura 1.** Alexander Fleming, descubridor de la acción de *Penicillium chrysogenum* sobre *Staphylococcus aureus*.

(Fuente: <http://melbamunozrojas.blogspot.com.es/2011/07/alexander-fleming-su-ciencia-y-sus.html>)

La década siguiente a la creación de la Universidad de Murcia registra importantes hitos en el desarrollo de la Microbiología, pues Fleming descubre en 1929 el primer antibiótico, la penicilina, en el St Mary's Hospital de Londres. Aunque Fleming aisló e identificó el hongo productor de este antibiótico hubo que esperar hasta las urgentes necesidades creadas por el inicio de la Segunda Guerra Mundial para que la importancia de sus observaciones adquiriera relieve. Fleming, junto con Florey y Chain, recibiría el Premio Nobel en 1945. La distinción concedida a Fleming por sus agudas dotes de intuición probaba entonces la veracidad de una sentencia de Pasteur sobre el hecho de que en ciencia "la suerte favorece a las mentes preparadas". Curiosamente, la

Sociedad Española de Microbiología tiene establecido un premio anual que lleva el nombre de Fleming y que se concede a realizaciones de investigación publicadas en revistas científicas internacionales de alto índice de impacto; en 2008 el premio Fleming fue concedido a nuestro grupo de trabajo en la Universidad Murcia por estudios publicados sobre la transducción de señales en células microbianas.

Por otro lado, Domagk (Nobel 1939) anunció por los años 30 el descubrimiento de un nuevo compuesto, en este caso no natural, en la continuada lucha contra las enfermedades infecciosas. En concreto, este investigador estudió la acción de las sulfamidas, compuestos que, como la penicilina, presentaban el “principio de acción selectiva” intuido años antes por Ehrlich. Durante algún tiempo las sulfamidas constituyeron un instrumento quimioterápico adecuado hasta la introducción generalizada de los antibióticos en la práctica clínica. La nueva era de los antibióticos, iniciada con la penicilina, se estableció con el desarrollo de programas sistemáticos encaminados a buscar nuevos antibióticos. En este sentido, Waksman (Nobel 1952) jugó un papel decisivo al descubrir la estreptomycinina, un hallazgo que fue precursor de otros muchos antibióticos. Sin embargo, la búsqueda de nuevos antibióticos, como expresión del esfuerzo humano para controlar las actividades perjudiciales de los microorganismos, aún no ha terminado. A Waksman se debe la definición del concepto de antibióticos como sustancias con acción selectiva antimicrobiana y de origen exclusivamente microbiano, para distinguirlos de otros agentes quimioterápicos no naturales.

La inmunología, que se había iniciado con los estudios de Jenner a finales del siglo XVIII, experimentó un notable progreso en paralelo con el desarrollo de vacunas frente a la mayoría de las enfermedades infecciosas conocidas. Ya en pleno siglo XX, durante los años 50, Edelman y Porter (Nobel 1959) descubrieron la estructura de las inmunoglobulinas y Burnet (Nobel 1960) emitió la teoría de la selección clonal para explicar la síntesis de anticuerpos. Hay que recordar que, por entonces, la Inmunología era una rama de la Microbiología, de la que no se independizaría hasta años después para constituir una nueva ciencia independiente. En época aún más cercana, Tonegawa y Black (Nobel 1987) establecieron las bases y el fundamento genético de la formación de una amplia variedad de anticuerpos. No haría falta resaltar que el control de los microorganismos infecciosos, por quimioterapia y vacunación como medio para combatir muchas enfermedades, constituye una de las ideas más trascendentales de la historia científica y la contribución singular más importante al aumento de la vida media del hombre.

A la vista del aumento de la resistencia a los antibióticos, se han introducido recientemente nuevos conceptos en la

lucha contra los microorganismos patógenos. Por ejemplo, el desarrollo de la teoría unitaria de la acción de los antibióticos [1] o el descubrimiento del “quorum sensing” que representan, de hecho, novedosas aportaciones a la lucha del hombre contra los microorganismos patógenos. Esta última visión surge del descubrimiento de que las bacterias son capaces de comunicarse mediante un lenguaje químico, lo que ha cambiado nuestra percepción clásica de que solamente se alimentan y crecen durante el ciclo celular. La existencia de comunicación intercelular (quorum sensing) revela que las bacterias muestran actividades coordinadas que pueden ser alteradas y que dicha comunicación está relacionada con la expresión de factores de virulencia. Se ha demostrado, en otras palabras, que las bacterias manifiestan la capacidad de hacer daño como parte de un comportamiento social que depende de la densidad de las poblaciones microbianas, y que esta característica se detecta mediante señales químicas que ponen en marcha mecanismos de transducción reguladores de la expresión génica. En consecuencia, la modificación de los sistemas de comunicación que controlan el comportamiento virulento representa una prometedora alternativa frente a la quimioterapia tradicional [2].

## EL DESARROLLO DE LA VIROLOGÍA

En paralelo con lo anterior, otras áreas de la Microbiología experimentaron un notable desarrollo a principios del siglo XX. La existencia de virus animales y vegetales, y su asociación con algunas enfermedades importantes, era ya conocida desde finales del siglo XIX, pero quedaba mucho por conocer. Coincidiendo con los primeros años de singladura de la Universidad de Murcia, la existencia de virus bacterianos (bacteriófagos) fue descubierta de forma independiente por Twort y d’Herelle entre 1915 y 1917. La importancia de esos trabajos demostró la ubicuidad de los virus al comprobarse que incluso las bacterias son susceptibles a la infección por virus especializados. El crecimiento de la virología iniciaba entonces su espectacular crecimiento.

Numerosos e infructuosos intentos para crecer virus en medios de cultivo microbiológicos convencionales, que son inanimados, condujeron a la evidencia de que la propiedad más distintiva de los virus es la dependencia de células vivas para su replicación, lo que a su vez determinó que el número de virus estudiados por entonces en los laboratorios se limitara a los patógenos de animales experimentales. Esta restricción sería parcialmente superada en 1931 con el trabajo de Goodpasture, Woodruff y Buddingh al cultivar virus en embriones de pollo, lo que liberó a los investigadores de las dificultades inherentes al uso de animales de laboratorio. Posteriormente, en 1949, Enders, Weller y Robbins (Nobel 1954) crecieron virus en células humanas y en

tejidos mantenidos en cultivo artificial. Este éxito representó una introducción a las modernas técnicas de cultivos celulares. Su posterior refinamiento revolucionó el estudio de los virus y abrió nuevas áreas de investigación cuya actividad se alarga hasta nuestros días. El desarrollo simultáneo de la microscopía electrónica y el conocimiento de la estructura física de los virus se acompañó de un progresivo interés por determinar su composición química. Stanley (Nobel 1946) cristalizó el virus del mosaico de tabaco y analizó su composición química, que resultó ser relativamente simple: proteína y ácido nucleico. En este contexto, pocas personas conocen que Stanley murió el 15 de Junio de 1971 en Salamanca, España, cuando el autor de estas líneas se encontraba haciendo su tesis doctoral en el departamento de Microbiología de la universidad salmantina. Su muerte repentina con ocasión de un ciclo de conferencias que impartía en Salamanca fue, además de inesperada, impactante, pues ocurrió cuando el premio Nobel se dirigía a nuestro laboratorio para firmarnos un autógrafo personal sobre un libro de texto de Microbiología que recogía sus importantes aportaciones junto a su propia fotografía.



**Figura 2.** Wendell M. Stanley purificó y cristalizó el virus del mosaico del tabaco determinando por primera vez la composición química de un virus. (Fuente: <http://www.nndb.com/people/481/000100181/>)

En 1952, la notable relación existente entre estructura y función en las partículas virales sería establecida por Hershey y Chase, revelando que el ácido nucleico es el material genético, lo que, en consecuencia, permitió integrar principios biológicos fundamentales. El descubrimiento de que el ácido nucleico contiene la información necesaria para la generación de nuevas partículas virales tuvo una profunda influencia en los ámbitos de la biología, más allá de los confines de la Microbiología. Tal hallazgo disparó investigaciones sobre la estructura de los ácidos nucleicos y polarizó más tarde la atención sobre los mecanismos por los que estas macromoléculas dirigen y controlan la síntesis de proteínas, y el modo en que ejercen sus funciones genéticas. Una clave en esta línea de actuación, fue la revelación en 1953 de la estructura del ADN por Watson, Crick, Franklin y Wilkins (Nobel 1962) que abrió las puertas de la Biología Molecular.

Poco antes, la fundación Nobel concedió en 1951 su prestigioso galardón a otro microbiólogo, Theiler, por sus

estudios sobre el virus de la fiebre amarilla y su control mediante actuaciones contra el mosquito que actúa como vector de transmisión. Por otra parte, los descubrimientos de Rous (Nobel 1966) sobre la relación entre virus y algunos tumores malignos, y más tarde, los hallazgos de Bishop y Varmus (Nobel 1989) sobre el origen celular de los oncogenes retrovirales, fueron también importantes en investigaciones básicas y aplicadas. Entre medias, en la década de los años 60, se descubrieron y caracterizaron por Diener unos nuevos agentes productores de enfermedades en plantas y con singulares propiedades de replicación, los viroides, que son meras moléculas de ARN sin polaridad de mensajero. Igualmente hay que destacar en este mismo siglo otras aportaciones científicas relativamente recientes al área de la Virología. Por ejemplo, Hausen (Nobel 2007) descubrió la relación existente entre el virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer cervical, mientras Montaigner (Nobel 2008) caracterizó el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), considerado como el agente etiológico de la “peste del siglo XX” cuyos efectos duran en nuestros días. La polémica entre Montaigner y Gallo por la autoría del descubrimiento de este virus, finalmente resuelta a favor del microbiólogo francés, ocupó durante algún tiempo muchas páginas apasionantes de las revistas científicas internacionales más importantes como Science o Nature.

En resumen, en un corto período de tiempo, el nebuloso concepto inicial del “fluido vital contagioso”, que Beijerinck había acuñado hace ahora más de un siglo sobre los virus, fue reemplazado por un considerable cuerpo de evidencia sobre una nueva clase de entidades biológicas. Aunque variables en tamaño, morfología, constitución y comportamiento, los virus poseen un número de caracteres comunes no exhibidos en el mundo bacteriano. Se replican solamente en células vivas y no crecen en medios artificiales, pasan a través de filtros bacteriológicos y, con pocas excepciones, son invisibles al microscopio ordinario. Además, contienen un solo tipo de ácido nucleico y son insensibles a los antibióticos contra bacterias. Constituyen un nivel de organización situada en el umbral de la vida donde la química, la genética y la biología se confunden. A causa de que son las entidades biológicas más simples conocidas, su manipulación ha sido un importante instrumento en la elucidación de procesos moleculares que caracterizan a todos los seres vivos y en la integración de principios biológicos fundamentales. Irónicamente, pese a que su estudio ha contribuido a establecer muchos principios generales sobre la unidad molecular de la materia viva, el carácter vivo de los virus puede ponerse en duda. Su propia definición parece escapar a los conceptos clásicos de la biología y ser más bien objeto de las filosóficas cavilaciones que rodean a la definición de la vida misma.

## FISIOLOGÍA MICROBIANA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El estudio de la capacidad patogénica de los microorganismos y los mecanismos de defensa frente a sus actividades indeseables constituyó el núcleo sobre el que la Microbiología emergió como ciencia a finales del siglo XIX. Como se ha indicado, tales cuestiones ocupaban aún un lugar pre-eminentemente en su desarrollo histórico cuando se fundó la Universidad de Murcia. Así, por ejemplo, con la universidad murciana casi en pañales, Bordet (Nobel 1919) descubrió el agente etiológico de la tosferina (*Bordetella pertussis*) y Nicolle recibió esa misma distinción en 1928 por sus trabajos sobre el tifus. Este investigador es el autor de una profética sentencia sobre la aparición de nuevas enfermedades: “Así pues, habrá nuevas enfermedades. Es un hecho inevitable... Aparecerán como apareció Atenea, saliendo armada desde la cabeza de Zeus... Hay que resignarse a la ignorancia en los primeros casos evidentes. Se ignorarán, se confundirán con enfermedades existentes con anterioridad y sólo tras un largo periodo de ir a ciegas separaremos el nuevo tipo patológico del tablero de las enfermedades ya clasificadas” [3]. El trascurso de los años revelaría la escondida verdad de estas palabras.

Es comprensible el énfasis inicial de los microbiólogos en abordar el estudio de las enfermedades infecciosas teniendo en cuenta el impacto que los nuevos descubrimientos suponían a corto plazo para el bienestar humano. Pero otros aspectos de la potencialidad fisiológica de los microorganismos no pasaron desapercibidos. Tras el impulso inicial de Pasteur, el estudio de los mecanismos de fermentación fue estimulado por el valor comercial de los productos terminales, lo que originó nuevos tipos de industria para la producción de sustancias por manipulación microbiana. No es de extrañar que incluso en el nacimiento mismo de la Bioquímica, que se sitúa en los famosos experimentos de Buchner sobre la fermentación alcohólica, se encuentra un elemento típicamente microbiano: las levaduras.

Algunos años antes, el papel de los microorganismos como soporte de la biosfera había sido resaltado incluso por el propio Ramón y Cajal en su discurso de ingreso de 1896 en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales con estas proféticas palabras: “Juzgamos pequeño lo que vemos de lejos o no sabemos ver... no obstante, si desaparecieran estas humildes criaturas bien pronto el planeta se tornaría inhabitable” [4]. El estudio de las actividades de los microorganismos del suelo, por ejemplo, proporcionó respuestas a reacciones químicas que habían sido de difícil interpretación, como el proceso de nitrificación, el descubrimiento de la fijación de nitrógeno o la vida quimiolitotrofa. Estas actividades microbianas son únicas dentro de la biología y su conocimiento permitió aclarar los

mecanismos de las transformaciones cíclicas de los elementos en la naturaleza y la base microbiana de la fertilidad natural de los suelos.

La década de los años 30 del siglo XX fue muy fructífera en el desarrollo de la fisiología microbiana. En ese período, por ejemplo, van Niel describió en 1931 que la fotosíntesis bacteriana emplea  $H_2S$  como donador de electrones a diferencia de la fotosíntesis vegetal que utiliza el agua. Por esos años también, la destacada actividad del holandés Kluver permitió establecer la idea integradora de que existe una cierta unidad a nivel bioquímico en el metabolismo básico de todos los organismos. Olvidando el salto dimensional de lo invisible a lo visible, y basándose en los microbios, Kluver estableció el concepto unitario de las reacciones químicas que caracterizan a todos los seres vivos. Con esta visión, se sucedieron descubrimientos importantes utilizando sistemas microbianos. Entre ellos, por ejemplo, la caracterización de la vida anaerobia en cultivo o el desarrollo a nivel industrial de la producción de vitaminas por microorganismos. Por entonces, el término “bacteriología” para designar a los departamentos y laboratorios universitarios implicados en estos estudios y otros relacionados empezó a considerarse demasiado restrictivo al incluir también el estudio de otros microorganismos, como los hongos microscópicos. En definitiva, poco a poco, la confluencia de la Microbiología, la Genética y la Bioquímica a mediados del siglo pasado puso fin al largo aislamiento de la Microbiología de las principales corrientes del pensamiento biológico durante el siglo anterior y estableció los fundamentos para una revolución biológica importante con la llegada de nuevas ramas de conocimiento.

En los años 60's del siglo XX, Jacob, Monod y Lwoff (Nobel 1965) establecieron el concepto de operón y analizaron la existencia de proteínas represoras en microorganismos estableciendo así las bases para el estudio de la regulación de la expresión génica. Por otra parte, Yalow (Nobel 1960) desarrolló en estos años las técnicas de radioinmunoensayo, y Brenner y Jacob demostraron en 1961 la implicación del ARN mensajero y de los ribosomas en la síntesis de proteínas. Estos hallazgos establecieron uno de los postulados fundamentales de la Biología Molecular: ADN-ARNm-proteínas. Por estas mismas fechas, Nirenberg y Khorana (Nobel 1968) descifraron el código genético, y unos años más tarde Temin, Baltimore y Dulbecco (Nobel 1975) descubrieron los retrovirus y la transcriptasa inversa. Esto no solo aclaró el sistema de replicación viral sino también ayudó a entender más tarde aspectos desconocidos de la fisiología celular mediante el uso de la retrotranscriptasa en técnicas de biología molecular. En conjunto, esta década tiene un broche de oro con el descubrimiento por Brock de microorganismos hipertermófilos en manantiales de agua caliente, uno de los cuales, *Thermus aquaticus*, representaría más tarde la fuente

originaria de la Taq ADN polimerasa utilizada en reacciones en cadena de la polimerasa, PCR. En las siguientes décadas se puso de manifiesto que el ADN de un organismo cualquiera, incluyendo plantas y animales, podía ser trasplantado a una bacteria y recoger las proteínas codificadas por tal ADN en cultivos microbianos, lo que condujo a la Biotecnología y, más tarde, al desarrollo de la genómica, la proteómica y la metabolómica.



**Figura 3.** Carl Woese estableció la clasificación molecular de los seres vivos y reveló la existencia de tres ramas o dominios filogenéticos existentes en la actualidad.

(Fuente: <http://www.scoop.co.nz/stories/HL1407/S00105/university-of-illinois-channels-carl-woese-for-all.htm>)

Coincidiendo con las aplicaciones de la tecnología del DNA recombinante, ocurrió un notable descubrimiento biológico con gran resonancia evolutiva. En 1977, Woese puso de relieve que un grupo de microorganismos procariotas denominados arqueas son tan diferentes de las bacterias como lo son de los organismos eucariotas (vegetales y animales). Este descubrimiento, que estableció la existencia de tres dominios o reinos biológicos en nuestro planeta – Archaea, Bacteria y Eukarya-, junto con las ideas sobre la evolución de los microorganismos y el origen y la antigüedad de la vida sobre la Tierra, ha causado una profunda huella en el pensamiento biológico actual [5].

### ORÍGENES DE LA GENÉTICA MOLECULAR

Si hace cien años los microorganismos despertaban un alto grado de curiosidad era porque estos seres vivos de organización tan simple presentan analogías con organismos más desarrollados y, a diferencia de éstos, pueden ser utilizados más fácilmente en la investigación científica. En coincidencia con los primeros años de la Universidad de Murcia, otros campos de investigación microbiológica registraron también avances notables. Así, en 1928 Griffith realizó sus trascendentales experimentos sobre la transformación bacteriana en los neumococos (*Streptococcus*

*pneumoniae*), que sirvieron para establecer las bases iniciales de la genética microbiana. Por otra parte, los estudios efectuados por Beadle y Tatum (Nobel 1958) con un hongo microscópico (*Neurospora*) demostraron la existencia de mutantes bioquímicos de origen genético que experimentaban una separación mendeliana de caracteres en el curso de la formación de ascosporas, lo que favoreció la elucidación de rutas metabólicas e inició el campo de estudio de la genética molecular. Poco después, Luria y Delbrück (Nobel 1969) pusieron de manifiesto la naturaleza no dirigida de las mutaciones mediante la prueba de las fluctuaciones y estos descubrimientos desterraron finalmente las hipótesis adaptativas como base para explicar las variaciones microbianas estables y heredables.



**Figura 4.** En experimentos de transformación bacteriana, Oswald Avery y sus colaboradores caracterizaron el principio transformante que resultó ser ADN. (Fuente: [https://es.wikipedia.org/wiki/Oswald\\_Avery](https://es.wikipedia.org/wiki/Oswald_Avery))

En este contexto, es importante aclarar que los contenidos de la Genética Molecular no se superponen con los de Biología Molecular, que versa esencialmente sobre la bioquímica subyacente a los procesos del dogma bioquímico central (replicación, transcripción y traducción), que inicialmente fue demostrado en sistemas microbianos. El descubrimiento de los fenómenos de recombinación genética en bacterias, caracterizados por la naturaleza unidireccional del proceso debido a la ausencia de gametos, se inició con los estudios de Avery, MacLeod y McCarty en 1944, que revelaron que la transformación de neumococos descrita años antes por Griffith era debida al paso de material genético de unas cepas a otras. Poco después, Lederberg y Tatum (Nobel 1958) describieron la recombinación genética por conjugación y, años más tarde, Zinder y Lederberg evidenciaron la existencia de un tercer mecanismo de recombinación, la transducción, basado en la participación de fagos como vectores de la información genética a recombinar. Entre medias, los estudios sobre la naturaleza del cromosoma bacteriano y el descubrimiento de los episomas por Jacob y Wollman en 1958, abrieron la puerta a la ingeniería genética como nueva disciplina de amplio alcance. En conjunto, la

relevancia de estos estudios permitió establecer los mecanismos básicos de la herencia, elucidando a nivel molecular los procesos que constituyen la base biológica de la estabilidad y el cambio. Las investigaciones originales sobre estos procesos pronto se extendieron a otros grupos de muy diversa significación taxonómica y sus consecuencias emergen en la actualidad bajo la forma de avances técnicos notables, como el caso de las técnicas de secuenciación debidas a Sanger, Nikler y Coulson (Nobel 1977), el descubrimiento y empleo de enzimas de restricción con aplicación en genética molecular por Smith y Nathans (Nobel 1978), o la reacción en cadena de la polimerasa, PCR, ideada por Mullis (Nobel 1985), por citar solo ejemplos representativos. Anteriormente, en 1972, se construyó en el laboratorio de Berg (Nobel 1980) el primer ADN recombinante *in vitro*, que estaba integrado por el genoma de un virus animal, el SV-40, y por el de un virus bacteriano, el bacteriófago lambda. Poco después de la aparición del famoso trabajo de Berg, este profesor de la Universidad de Stanford publicó una carta destacando los peligros potenciales del ADN recombinante, que desde entonces ha sido objeto de controversia. Sus consideraciones, en cualquier caso, han servido para establecer muchas de las regulaciones que se han impuesto en esta área de trabajo desde la denominada conferencia de Asilomar de 1975.

### HITOS MICROBIOLÓGICOS MÁS RECIENTES

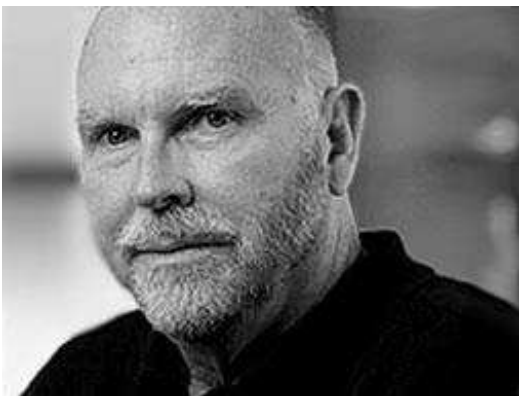
Con frecuencia, varias aportaciones científicas importantes a la Microbiología realizadas en años más próximos a nuestro tiempo han ocupado la atención del gran público y se han recogido en páginas de los periódicos, ocupando también el centro en otros medios de comunicación. Incluso hoy día aún percibimos los ecos de algunos sucesos recientes relacionados con la Microbiología. Uno de los más llamativos fue consecuencia del descubrimiento por Prusiner (Nobel 1997) de los priones. Estos agentes son partículas infecciosas de naturaleza proteica que carecen de ácido nucleico y están relacionadas con enfermedades neurodegenerativas letales que reciben la denominación genérica de encefalopatías espongiiformes, entre las que se encuentra la conocida como “enfermedad de las vacas locas”. La estrategia multiplicativa de los priones es revolucionaria y sin precedentes porque se propagan sin el concurso de ácido nucleico. Al entrar en contacto con moléculas normales homólogas, fuerzan la transformación de la configuración original de éstas a una estructura priónica que, a su vez, amplifica el efecto. Considerando que la capacidad de multiplicación constituye la esencia de la vida, y que, por una parte, todos los agentes infecciosos descubiertos con anterioridad constaban de proteína y ácido nucleico (excepto los viriones que solo poseen ácido nucleico) y que, por otro lado, esta capacidad implicaba siempre la replicación del ácido nucleico, parecía que la diferencia entre ser nucleoproteína o simplemente proteína debería ser

prácticamente la misma que entre algo vivo o muerto. Sin embargo, las proteínas priónicas parecen vivas porque se multiplican por un singular mecanismo de conversión a partir de otras moléculas, haciendo más difícil la definición de la vida en términos moleculares.

A principios del siglo XXI, los estudios de Nurse y otros (Nobel 2001) revelaron aspectos regulatorios que son clave para comprender el ciclo de división celular. En este contexto, resultó sorprendente comprobar que las conclusiones de sus estudios, realizados fundamentalmente utilizando la levadura *Schizosaccharomyces pombe*, tenían validez para células de otras especies superiores, incluyendo al hombre. Otro hito más reciente, y algo más desconocido, es el descubrimiento realizado por Marshall y Warren (Nobel 2005) de que la bacteria *Helicobacter pylori* es la causante tanto de úlceras estomacales como de gastritis, y que los antibióticos resultan efectivos para el tratamiento de estas afecciones. Casi en nuestros días, la aparición de casos de infección por diversos virus, como el del SARS (síndrome respiratorio agudo grave), la gripe aviar o el Ébola, o los episodios de bioterrorismo con esporas de *Bacillus* nos recuerdan que los agentes patógenos pueden continuar siendo una amenaza ocasional para nuestra especie. Esta situación recuerda las palabras de Pasteur cuando decía: “señores, son los microbios los que tendrán la última palabra”. Parece, en efecto, que puede ser así, pues los microorganismos nos precedieron evolutivamente y, con toda seguridad, permanecerán sobre la Tierra cuando el hombre desaparezca como especie.

En los últimos tiempos, la creación de vida artificial representa un desafío con implicaciones fuera de los límites de la ciencia y plantea cuestiones sociales, económicas y hasta teológicas. A este respecto, todos los medios destacaron hace poco tiempo una serie de experimentos que algunos consideraron creación de vida, aunque el asunto real tiene sus limitaciones. Lo que el equipo liderado por el estadounidense Venter consiguió es la introducción del genoma de una bacteria llamada *Mycoplasma mycoides* en células de otra especie bacteriana (*Mycoplasma capricolum*) de la que se había eliminado previamente el genoma [6]. El resultado final es que la bacteria receptora, que pasó a ser una especie diferente (*Mycoplasma laboratorium*), adquirió, como era de esperar, características fisiológicas propias de la bacteria donadora. Quizás, lo más destacable del famoso resultado es que el genoma usado en esta transformación fue sintetizado químicamente, pero no hay que olvidar que el sistema receptor era una célula normal preexistente desprovista de su genoma. Por tanto, no puede hablarse en sentido estricto de vida creada en un laboratorio pues, excepto el genoma transferido, el resto de la maquinaria macromolecular de la célula resultante no era de nueva creación. En otras palabras, se trata de modificación más bien

que de creación. Sin embargo, la transferencia nuclear o clonación en el caso de células superiores puede constituir uno de los pilares fundamentales para el desarrollo de una biología sintética cuyos resultados pueden asombrarnos en el futuro. Los estudios de Venter y sus colaboradores tienen una dimensión incuestionable, pero a diferencia de los términos frecuentemente usados en los medios de comunicación, ningún científico serio puede hablar con propiedad de que sus resultados constituyen una creación de vida. El verdadero origen de la vida comenzó hace al menos 3.500 millones de años de un modo que aun no entendemos por completo, aunque se ha iniciado el camino hacia su mejor comprensión.



**Figura 5.** Craig Venter, creó el primer cromosoma artificial y desarrolló investigaciones pioneras en biología sintética. (Fuente: [http://www.ted.com/speakers/craig\\_venter](http://www.ted.com/speakers/craig_venter))

La reciente evidencia de la existencia de macrobacterias y nanobacterias ha ampliado notablemente la escala del objeto material de la Microbiología y revelado aspectos fascinantes de los microorganismos. Causan sorpresa las estimaciones realizadas sobre las especies microbianas existentes. Estudios metagenómicos indican que el conjunto con mayor diversidad en la biosfera es el microbiano, con un repertorio de genes y capacidades que exhibe una flexibilidad mayor que la presente en plantas o animales, y eso que en términos fisiológicos no conocemos más del 1% de la variedad existente [7]. Se considera que en el planeta existen al menos  $5 \times 10^{31}$  células microbianas, con un peso equivalente a 50.000 billones de Tm [8]. Aunque resulta difícil tener una idea dimensional de lo que los microorganismos representan, téngase en cuenta que ser invisible a simple vista no significa estar ausente sino, al contrario, poder estar muy distribuido. Como ejemplo, un solo gramo de tierra puede contener unos 100 millones de bacterias y un buen suelo agrícola del tamaño de un campo de fútbol alberga normalmente una población microbiana cuyo peso total se aproxima al de una vaca que pastase en ese campo [9]. Otras estimaciones apuntan que los microorganismos constituyen el 90% de la biomasa total de la biosfera si se excluye del cómputo la

celulosa o el 60% si se incluye la presencia de este polímero natural. Para materializar de una forma cuantitativa su impresionante presencia, basta añadir que el estudio del microbioma humano revela que –por extraño que parezca– en términos de número total de células, nuestro propio cuerpo contiene más células microbianas que células humanas. [10]

## REFERENCIAS

- [1] Gacto, M., Madrid, M., Franco, A., Soto, T., Cansado, J., y Vicente-Soler, J. (2014). The cornerstone of nucleic acid-affecting antibiotics in bacteria. En: *Antimicrobial Compounds* (T.G. Villa, ed.). pp. 149-177. Springer-Verlag Berlin.
- [2] Vicente-Soler, J., Madrid, M., Franco, A., Soto, T., Cansado, J., y Gacto, M. (2015). *Quorum sensing* as target for antimicrobial chemotherapy. En: *New weapons to control bacterial growth*. (en prensa). Springer-Verlag Berlin.
- [3] [https://es.wikipedia.org/wiki/Charles\\_Nicolle](https://es.wikipedia.org/wiki/Charles_Nicolle)
- [4] Ramon y Cajal, S. (1896). Discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid.
- [5] Woese, C. R., y Fox, G. E. (1977). Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 54: 5088-5090.
- [6] Gibson, D.G., Glass, J.I., Lartigue, C., Noskov, V.N., Chuang, R.Y., Algire, M.A., Benders, G.A., Montague, M.G., Ma, L., Moodie, M.M., Merryman, C., Vashee, S., Krishnakumar, R., Assad-Garcia, N., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E.A., Young, L., Qi, Z.Q., Segall-Shapiro, T.H., Calvey, C.H., Parmar, P.P., Hutchison, C.A. 3rd, Smith, H.O., y Venter, J.C. (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*, 329: 52-56.
- [7] Lilly Foundation, 12<sup>th</sup> Scientific Symposium (2007). *Environmental changes, microbial systems and infection*. Madrid.
- [8] American Academy of Microbiology (2004). *Microbiology of the 21st century*. ASM Washington.
- [9] American Academy of Microbiology (1997). *The microbial world, foundation of the biosphere*. ASM Washington.
- [10] NIH Human Microbiome Project. <http://nihroadmap.nih.gov/hmp/index.asp>