

MARIANO J. GACTO FERNÁNDEZ

**DEL ORIGEN DE LA VIDA
A LAS VACAS LOCAS**

LECCION INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 1996-1997

UNIVERSIDAD DE MURCIA

1996

MARIANO J. GACTO FERNÁNDEZ
Departamento de Genética y Microbiología

**DEL ORIGEN DE LA VIDA
A LAS VACAS LOCAS**

LECCION INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 1996-1997

UNIVERSIDAD DE MURCIA

1996

Edita: Universidad de Murcia
Imprime: Servicio de Publicaciones
Depósito Legal: MU - 1127 - 1996

"Lo que es más importante es invisible..."
(A. de Saint-Exupery).

Excmo. Sr. Presidente de la Región de Murcia,
Excmo. y Magfco. Sr. Rector,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Estimados Profesores y Alumnos,
Señoras y Señores:

Una vez más la Universidad de Murcia organiza este acto para dar comienzo a las actividades académicas de un nuevo curso. Para algunos, sin embargo, ésta es una celebración ambigua porque hoy no inician nada, sino que continúan algo que nunca han interrumpido desde los inicios de su dedicación al quehacer universitario. Me encuentro entre quienes no logran comprender muy bien porqué la Universidad, símbolo de progreso y vanguardismo cultural, abandona en unos casos usos y costumbres que juzga anacrónicos, y en otros se arroja con celebraciones, pompas y boatos, que entonces llama tradiciones. Comenzaré por tanto haciendo una insólita confesión: en mis treinta años de universitario ésta es la primera vez que acudo a una ceremonia como la que nos ocupa. He de reconocer, en consecuencia,

que tengo la extraña sensación de quien acude a su propia boda sin haber visto una boda antes.

No obstante, aunque sea por imperativos de turno, nunca es tarde, y más cuando, como en esta ocasión, el acto me permite contrastar ante tan extenso y heterogéneo auditorio algunas convicciones personales.

A la hora de decidir sobre qué hablar, he tenido muy presente dos cosas. Primera, que esto no es una sesión de un Congreso especializado. Y segunda, que existe una certera sentencia -sorprendente por su agudeza- que parece expresamente formulada para esta ocasión. Dice así: "Sólo alguien que entiende algo en profundidad es capaz de explicarlo de tal forma que no lo entiende nadie" (Bloch, 1996). Por tanto, he tratado de hacer válido en este acto el aforismo inverso, es decir, exponer sin tecnicismos algo alejado de mi normal empeño investigador, ameno y que pueda interesar, a fin de que me entienda todo el mundo. Espero lograr mi pretensión. Pero vaya también por delante que el mero intento me justifica. Porque no comparto la idea de que en la Universidad estamos para despertar el interés por la ciencia o la cultura, además de cultivarla y transmitirla... Opino que aquí tal interés debe preceder a la función del docente y no ser consecuencia de ella. En otras palabras, que a la Universidad se debe venir ya bien despierto.

Introducción

La lección que paso a considerar es un corto paseo intelectual por la Microbiología. Aunque en principio el título parece incluir elementos dispares, el origen de la vida y la aparición del síndrome de "las vacas locas" son referencias que permiten enmarcar temporalmente un larguísimo espacio de tiempo que, en su totalidad, sólo ha

tenido unos espectadores de excepción: los microorganismos. Evidentemente, nuestro paseo pretende resaltar sólo algunos aspectos científicos muy concretos de ese largo desarrollo de la Vida y es por tanto una historia apresurada. Además, tiene algo de fantasía y un poco de deformación profesional. De fantasía, porque es irreal tratar de ofrecer aquí y ahora una visión, ni siquiera aproximada, de los descubrimientos y desarrollos más significativos en el campo de la evolución microbiana. Y de deformación porque mi actividad diaria impone, lógicamente, un enfoque muy personal a las reflexiones que voy a manifestar.

Existe también una conexión inconsciente entre los dos temas del título, pues se tiende a asociar el origen de la Vida con agentes biológicos muy simples, y los más simples conocidos son precisamente los que producen la enfermedad de las vacas locas. Además ambos temas están envueltos en una atmósfera similar de atracción y desconocimiento.

Vamos a hablar de las células más pequeñas, las bacterias y su gran diversidad, y luego de entidades aún más diminutas que están en el umbral de lo vivo (virus, virusoides, viroides y priones), resaltando en cada caso propiedades distintivas y algunos hitos que condujeron a su descubrimiento. En este paseo, a medida que descendemos de escala, se desdibujan las formas y se hace más difícil definir qué es la Vida. Si el camino de la evolución fuera unidireccional y avanzara siempre de lo simple a lo complejo, podríamos decir que el camino a seguir es inverso al de la evolución y, por tanto, que nuestro paseo es un encuentro con el origen mismo de la Vida. Pero, como veremos, esa expectativa tiene sus limitaciones porque no siempre lo aparentemente simple es lo más primitivo y menos evolucionado. Con frecuencia ocurre lo contrario. Una de las primeras lecciones de la disciplina que cultivo es, precisamente, que de la complejidad se puede descender a la perplejidad y este ensayo pretende demostrarlo.

El mundo de los microorganismos

Los microorganismos son seres generalmente unicelulares. Entre ellos se incluyen bacterias, protozoos, algas y hongos microscópicos. Además, otras entidades biológicas subcelulares que son también invisibles a simple vista, como los virus, viroides y priones, se suelen considerar asociadas al mundo microbiano.

El hombre ha estado siempre sometido a la acción de los microorganismos. Pasaron muchos siglos, sin embargo, antes de que comprendiera las numerosas transformaciones microbianas que ocurrían a su alrededor. Ante sus ojos morían plantas y animales, a veces como resultado de las propias acciones microbianas, y los microorganismos descomponían los restos permitiendo la reutilización de los elementos presentes en sus constituyentes. También jugaban un papel en muchos productos que el hombre aprendió a usar. En ocasiones, la presencia misma de los microorganismos se manifestaba implacable, especialmente durante las epidemias que a menudo se asociaban con las miserias de la guerra. Inicialmente ignorante de estas actividades, el hombre aprendió en parte a controlarlos para protegerse a sí mismo y a los alimentos y, más tarde, a utilizarlos en beneficio propio. La historia de este continuado aprendizaje sigue abriendo nuevas perspectivas al conocimiento científico.

Aunque los microorganismos no se ven fácilmente, sí se perciben sus efectos. Con seguridad, todos hemos reconocido alguna vez su existencia por efectos perjudiciales, bajo forma de enfermedades o por modificaciones desagradables de sólidos y líquidos. Pero es menos común advertir su contacto cotidiano por efectos que nos son más frecuentes y cercanos. Por su papel en la elaboración del pan, del vino o la cerveza, que han acompañado al hombre desde antiguo (Reed y Nagodawithana, 1991). O por su presencia en otros alimentos, como

el yoghurt, que no es más que una masa de lactobacilos y estreptococos creciendo entre la caseína de la leche que estas bacterias precipitan (Pelczar et al., 1977). Y puede sorprender a más de uno que los agujeros del queso deriven de los gases desprendidos por bacterias mientras hacen la digestión de la lactosa... (Stanier et al., 1986). En nuestro propio intestino llevamos benéficas bacterias que evitan que carezcamos de ciertas vitaminas: ellas las fabrican allí y nosotros las absorbemos. El hombre, en definitiva, nunca está solo: nacemos recubiertos de una flora microbiana y, a menos que optemos por la combustión -que a fin de cuentas es una oxidación rápida alternativa- desaparecemos lentamente oxidados por microorganismos.

Sin embargo, todos los efectos naturales de los microorganismos en la transformación de la materia orgánica e inorgánica, junto a otros muchos inducidos en ellos por técnicas de Ingeniería Genética, parecen tener menor eco entre el gran público que los efectos perjudiciales que a veces ejercen sobre el hombre. Una clara demostración de que la faceta beneficiosa de los microorganismos nunca ha logrado eclipsar sus aspectos más indeseables es que los descubrimientos microbiológicos de mayor impacto son siempre los relacionados con el control de sus actividades patogénicas.

De este microcosmos, de este mundo de infinitesimales seres vivos -de los que hay que destacar que se ha estudiado sólo una fracción- surgen periódicamente noticias inquietantes relacionadas con la aparición de nuevas enfermedades infecciosas. En las últimas décadas hemos contemplado la desaparición de enfermedades que, como la viruela, fueron durante siglos un azote de la Humanidad¹. Pero esa misma generación ha podido asistir también a la emergencia de otras

¹ Nadie, por cierto, ni siquiera la más beligerante asociación pro-defensa de la naturaleza, lloró en 1980 cuando la 33 Asamblea de la Organización Mundial de la Salud declaró en sesión solemne la extinción del virus de la viruela... El último hombre que padeció la enfermedad fué el cocinero somalí Alí Maow Maalí, que desarrolló la enfermedad el 26 de Octubre de 1977.

nuevas, como la legionelosis, el SIDA o la encefalopatía bovina espongiiforme conocida como síndrome de las vacas locas, cuyos polémicos episodios son de actualidad. Sirvan los tres ejemplos citados para ilustrar cómo, en tan sólo unas décadas, una bacteria en el primer caso, un virus en el segundo y una partícula subviral en el tercero, han pasado del anonimato a las páginas de los periódicos produciendo cambios en el comportamiento humano y en las pautas de consumo. Además, otras muchas manifestaciones infecciosas de etiología confusa o desconocida aparecen de vez en cuando, como un tímido anuncio de lo que pueden llegar a ser las grandes epidemias del siglo XXI.

Para ser exactos, no son los agentes causales de estas enfermedades los que han salido de un mundo desconocido sino que ha sido el hombre el que se ha introducido en aquel y empieza ahora a descubrir la existencia de sistemas, aún casi inexplorados, que revelan que lo viviente utiliza estrategias sorprendentes para aflorar en muy diversas manifestaciones.

Hace poco más de cien años nada de esto se sospechaba...

Las bacterias

El mundo bacteriano es realmente único porque engloba una versatilidad fisiológica y un virtuosismo bioquímico y adaptativo que no se encuentra en otros ámbitos de la Biología. Las bacterias son como gotas microscópicas de Vida. Son las células más pequeñas y las únicas que no encierran el material genético en un núcleo (por eso se las denomina también procariotas).

Si aumentáramos el tamaño de una bacteria al tamaño de un cigarrillo, la misma magnificación alargaría el tamaño de un hombre hasta 20 Kms. Incluso el Libro Guinness de los Records registra al-

gunas curiosidades de este mundo que, por poco conocidas, resultan llamativas. Como, por ejemplo, que el ser vivo más rápido que existe es en realidad la bacteria *Bdellovibrio bacteriovorus*, que puede desplazarse a una velocidad de cincuenta veces su longitud por segundo, lo que equivale a que un corredor alcanzara los 320 Km/h o a que un nadador cruzara el Canal de la Mancha en 6 minutos. O como el hecho de que hay bacterias que pueden resistir temperaturas extremas superiores a los 300°C.... (Matthews, 1996). Hay que señalar, sin embargo, que faltan en dicho libro otros hechos aún más sorprendentes. Por ejemplo el record de longevidad, que corresponde a algunas bacterias que pueden sobrevivir en estado de desecación miles, y probablemente millones, de años (Potts, 1994). Considerando que las bacterias se dividen cada 20 minutos, en apenas 1 mes se suceden miles de generaciones lo que, a nivel humano, representaría toda la historia del hombre transcurrida desde mucho antes de la construcción de las Pirámides hasta hoy.

En frase de Pasteur, el papel de lo infinitamente pequeño en la naturaleza es infinitamente grande (Brock y Madigan, 1991). Así, cuando consideramos el flujo de materia y energía a nivel de toda la biosfera, se aprecia que son las bacterias las que mantienen en la naturaleza los ciclos de los elementos necesarios para la Vida, pues sólo ellas son capaces de llevar a cabo a escala planetaria algunas etapas en la oxido-reducción de elementos clave para los seres vivos (Margulis y Sagan, 1995a). Procesos esenciales, como la incorporación y conversión del nitrógeno atmosférico a compuestos biológicamente utilizables, son llevados a cabo de modo exclusivo por humildes bacterias.

Es difícil transmitir la importancia práctica de estas criaturas, invisibles por pequeñas pero presentes en innumerables cantidades, o encontrar una actividad humana que no esté de algún modo afectada por ellas. No hay apenas un trozo de superficie terrestre que no ocu-

pen, pues existen en el aire, suelos y aguas, tanto en presencia como en ausencia de oxígeno. Muchos olores de este mundo que nos son familiares, como el olor a tierra mojada o a madera húmeda, se deben a estos seres (Stanier et al., 1986). Incluso el aroma de un buen puro depende de las bacterias que se establecen en las hojas de tabaco mientras se secan. Por otro lado, contra lo que todavía muchos creen, la descomposición de la materia orgánica no es una propiedad natural inherente a lo muerto o abandonado, sino un proceso vital importante y signo característico de la actividad bacteriana. Por ello, no resulta exagerado decir que, de no ser por las bacterias, no habría materialmente sitio en este planeta donde poder poner los pies.

En otros planos, las bacterias han llegado incluso a estar relacionadas con la fé religiosa. Algunos prodigios de imágenes sangrantes y de aparición de llagas y sudores sanguinolentos se deben en ocasiones a bacterias productoras de pigmentos rojizos que se denominan precisamente "prodigiosinas" (Doyle y Lee, 1986). También la luminiscencia de ciertas bacterias se ha asociado con hechos milagrosos.

Teoría microbiana de las enfermedades infecciosas

La consideración de que algunos de estos microorganismos podían ser causa de enfermedades en el hombre, los animales y las plantas, constituye una de las ideas más trascendentales de la historia científica. El progreso de esta intuición es una larga y singular aventura del espíritu humano, y su establecimiento definitivo en las últimas décadas del pasado siglo se debe fundamentalmente a Pasteur y a Koch, con quienes la humanidad tiene contraída una deuda de gratitud.

Aunque en escritos de Fracastoro de Verona y de Kircher existían precedentes de tal asociación, la idea no fué adecuadamente considerada por sus contemporáneos y las causas de las terribles plagas que asolaban pueblos y ciudades se mantuvieron rodeadas de una aureola de misterio que se remontaba a antiguas creencias. En la gripe o *influenza*, por ejemplo, se creía ver el influjo malsano de la luna que -como sugiere la voz italiana- parecía ejercer influencia sobre el hombre. La noción de que las enfermedades pudieran ser causadas por microorganismos surgiría lentamente aunque en contadas ocasiones la práctica curativa fué por delante de la teoría². No obstante, puede afirmarse que, durante siglos, en lo que se refiere a las enfermedades infecciosas, las prácticas de los discípulos de Hipócrates tendieron a incrementar el índice de mortalidad más bien que a reducirlo (Asimov, 1979). En 1875, un famoso médico resumía todavía así el estado de la cuestión: "No está aún claro si la enfermedad es una consecuencia de las bacterias o si las bacterias simplemente aparecen donde hay enfermedad. Mi corazón me empuja a creer en la teoría bacteriana, pero mi cabeza me dice que espere".

Sin embargo, el escepticismo oficial no tuvo que esperar mucho para reconocer la validez de la teoría, porque al año siguiente Koch aisló la bacteria causante del carbunco y enunció sus famosos *Postulados*, inaugurando así una desenfadada carrera de descubrimientos (Brock, 1975). Una vez aclaradas las causas, se pudo iniciar la prevención de las enfermedades infecciosas bacterianas y el despliegue de técnicas de lucha contra el desarrollo de estos gérmenes

² La profilaxis de Jenner en el siglo XVIII mediante vacunación constituye una notable excepción. Existían también extraños y brutales métodos terapéuticos, además de sangrías, ayunos y purgaciones, por creer en la teoría de que la curación consistía en superar los síntomas. Por ejemplo, una práctica común para curar la rabia era la inmersión, que se creía podía curar el más terrible síntoma del enfermo: la hidrofobia. Para ello se sumergía a los pacientes, hasta medio ahogarlos, a fin de superar la sensación de ahogo en la garganta. Según Williams (1966), no parece que sobrevivieran muchos...

patógenos. Empezaron así a quedar arrinconadas epidemias importantes que aportaron a la historia del hombre estigmas de mortalidad y pánico. Basta recordar un sólo microorganismo patógeno, como el productor de la peste *Yersinia pestis*³, para poner bajo los focos hasta qué punto los microorganismos han afectado al devenir de la especie humana. Esta bacteria provocó en el siglo VI la primera gran epidemia de peste, la "peste de Justiniano", que por su elevada mortalidad constituye un factor a tener en cuenta para explicar la decadencia del Imperio Bizantino. Tras enseñorearse durante dos siglos del Mediterráneo y provocar 20 oleadas distintas, entenebreció de nuevo a Europa en el siglo XIV con la llamada "muerte negra", que eliminó a la mitad de la población existente en algunas zonas. La medicina de la época sólo ofrecía como lacónica solución huir deprisa, muy lejos, y volver tarde (*cito, longe, tarde*). Esta huida generalizada difundiría involuntariamente la enfermedad, que hacía estragos en Florencia mientras Boccaccio escribía el prólogo del *Decamerón* y causaba la muerte de Laura, amada de Petrarca. La peste perturbó de tal modo el mundo medieval que algunos consideran su influencia decisiva en el final del feudalismo y en el establecimiento de una sociedad renacentista más moderna. Aunque a corto plazo se empobreció el comercio por disminuir la demanda y la mano de obra, los estamentos antes inmovilistas se convirtieron en menos rígidos, la pirámide jerárquica se llenó de vacíos por la mortalidad producida y se facilitó, en definitiva, el ascenso social de los supervivientes que, a medio plazo, vieron así aumentadas sus expectativas en condiciones de menor dificultad y competencia (Carreras, 1991).

Esto suena ahora sólo a historia porque muchas enfermedades infecciosas importantes han sido ya dominadas, e incluso eliminadas de algunos países (Burnet, 1967). Pero considerando todo el esfuerzo

³ El género está dedicado al microbiólogo suizo Alexander Yersin, quien en 1884 aisló por primera vez esta bacteria, y la especie deriva del latín *pestis*, que significa ruina y destrucción.

realizado por el hombre para adaptarse a su entorno, el establecimiento del origen microbiano de las enfermedades infecciosas es probablemente la contribución científica aislada más importante al aumento de la duración media de la vida del hombre. Tras su aparente triunfo, parece irónico que el hombre actual no disponga de más remedios que medidas preventivas frente a algunas enfermedades nuevas. Eso es precisamente lo que ocurre con la llamada "peste del siglo XX", es decir, el SIDA. Mientras se esperan prometidas terapias curativas, el médico de hoy -como el de hace seiscientos años cuando se enfrentaba a la otra peste- lo único que puede hacer es repetir que la prevención es ya una forma de cura. Esto nos lleva a considerar otro tipo de agentes infectivos aún más pequeños, los virus.

Virus, virus-satélites y virusoides

Las investigaciones clásicas de Pasteur y Koch establecieron más allá de toda duda el origen microbiano de las enfermedades infecciosas, y antes de finalizar el pasado siglo las bacterias causantes de muchas enfermedades habían sido ya aisladas e identificadas. Sin embargo, algunas enfermedades no parecían causadas por bacterias y su etiología permanecía oscura. La primera indicación de que otro tipo distinto de agentes infecciosos aún más pequeños pudiera ser responsable de enfermedades la suministró Ivanowski en 1892 al comprobar que una enfermedad de plantas era transmitida por un agente capaz de pasar a través de filtros que retenían las bacterias conocidas. La significación de esta observación fué resaltada en 1899 por Beijerinck, quien reconoció la novedad de estos agentes, a los que llamó "contagium vivum fluidum" (Williams, 1966). Se descubría así la existencia de un nuevo tipo de gérmenes, más tarde denominados "virus filtrables" de modo redundante y, luego, simplemente "virus". Pronto se demostró que los virus eran también causantes de enferme-

dades en el hombre y los animales (Loeffler y Frosch 1898), e incluso que las mismas bacterias eran susceptibles a la infección por virus específicos (Twort, 1915).

Desde el original concepto de Beijerinck, pasaron algunos años antes de que se admitiese la naturaleza particulada de los virus. En la década de los años 30, Elford consiguió medir el tamaño de varios virus con filtros de membrana de colodión calibrados a diversos tamaños de poro, demostrando no sólo que son particulados sino que virus distintos exhiben diferentes dimensiones. La determinación de características físicas fué acompañada, en paralelo, por un progresivo interés en la determinación de la estructura química de los virus. Tal tarea fué espectacularmente realizada por vez primera en 1935 cuando Stanley consiguió cristalizar el virus productor del mosaico del tabaco. Su composición química resultó ser sorprendentemente simple: 94% proteína y 6% de ácido nucleico RNA.

Con posterioridad otros virus animales y bacterianos fueron analizados, y el hallazgo de que fundamentalmente eran también nucleoproteínas mostró la estrecha similitud química existente entre virus de muy diversas enfermedades. En esencia los resultados revelaron un modelo básico, válido para todos los virus. Éstos consistían en un envuelta protectora o cápsida proteica externa y un tipo de ácido nucleico interno, RNA o DNA, que constituía el genoma viral. El desarrollo de la microscopía electrónica permitió su observación visual y la comprobación de que, en efecto, los virus no eran células.

El descubrimiento de que el ácido nucleico de los virus es el principio infeccioso y contiene la información necesaria para la generación de nuevas partículas virales fué realizado independientemente por Hershey y Chase, por Fraenkel-Conrat, y por Gierer y Schram en la década de los años 50. Esto tuvo una profunda influencia en toda la Biología, más allá de los confines de la Microbiología, pues disparó

las investigaciones a nivel molecular y polarizó la atención sobre los mecanismos por los que estas macromoléculas dirigen y controlan la síntesis de proteínas y ejercen sus funciones genéticas.

Así se pasó, en un período de 60 años, del impreciso concepto inicial del "fluido vital contagioso" a la evidencia de una nueva clase de entidades biológicas que no eran células y quedó desvelada, por fin, la naturaleza de los agentes de enfermedades tan evasivas e insidiosas como la poliomielitis, la viruela, la fiebre amarilla, la rabia y muchas otras⁴.

La mejor definición de virus es la dada por el Premio Nobel André Lwoff cuando dijo "un virus es un virus", resaltando así la peculiar naturaleza de estos agentes. Los virus poseen un número de características comunes que no se presentan en el mundo bacteriano. No crecen en medios artificiales y se multiplican sólo en células vivas de animales, plantas o microorganismos, por lo que son necesariamente dañinos para ellas; son filtrables e invisibles al microscopio ordinario; contienen un solo tipo de ácido nucleico y son insensibles a los antibióticos contra bacterias.

Casi todo lo que la Vida ensaya a niveles superiores se ensaya también a niveles microscópicos. Los virus, por ejemplo, tienen también sus propios virus parásitos. Así, los denominados virus-satélites, partículas defectivas o dependovirus, sólo se multiplican en presencia de otros virus normales porque les falta algún gen implicado en la replicación. Y los virusoides son virus defectivos que toman prestada

⁴ La poliomielitis, por ejemplo, ya dejó su marca en antiguas momias egipcias; la viruela desfiguró el rostro de un tercio de los europeos durante la Edad Media, ayudó involuntariamente a Cortés en la conquista del imperio azteca y ocasionó la muerte de cinco monarcas europeos en pleno siglo XVIII; la fiebre amarilla mostró un extraño respeto hacia los negros africanos en épocas de esclavitud y retrasó en este siglo la construcción del canal de Panamá; la rabia nunca fué un gran problema sanitario pero siempre despertó un gran temor popular ante las perspectivas de muerte segura.

la proteína externa de otro virus normal, de tal modo que el genoma va "vestido", como si dijéramos, con una "ropa" que no le corresponde. Esto tiene importantes implicaciones porque, como la cápsida proteica externa determina el espectro de hospedadores que un virus puede atacar, tal cambio permite la alteración episódica del rango de células susceptibles y ampliar, en consecuencia, la distribución ecológica de los virusoides (Gacto, 1983).

En el mundo microscópico de los virus se presentan además planteamientos que no son explotados en el mundo macroscópico. A nuestro nivel, por ejemplo, siempre hay identidad entre un individuo y una estructura física única y concreta; es decir, un cuerpo animal o vegetal no se disgrega en partes físicamente independientes sin perder identidad. Sin embargo, algunos virus vegetales (los denominados sistemas virales multiparticulados) están formados por distintas partículas físicas, diferentes e independientes, que sólo cuando coinfectan una misma célula se comportan como un único individuo-virus (Lane, 1973). En estos sistemas, la individualidad biológica es un rompecabezas divisible en partes y cada partícula física no se corresponden con una partícula biológica infectiva.

A causa de que los virus son entidades biológicas muy simples, su manipulación ha sido un instrumento importante para aclarar los procesos moleculares que caracterizan a todos los seres vivos y para integrar principios biológicos fundamentales. No obstante, aunque su estudio ha contribuido a establecer 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 mas bien objeto de las filosóficas cavilaciones que rodean la definición de la Vida misma.

La manifestación de la Vida

La propiedad más característica de todos los seres vivos es su capacidad de multiplicación, es decir de hacer copias de sus mismas moléculas y estructuras. Treinta años antes de que la Microbiología, la Bioquímica y la Genética convergieran en lo que hoy se llama Biología Molecular, el matemático Von Neuman se planteó a nivel teórico la posibilidad de construir vida artificial mediante un sistema automático capaz de autoreplicarse (Burks, 1966). En términos abstractos llegó a la conclusión de que se requería disponer de al menos cuatro elementos o subsistemas para lograr ese propósito. Resulta curioso confirmar años después que las células cumplen los requerimientos previstos por Von Neuman. El denominado Dogma Central de la Biología indica en efecto (a) que el ácido nucleico constituye el banco de instrucciones, (b) que las polimerasas -proteínas encargadas de replicar el genoma- son los duplicadores, (c) que los RNAs mensajeros y de transferencia son los realizadores, y (d) que los ribosomas representan la máquina de ensamblaje estructural.

Esta es la estrategia esencial de la Vida considerada en términos replicativos, aunque a nivel molecular existen variaciones sobre el mismo tema. Así, mientras en las células el genoma es siempre DNA algunos virus han explotado también el RNA como material depositario de la información genética. Las células bacterianas son autónomas porque ellas mismas tienen los cuatro subsistemas. Los virus, en cambio, no tienen más que el primero, o los dos primeros, pero toman la maquinaria restante prestada de las células que infectan. Esto corresponde a lo que el Premio Nobel Salvador Luria denominó "parasitismo a nivel genético" (Van Helvoort, 1996). Porque lo importante en los virus es lograr introducir en este esquema su propio genoma para que, cambiando la información del proceso, sean ellos los que se repliquen. De modo similar, cualquier otra entidad que aproveche este esquema participa de lo vivo.

Hacia entidades más pequeñas

Las células más pequeñas conocidas son los micoplasmas y las rickettsias o clamidias, que son bacterias con un genoma menor que la décima parte del de una bacteria de tamaño medio como *Escherichia coli*. Cabe preguntarse, ¿cuál es el tamaño mínimo de genoma necesario para construir un agente infeccioso?... Los virus con genoma más pequeño son los geminivirus de plantas, cuyo DNA no llega a pesar un millón de veces lo que pesa un átomo de Hidrógeno. Pero ¿pueden existir genomas aún más pequeños?. O, incluso, ... ¿puede existir un agente infeccioso sin genoma?. La respuesta a la primera de estas dos alternativas es que sí. Hoy día se conocen partículas subvirales, como los viroides, cuyo genoma es más pequeño que el del menor de los virus. Y, por extraño que parezca, la respuesta a la segunda pregunta es también afirmativa. Aunque en principio suene ridículo que pueda haber agentes infecciosos sin genoma, tales agentes existen y causan enfermedades en animales, incluido el hombre. Los viroides, y los virinos o priones son nuevos agentes infecciosos de naturaleza subviral. Los últimos, es decir, los priones, no tienen ni siquiera genoma. Dicho de otro modo, mientras que los virus y virusoides están constituídos por ácido nucleico y proteína, los viroides se componen sólo de ácido nucleico sin proteína y los priones sólo de proteína sin ácido nucleico.

En las fronteras de lo vivo: viroides y priones

Los viroides se descubrieron y caracterizaron en los años 60 como agentes productores de enfermedades en plantas (Diener y Rayer, 1967). El viroide productor de una enfermedad en la planta de patata fué el primer patógeno de un organismo superior cuya estructura molecular completa llegó a ser conocida (Gross et al., 1978). Estos agentes son simples moléculas de RNA que no tienen cápsida o

envoltura ni requieren ningún virus auxiliar para multiplicarse. El genoma no codifica ningún polipéptido y su replicación la lleva a cabo la RNA polimerasa II de las células infectadas (Diener, 1982). Por tanto, se localizan y multiplican necesariamente en el núcleo de las células, que es donde se encuentra ese enzima.

Hace falta poca imaginación para comprender que con esta simpleza estructural, las variaciones de forma son muy reducidas (Fig. 1). El RNA de los viroides presenta un alto grado de complementaridad interna en sus bases nucleotídicas, lo que les hace adoptar una estructura secundaria en forma de horquilla que, a falta de los beneficios de una cápsida protectora, actúa como factor de protección frente a ciertas nucleasas. Para dar idea del tamaño, si se subieran uno sobre otro 185.000 viroides apenas levantarían del suelo 1 cm. En cambio, una cadena humana similar alcanzaría los 315 Km, es decir, una altura 10 veces superior a la de la estratosfera.

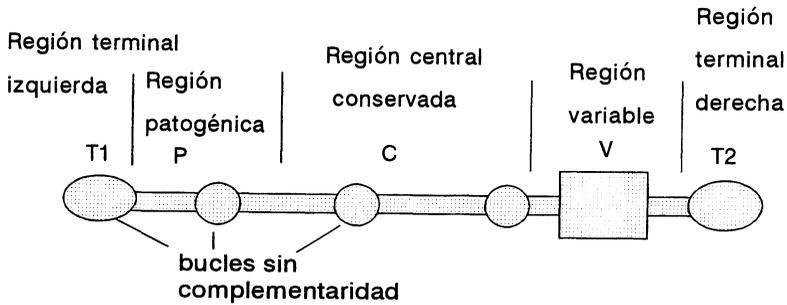


Figura 1: Regiones funcionales de una molécula de RNA viroide. La estructura del viroide se reduce a la de un ácido nucleico con una elevada complementaridad interna.

Estos agentes alteran el metabolismo normal de las células infectadas porque su propio RNA tiene secuencias comunes con los RNA mensajeros de las células y, por tanto, interfieren procesos clave como la modificación post-transcripcional del RNA mensajero y la función de la RNA polimerasa II celular, que es secuestrada por los viroides para su propia replicación. Además, pueden hibridar con porciones del DNA celular perturbando su transcripción normal. En cualquier caso, lo más peculiar de los viroides es que sus propiedades patogénicas se deben exclusivamente a la estructura de su genoma y no a proteínas codificadas por dicho genoma⁵.

El origen de los viroides es oscuro. Algunos ven en ellos restos de una evolución prebiótica. Otros en cambio los consideran productos derivados de una evolución retrógrada mucho más reciente, porque tienen una alta homología con intrones de las células eucarióticas; es decir, son trozos de RNA que no llevan información genética. En cualquier caso, los viroides existen, se reproducen, ocasionan daño y son, por tanto, agentes patógenos infecciosos. Hasta la fecha los viroides no se han asociado con ninguna enfermedad en el hombre, pero pudieran ser los causantes de algunos trastornos de etiología desconocida.

Los priones -que en un principio se consideraron "virus lentos no convencionales" o "virinos" (Fenner et al., 1974)- constituyen un tipo diferente de agentes infecciosos. Desde el punto de vista estructural son meras proteínas. Todos ellos están relacionados con enfermedades neurodegenerativas letales, que reciben la denominación común de encefalopatías espongiiformes. Esta descriptiva patología indica que producen en el cerebro abundantes oquedades como resultado de la rotura de las neuronas.

⁵ El genoma RNA de los viroides no codifica ninguna proteína por carecer de tripletes de iniciación. A diferencia de los virus con RNA cuyo genoma tiene polaridad de antimensajero los viroides tampoco forman una copia complementaria.

La palabra "prion" es un acrónimo que se forma al intercalar los términos "proteína" e "infecciosa" (Prusiner, 1982). El hecho de que estas partículas infecciosas no contengan un ácido nucleico o genoma asociado, sitúa a estos agentes en el límite de lo herético dentro de los conceptos clásicos de la biología. De hecho, cuando en los años 60 se publicaron los artículos iniciales que más tarde conducirían al descubrimiento de los priones (Alper et al., 1966, 1967; Prusiner, 1982), las conclusiones de tales trabajos se recibieron en algunos laboratorios con escepticismo, críticas severas o serias dudas. Porque, en esencia, lo que esos estudios revelaban era la existencia de toda una nueva e insospechada clase de agentes infecciosos. Aunque casi a diario se descubren nuevas moléculas o sustancias potencialmente dañinas para los seres vivos, la novedad del hallazgo residió en que éstas tenían capacidad multiplicativa.

Los priones se hallan muy extendidos entre los animales, no sólo entre las vacas⁶. La encefalopatía más común es el *scrapie* o prurito lumbar de ovejas y cabras (Alper et al., 1967). Está distribuida por todo el mundo como consecuencia del extenso mercado de estos animales y se conoce desde hace siglos. La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, indicando que el período de incubación es largo. Inicialmente los animales enfermos se rascan con frecuencia contra verjas, postes o paredes y se tornan irritables hasta el punto de arrancarse la lana o el pelo. Luego pierden la coordinación de movimientos y aparecen síntomas de degeneración neurológica progresiva. Esta enfermedad se erradicó de Australia sacrificando todas las ovejas infectadas e imponiendo controles en la importación del ganado ovino y caprino.

Entre otras encefalopatías espongiiformes, los priones causan también la de los felinos y la del ganado vacuno, conocida como en-

⁶ Es por tanto posible que pronto veamos "gallinas locas", "conejos locos" o "cerdos locos"...

fermedad de las vacas locas. Esta última parece la más preocupante a la luz de las imprecisas noticias que circulan por los medios de comunicación.

La encefalopatía espongiiforme bovina se detectó en Inglaterra hace 10 años. Probablemente su origen se deba a la práctica de suplementar los piensos para el ganado con proteína que incluía harina de carne y huesos procedente de despojos de ovejas muertas. Aunque en 1988 la legislación inglesa prohibió el uso de estos aditivos en los piensos, desde entonces el número de casos ha aumentado por miles. No se conoce el tiempo de incubación de este prion, pero los ingleses suponen que, si eliminaron hace años las fuentes de infección, la incidencia de la enfermedad declinará pronto en el futuro. Sin embargo, esta esperanza ignora la posibilidad de transmisión del prion tanto horizontal como verticalmente, es decir de vaca a vaca y de vaca a ternero. No haría falta decir que el coste de una drástica solución a este interrogante sería enorme. Debido a la lentitud de los efectos de los priones no se sabe si habrá personas que desarrollen la enfermedad por haber consumido carne contaminada. Pero pronto lo sabremos...

En humanos los priones producen al menos un cuarteto de enfermedades: el *kuru*, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el síndrome de Gerstmann-Straussler y el recientemente descubierto insomnio familiar letal. Los perfiles diferenciadores de estos cuadros clínicos resultan a veces borrosos porque todas estas enfermedades dan lugar a un declive progresivo de las funciones cognoscitivas y motoras, y conducen eventualmente a la muerte. Es posible que los priones intervengan también en otras afecciones neurodegenerativas más comunes, como la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica⁷. No obstante, su vinculación con estas últimas

⁷ La esclerosis lateral amiotrófica la padece, entre otros, el conocido astrofísico británico Stephen Hawking.

enfermedades no pasa de ser una sospecha sin confirmar (Prusiner, 1989, 1994).

El *kuru* o "risa mortal" fué la primera encefalopatía humana investigada y la historia del descubrimiento de su relación con los priones es fascinante. Esta enfermedad sólo se ha detectado entre aborígenes de Nueva Guinea miembros de la tribu fore. Su presencia letal se advirtió en los años 50 en más de cien pueblos de dicha zona, donde los individuos afectados exhibían pérdida de coordinación (ataxia) y demencia. La clave del origen de esta enfermedad la suministró el canibalismo ritual que practicaban, pues solo aquellos individuos que tomaban parte en ceremonias de honra a los muertos y comían específicamente sus sesos adquirían el *kuru*. Con la abolición de las prácticas de canibalismo esta enfermedad ha desaparecido casi por completo y hoy es rara. Pero como su período de incubación puede superar los 30 años, aún aparece todavía en algunos participantes de aquellas lejanas fiestas (Cann, 1993). La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se presenta, en cambio, en todas partes y se manifiesta como una demencia senil que ocurre con una frecuencia de un caso por millón y año. Esta enfermedad puede ser tanto hereditaria como infecciosa y se piensa que la aparición inicial del *kuru* en Nueva Guinea pudo deberse a un caso espontáneo de Creutzfeldt-Jakob que se distribuyó luego por el consumo canibalístico del cerebro correspondiente (Cann, 1993). El síndrome de Gerstmann-Straussler se manifiesta también por ataxia y los daños mas notables ocurren en el cerebelo; además, el período transcurrido desde sus primeras manifestaciones hasta la muerte suele ser mayor que en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En el caso del insomnio familiar letal, la fase de demencia sigue a la dificultad de conciliar el sueño. Estas dos últimas afecciones suelen ser hereditarias y aparecen por lo común en la madurez.

Cuando se revisa la literatura sobre el tema, se contempla un conjunto realmente extenso de hipótesis iniciales para explicar el posible origen de estas afecciones. Su consideración ahora, confirma que, con frecuencia, el número de hipótesis que genera un hecho biológico es inversamente proporcional a lo que se conoce del mismo. Las primeras interpretaciones suponían la intervención de un protozoo parásito y, más tarde, de algún virus. Muchos medios de información parecen haber congelado su propia información en esta fase de conocimiento⁸.

Estructura de los priones

Estos agentes no tienen forma, excepto la que corresponde a la disposición tridimensional de una molécula de proteína, pero a ve-

⁸ Permítaseme hacer aquí un inciso sobre este punto. Quien se dedica a la docencia y a la investigación conoce la dificultad de hacer divulgación sin caer en la vulgarización. Mantener un justo equilibrio entre lo real y lo simplificado requiere tanto un conocimiento previo de lo que se pretende divulgar como una adecuada adaptación del contenido en función del destinatario. No se trata de generalizar, confundir o engañar, porque divulgar es una forma de informar. Precisamente por ello, este difícil equilibrio debería ser ejercitado con mayor destreza, en particular, por los medios de comunicación. Sin embargo, resulta chocante comprobar cómo la prensa, la radio y la televisión se refieren con frecuencia al "virus" de las vacas locas; entidad que no existe. O cómo equivocan en ocasiones virus con bacterias, a Fleming con Waksman, a las fiebres tifoideas con el tifus, o a los antibióticos con las sulfamidas... En cambio, nunca confunden una vaca con un caballo, a Butragueño con Zubizarreta ni a Barrionuevo con Corcuera. Y puedo asegurarles que hay más diferencias biológicas fundamentales entre un virus y un prion que entre cualquier par de mamíferos como los citados.

A este respecto, podría escribirse una verdadera antología de disparates. El desconocimiento no frena a los osados, que llevan a veces su ignorancia al límite de la apoteosis. En una conocida publicación local de hace años se consideraba a los arbovirus como "virus de los árboles", sin saber que son virus animales transmitidos por insectos y que su designación deriva precisamente de ese hecho en inglés (arthropod borne viruses). Más recientemente, un juego sobre el río Segura distribuido entre escolares afirmaba que el tifus (que es una enfermedad producida por rickettsias y transmitida por ratas e insectos) se podía transmitir por el agua (en clara confusión con las fiebres tifoideas producidas por enterobacterias). Esta última equivocación es tan común como injustificada. Hace unos veranos aparecía también en primera plana de un diario local, con alarde tipográfico, el siguiente titular "Se extiende el tifus". Tras la alarma inicial, pudo comprobarse que se trataba de un brote de fiebres tifoideas en un establecimiento asistencial.

ces los priones se asocian formando ultraestructuras denominadas placas amiloides que pueden observarse en el interior de las neuronas afectadas (Prusiner, 1987). Diversos intentos para demostrar la presencia de ácido nucleico genómico en los priones han resultado infructuosos. Su infectividad resiste todos los tipos conocidos de nucleasas y otros tratamientos que inactivan los ácidos nucleicos. Su extremada resistencia a las radiaciones ionizantes y UV, que inactivan la infectividad de células y virus causando daños en el genoma, es también un indicio de la ausencia de material genético en los priones. Basándose en que existe una relación inversa entre el tamaño de un genoma y la dosis de radiación requerida para inactivarlo⁹, se ha llegado a determinar que si los priones tuvieran algún ácido nucleico oculto, éste sería tan pequeño que no podría tener sentido genético ni codificar prácticamente nada. Aunque estos agentes son bastante termoestables su eficacia infecciosa es sensible a compuestos que desnaturalizan las proteínas, como detergentes o fenol. Todas estas pruebas, y otras muchas, indican que los priones están formados exclusivamente por proteína (Bessen et al., 1995).

El prion del *scrapie*, por ejemplo, es una glicoproteína de unos 30 Kd de peso molecular, con dos posiciones de glicosilación y un puente disulfuro intramolecular. En un extremo de la molécula (N-terminal) posee inicialmente una secuencia "péptido-síñal" de 22 aminoácidos, que es una marca característica que aparece en proteínas que la célula exporta fuera, y que se pierde intracelularmente durante el proceso de transporte. Antes de salir de la célula la molécula sufre también un cambio post-traducciona1 en el otro extremo (C-terminal), que es eliminado y sustituido por un resto de glicosilfosfatidil-inositol, que parece servirle de anclaje a la membrana celular (Prusiner, 1989).

⁹ Los genomas grandes son una diana mayor para las radiaciones y por tanto son más sensibles a sus efectos que los pequeños.

Biología molecular de los priones

Pero ¿cual es entonces el origen de estas proteínas?. ¿Qué o quién las codifica?... La historia de los priones está llena de sorpresas. La respuesta a esas preguntas se obtuvo mediante la purificación de estas proteínas de cerebros infectados y la secuenciación de su extremo N-terminal. El conocimiento de dicha secuencia de aminoácidos permitió a su vez construir oligonucleótidos que se emplearon como sondas moleculares que detectaron que las células de hamster, ratón, y otros mamíferos, incluido el hombre, transportaban genes capaces de codificar priones. En el hombre, en concreto, tal gen se localiza en el brazo corto del cromosoma nº 20, mientras que en el ratón reside en el cromosoma nº 2. El hecho de que el DNA de aves también hibride con estas sondas indica que la existencia de estos genes es anterior a la especiación de los mamíferos. Y lo que es más sorprendente, varios estudios avalan la hipótesis de que los priones existen incluso en organismos unicelulares como las levaduras, sugiriendo así que la antigüedad evolutiva de estos elementos es realmente mayor que la inicialmente imaginada (Cox, 1994; Weissmann, 1994).

La estructura y organización de los genes que codifican los priones está bien establecida (Prusiner, 1994). En mamíferos y aves las lecturas de fase abierta (ORF) residen en un único exon y los genes se expresan constitutivamente como mRNA en cerebros de animales adultos, alcanzando su mayor concentración en las neuronas (Kretzschmar et al., 1986). Estos hallazgos han conducido a concluir que, puesto que las células albergan y expresan normalmente esos genes, la patogenicidad de los productos génicos correspondientes no puede deberse solamente a su presencia, sino a algún otro proceso adicional que ocurre post-transcripcionalmente, esto es, después de ser formados. Dicho de otro modo, los datos apuntan la posibilidad de que esas moléculas se presentan bajo dos isoformas, una inocua (Pr^{Pc}) y otra causante de la enfermedad (Pr^{PSc}).

Hasta la fecha la única diferencia significativa detectada entre estas dos isoformas es su diferente configuración tridimensional. La proteína normal consta de un esqueleto proteico en cuyo centro hay cuatro regiones con estructura de hélice- α mientras que en la infecciosa esas mismas regiones presentan una disposición distinta, conocida como plegamiento planar- β (Pan et al., 1993). Pero lo más notable es que hay datos que apoyan que la isoforma alterada PrP^{Sc} puede inducir cambios moleculares en la isoforma PrP^C normal que ocasionan una transición de su estructura en hélice- α a la configuración planar- β . En otras palabras, esta diferencia conformacional se puede "reproducir", pues la proteína que constituye el prión (PrP^{Sc}) convierte la proteína normal celular (PrP^C) en más priones sin más que mezclar ambas proteínas en un tubo de ensayo (Prusiner, 1995). Esto es una forma singular de multiplicarse.

Los priones pueden definirse, por tanto, como agentes infecciosos sin precedentes en cuya composición interviene sólo una proteína modificada, que existe sin alterar en las células. Se propagan al entrar en contacto con las moléculas PrP^C normales deshaciendo la estructura de éstas y forzando la transformación de la configuración original a la suya propia. Este cambio inicia una cascada en la que las moléculas recién transformadas inducen el cambio de forma en otras moléculas y así sucesivamente (Fig. 2). Aunque los priones están alejados de las células desde el punto de vista estructural, siguen un modelo matemático de replicación que recuerda el crecimiento exponencial de los organismos unicelulares. En esto se diferencian también de los virus, donde el crecimiento en términos de partículas infecciosas generadas no sigue una cinética exponencial sino de tipo "explosivo". Solo la extremada lentitud *in vivo* de su proceso multiplicativo los hace similares a los lentivirus, virus con transcriptasa inversa como el causante del SIDA, con los que en algún tiempo se confundieron. La secuencia de hechos que conduce a la multiplicación

de los priones podría resumirse así: un prión que se introduce en una célula se asocia con una proteína celular PrP^{C} y, por mecanismos post-traduccionales aún desconocidos, induce en ella una alteración tridimensional que la convierte en prion PrP^{Sc} . Tendríamos así formados dos priones que, en asociación con dos nuevas proteínas celulares PrP^{C} , constituirían cuatro isoformas PrP^{Sc} , o sea, cuatro priones. A su vez, por un mecanismo similar de asociación, éstos formarían ocho, los cuales podrán generar diez y seis y continuar el proceso. Así pues, en función del tiempo, un sólo prión formaría secuencialmente 2, 4, 8, 16, 32...etc., lo que corresponde a la expresión general 2^n que es la que caracteriza el crecimiento poblacional de organismos unicelulares, donde n es el número de generaciones. El tiempo de generación, es decir el tiempo que transcurre cada vez que la población dobla su número, es aquí llamativamente grande, pues permanecen latentes durante años (decenios en el hombre). Se supone que se requiere tiempo para que una molécula original se transforme

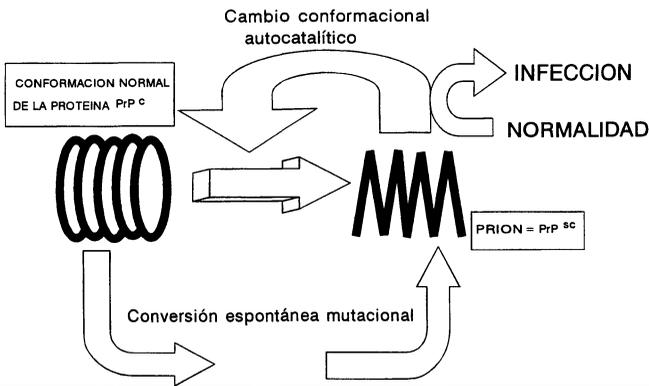


Figura 2: Ciclo autocatalítico que explica las propiedades de los priones. La forma mutante de la proteína (PrP^{Sc}) puede ser infecciosa por su capacidad para catalizar la conversión de la proteína endógena (PrP^{C}) de su conformación normal a otra anormal.

espontáneamente y más tiempo todavía para que la proteína patológica se acumule, lesione el cerebro y se evidencien los síntomas (Prusiner et al., 1982). A medida que mueren las neuronas y dejan las típicas oquedades en el cerebro los priones quedan de nuevo libres para atacar otras células.

La estrategia multiplicativa de los priones es, en resumen, revolucionaria. Considerando que la capacidad de multiplicarse constituye la esencia de la Vida y que esta propiedad se asocia a los ácidos nucleicos, parece que la diferencia entre ser nucleoproteína o simplemente proteína debería ser prácticamente la misma que existe entre estar vivo o muerto. Sin embargo, las proteínas-priones parecen vivas porque se multiplican. Todos los agentes infecciosos conocidos hasta el descubrimiento de los priones (desde los patógenos eucarióticos a los procarióticos, e incluso los agentes subcelulares como virus y viroides) contienen un ácido nucleico que no solo codifica su propia estructura sino que sustenta su replicación. En cambio, los priones son codificados por las células y su replicación tiene más que ver con un mecanismo de conversión (desde una forma natural a una isoforma modificada) que con un mecanismo multiplicativo formador de moléculas *de novo*. En esto reside lo más llamativo de los priones: que son proteínas que se multiplican por la increíble vía de convertir proteínas normales en moléculas peligrosas iguales a ellas mismos sin más que modificar su forma (Cohen et al., 1994). El que la simple transición espacial de una sola molécula original tenga tan profundas consecuencias en la vida de la neurona, del sistema nervioso y, en definitiva, del organismo entero parece también sorprendente. Poco se sabe de los mecanismos por los que estos agentes provocan la lisis neuronal.

Priones y herencia

Como cabría esperar, además de provocar infecciones, los priones pueden ser también el origen de enfermedades hereditarias. Esto era predecible puesto que se pueden lograr cambios estructurales en las proteínas no solo por procesos post-traduccionales, sino también por mutaciones génicas puntuales que acarrear cambios en los aminoácidos que forman la estructura primaria. Antes de que los priones entraran en escena, este comportamiento dual (enfermedad infecciosa-enfermedad hereditaria) era también un fenómeno desconocido. A partir de 1988 se han ido acumulando evidencias que indican que, en efecto, las enfermedades por priones pueden ocurrir alternativamente sin contacto previo, simplemente por herencia. La clonación de genes del prion en pacientes con el síndrome de Gerstmann-Straussler cuya adquisición se sospechaba hereditaria, ha permitido detectar mutaciones puntuales por comparación con los genes equivalentes en poblaciones sanas: así, una alteración en el codon 102 que cambia el aminoácido prolina por leucina, o en el codon 105 que hace el cambio inverso puede ser suficiente (Hsiao et al., 1989; Kitamoto et al., 1993). De modo similar, muchas familias que desarrollan la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob presentan una mutación puntual en el codon 178 que ocasiona una sustitución de aspartato por asparragina, en el codon 200 que sustituye el glutamato por lisina o en el codon 210 que origina el cambio del aminoácido valina por isoleucina (Prusiner, 1994). Las sustituciones mencionadas parecen afectar a la estructura de la proteína en las regiones con hélice- α . En estos casos, la PrP^C es ya directamente PrP^{Sc} y esta alteración genética se transmite verticalmente de padres a hijos.

Ni que decir tiene que los priones pueden ocasionar también enfermedades esporádicas en las que ni la transmisión directa ni la herencia resulta evidente. Esta situación corresponde a una transición espontánea desde la configuración celular PrP^C a la priónica PrP^{Sc}.

Transmisión de priones y perspectivas

Una característica inquietante de estos agentes es su transmisibilidad. Esta provocativa propiedad ha sido ampliamente resaltada en diversos medios de comunicación con motivo del síndrome de las vacas locas. Como se ha indicado, el origen de los priones puede ser genético como consecuencia de una simple mutación que favorezca el cambio isomórfico del producto génico PrP celular desde una configuración en hélice- α a una disposición planar- β . Pero existen fundadas sospechas de que la circulación exógena de los priones, es decir, su transmisión de un organismo a otro, constituye un hecho relativamente frecuente. Dado que la entrada de un prion sirve para catalizar la transformación de proteínas neuronales normales en priones, tal posibilidad merece ser analizada a fondo. En roedores se han realizado experimentos muy convincentes que demuestran la transmisión de la infección de un animal a otro similar por inoculación con proteína aislada de cerebro de animales infectados.

En humanos, estudios recientes indican la transmisión accidental comprobada de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en 74 casos, por lo menos. Estos casos incluyeron trasplantes de córnea desde donadores con la enfermedad a receptores sanos, implantación de electrodos en el cerebro que no habían sido adecuadamente descontaminados tras sesiones de electroencefalografía, utilización de instrumental para neurocirugía después de ser usado en pacientes con la enfermedad, implantes de duramadre y, finalmente, inyecciones de hormona del crecimiento y gonadotropinas obtenidas de hipófisis humanas antes de disponer de las versiones recombinantes de estas hormonas (Prusiner, 1994). Además, se ha sugerido recientemente la posibilidad de adquirir este tipo de enfermedades por alimentación con carnes infectadas, ya que como estos agentes son termoestables no se destruyen fácilmente por manipulación culinaria.

Esta posibilidad plantea la cuestión de si los priones producidos por una especie pueden inducir también enfermedad en otra especie. Las técnicas de inserción de genes, que permiten franquear la barrera de especie, han permitido obtener conclusiones en este sentido. Así, se ha visto que cuanto más se asemeja la secuencia de la molécula del prion introducido a la proteína normal PrP^C del animal receptor, mayor es la probabilidad de que éste adquiera la enfermedad priónica. Los ratones normales inoculados con priones de hamster no suelen adquirir la enfermedad porque el gen que codifica el prion de hamster difiere en 16 codones del gen murino. Pero ratones transgénicos portadores del gen PrP^C de hamster, además de su gen propio, producen priones cuando se inoculan con priones de hamster. El prion de las ovejas, sin embargo, sí parece saltar a las vacas, porque el gen bovino difiere del ovino en sólo siete posiciones. Por contra, la divergencia entre el prion bovino y el humano abarca más de 30 diferencias. Ante tal disparidad, la posibilidad de transmisión de la vaca al hombre parece bastante remota, aunque no imposible, y por tanto requiere cautela¹⁰. Se supone que durante el ciclo autocatalítico que convierte PrP^C en PrP^{Sc}, se tienen que formar complejos homotípicos para que la conversión progrese, es decir, que el prion ha de interaccionar con la molécula a modificar y que esta interacción implica cierto reconocimiento que no existe cuando ambas proteínas son muy diferentes. Esto parece contradecir la alta incidencia de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que se observa entre judíos israelitas de origen libio, que se achacaba a un alto consumo de sesos de cordero. Sin embargo, investigaciones más recientes (Hsiao et al., 1991) apuntan que esos casos son hereditarios.

Debido a su origen, los priones no inducen la formación de anticuerpos y son considerados por el sistema inmune como autoanti-

¹⁰ Como ya se ha indicado antes, esta generación pronto conocerá la respuesta definitiva a tal interrogante.

genos. Parece por tanto que, como en otras ocasiones, también frente a los priones el hombre está momentáneamente desarmado. Como única perspectiva de control se contempla el futuro uso de fármacos diseñados para estabilizar las hélices en la proteína precursora del prion, evitando así su conversión a la forma patológica. Se ha sugerido también como terapia alternativa la eliminación del gen productor de Pr^{PC} de nuestro genoma, ya que se ha comprobado que en animales tal eliminación no acarrea ninguna anomalía perceptible, por lo que el gen puede no ser esencial.

Pero tras esta digresión sobre los más pequeños agentes infecciosos, retornemos a cuestiones planteadas al inicio de esta exposición. En concreto,... ¿qué significación tienen las partículas subcelulares, si es que tienen alguna, en relación con el origen de la Vida?...¿nos acercamos realmente a ese origen buceando entre las formas de vida más simples que las bacterias?. Consideremos primero este problema siguiendo su evolución histórica, pues no hace mucho tiempo el problema en sí no existía: la Vida parecía surgir continuamente a nuestro alrededor.

La generación espontánea y el origen de la Vida

La existencia de las bacterias se conoce desde que, en el siglo XVII, el holandés Van Leeuwenhoek las observó por vez primera. Sus observaciones se recogen en una serie de cartas dirigidas a la Royal Society de Londres, iniciadas el 9 de Octubre de 1675. En ese siglo se abrió una era singularmente fecunda para la historia del espíritu científico. Los rasgos del pensamiento moderno comienzan a aparecer y Descartes, con su "Discurso del Método", da a la razón conciencia de sí misma. En el terreno científico se dibuja una reacción contra la superstición, el prejuicio teológico y el principio de autoridad. El espíritu crítico se despierta, y la mente se libera al mismo tiempo tanto

de Aristóteles como de la Biblia. Se descarta la continuada intervención de lo sobrenatural en los fenómenos de la naturaleza y se rechaza la explicación por fuerzas ocultas y misteriosas. Se manifiesta, en definitiva, un intento de racionalizar el universo y de construir una verdadera ciencia independiente de la religión o la metafísica, concediendo autoridad exclusiva a la observación y a la experiencia.

La significación y el origen de los pequeños seres descubiertos por Van Leeuwenhoek era entonces un enigma cuya resolución requeriría doscientos años. Hasta mediados del siglo XVII se admitía sin discusión que la materia inerte podía engendrar animales de orden inferior, pensándose que todo lo que fermenta y se pudre se transforma en un nuevo foco de vida. Se trataba de un prejuicio secular, respetable tanto por su antigüedad como por la fama de los hombres que lo sustentaban. Anaximandro -que fué el primero en afirmar que la Tierra era redonda- favorecía la idea de la generación espontánea. Demócrito, Aristóteles y Galeno, Plinio y Lucrecio, todos los físicos y filósofos, cualesquiera que fuesen sus doctrinas y tendencias, sostenían que la vida podía originarse de la podredumbre y referencias en tal sentido se recogían también en el capítulo XIV del Libro de los Jueces de la Biblia (Rostand, 1966). Durante la Edad Media, nociones como la del árbol anserino, el cordero vegetal y el homúnculo eran muy populares. A modo de ejemplo, citaremos que S. Alberto Magno era fiel a la doctrina de la generación espontánea por la fuerza vivificadora de las estrellas. Su discípulo Sto. Tomás de Aquino, defendió esta misma tesis. Así, al referirse a esta cuestión, en su *Summa Theologica* parte de conceptos de Aristóteles y de la noción de "fuerza generadora" de S. Agustín y admite la plena posibilidad de generar animales por efecto del calor durante la putrefacción. Es más, según él, los gusanos que en el Infierno atormentan a los condenados son el resultado de la putrefacción de sus pecados. Es importante considerar estas ideas por razón de que su doctrina fué reconocida por la Iglesia

Católica como la única filosofía verdadera, manteniendo durante siglos la validez del principio de la generación espontánea. No resulta por tanto extraño que un obispo ruso contemporáneo de Pedro I, en su libro *Anales sucintos de los hechos desde el principio del mundo hasta el nacimiento de Cristo*, indicara que Noé no tuvo necesidad de recoger en su arca a todos los animales, pues algunos habrían perecido en el Diluvio para más tarde reaparecer. Entre ellos incluía a ratones, ranas, gusanos, avispas, abejas, moscas y escorpiones que podían generarse de excrementos animales, arenas marinas, tierra putrefacta y cadáveres (Oparin, 1970). Tampoco puede extrañar que, considerando que las aves podían formarse de resina en contacto con sal marina, la carne de gansos y patos pudiera consumirse durante la vigilia bajo la denominación de pescados, lo que más tarde prohibiría el Papa Inocencio III por una disposición especial.

Incluso científicos tan ilustres como Van Helmont, contemporáneo de Descartes, mantenían dicha posibilidad. He aquí una receta textual del fundador de la Fisiología Vegetal para producir ratones, que refleja hasta qué punto se pueden confundir los efectos con las causas: "Si uno arruga una camisa sucia y la abandona donde hay trigo, en unos veinte días la materia contenida en la camisa se altera por el olor del grano y transmuta al trigo con su cáscara en un ratón"¹¹. Si lo que se deseaba obtener era un magnífico enjambre de abejas, podía seguirse entonces esta otra receta infalible de la época, probablemente inspirada en las Geórgicas de Virgilio: "Tómese un becerro y mátese de un golpe en la cabeza; entiérrese en la posición normal del animal vivo, de modo que los cuernos queden al descubierto; déjesele durante un mes, y después, si se le sierran los cuernos,

¹¹ Van Helmont, J.B. (1671). *Des principes de la physique*, 104. Oeuvres de Jean Baptiste Van Helmont traitant des principes de médecine et de physique pour la guérison des maladies, traduction de Jean Le Conte, chez Jean Antoine Hugueton et Guillaume Barbier.

se verá salir volando de ellos a un enjambre de abejas" (De Kruif, 1926).

En la segunda parte del siglo XVII los italianos Redi y Vallisneri demostraron que la generación espontánea no se producía en seres superiores. Sin embargo, los teóricos de la generación espontánea encontraron su último reducto en el mundo de los microorganismos, donde parecía posible explicar cualquier cosa sin que se pudiera demostrar entonces la contraria. Así se planteó de nuevo el problema de la generación espontánea en el terreno de la vida microscópica, reiniciándose un gran debate que se prolongaría hasta finales del siglo pasado. La acalorada controversia que durante el siglo XVIII mantuvieron dos clérigos (Needham, que admitía que los microorganismos se originaban del medio ambiente por reagrupamiento espontáneo de moléculas de materia inerte, y Spallanzani, que refutaba tal teoría) inició precisamente el despegue de la Microbiología como ciencia, y fué precursora de técnicas microbiológicas básicas, como la rutinaria operación de mantener los cultivos microbianos tapados con algodón para retener como un filtro a los microorganismos del aire (Pelczar et al., 1977).

En 1861, Pasteur, de cuya muerte se cumplieron 100 años el pasado curso, resolvió científicamente la controversia sobre la generación espontánea y ganó con ello el Premio instituido por la Academia Francesa de Ciencias para quien aclarara esta cuestión. Los experimentos recogidos en su famoso trabajo *Memoria sobre los cuerpos organizados que existen en la atmósfera. Examen de la doctrina de las generaciones espontáneas*, demostraban de modo irrefutable que hasta las bacterias y otros microorganismos proceden de progenitores semejantes a ellos. A partir de ese momento el problema de la generación espontánea fué sustituido en términos científicos por el del origen de la Vida, pues en último término dicha demostración perfiló el interrogante del origen del primer progenitor.

Por desgracia el genio de Pasteur no continuó esta línea de trabajo, porque por aquella época estaba empeñado en convencer al mundo científico de que todos los procesos fermentativos eran resultado de la actividad microbiana. Cosa que lograría tras enfrentarse con grandes figuras de la Química de la época, como Liebig, Wohler y Berzelius, quienes consideraban que esos procesos ocurrían sin participación de seres vivos. Por ello, habría que esperar aún más de 60 años hasta que Oparin, Haldane, Urey, Miller, Fox, Orgel, Ponnamperuma, Oro, y otros, reiniciaran experimentos en este área.

Evolución prebiótica

El trabajo de Pasteur demostró que la posibilidad de crear vida no se da en las condiciones actuales, pero no niega que se haya dado en un pasado remoto. Es obvio que la Vida en la Tierra, como el planeta mismo, ha debido tener un origen y esta cuestión ha quedado planteada en términos científicos como un desafío al espíritu inquisitivo del hombre, al margen de consideraciones metafísicas. Para la Ciencia, sin embargo, apenas han quedado huellas inequívocas de ese origen. La Vida podría haber llegado a nuestro planeta desde algún lugar del Universo. Pero esta interpretación, basada en proposiciones originales de Arrhenius a primeros de este siglo, aparte de su improbable verosimilitud, no soluciona en realidad nada, sino que desplaza en el espacio y en el tiempo el problema del origen.

Bajo condiciones que simulan el ambiente de una Tierra arcaica, se han realizado numerosos y sugestivos experimentos que demuestran que es posible sintetizar los sillares estructurales básicos sobre los que descansa la Vida a partir de compuestos simples que abundaban en tiempos precámbricos (Miller, 1995). Mezclas de metano, amoníaco, hidrógeno, agua, cianhídrico, cianamida, formaldehído y otros compuestos se han convertido, bajo la acción de

radiaciones de alta energía, en aminoácidos, azúcares, nucleótidos y un sinfín de compuestos característicamente asociados a los seres vivos. Realmente, en ausencia de organismos vivos y de atmósfera oxidante, aún por aparecer, cualquier compuesto formado tendería a permanecer y acumularse, sobre todo en ambientes acuosos. En este sentido, se ha calculado que hasta el 1% del océano original pudo haber estado constituido por esos compuestos orgánicos recién formados, lo que representaría una masa de más de un billón de toneladas (Asimov, 1979). Entonces, en palabras de Haldane, "el océano primitivo debió alcanzar la consistencia de una sopa caliente" (Wells et al., 1931). Ciertas versiones sugieren que estos compuestos polimerizaron, formaron macromoléculas y membranas, y organizaron así las células primitivas (Fox y Dose, 1977). La Tierra dejó de tener entonces un aspecto desolador y se convirtió en el crisol de un alquimista, en un gigantesco tubo de ensayo cósmico, cuyo particular contenido condujo a la aparición de lo vivo casi tan inevitablemente como antes había originado la formación de las rocas y los mares.

Hay que considerar, sin embargo, que los compuestos que había en la Tierra cuando ocurrió la biogénesis ni se encontraban ni se encuentran sólo en nuestro planeta. Trazas espectrales de esas mismas moléculas sencillas (como cianoacetileno, formaldehído y otros compuestos), que antes se suponía exclusivas de la Tierra, se han encontrado también en el espacio interestelar. Además, muchos de los compuestos sintetizados en el laboratorio simulando condiciones prebióticas han aparecido también en objetos estelares, como es el caso del meteorito Murchison (Oró, 1995). Y hasta hay quien aventura -no sin optimismo- que, incluso dentro de nuestro sistema solar Titán, el satélite de Saturno, puede ser actualmente un gigantesco laboratorio de síntesis de compuestos precursores (Sagan, 1994). Parece por tanto que el Universo entero podría estar preparado para la emergencia de la Vida, a la espera de la repetición de algunas condiciones singulares.

En mi opinión, sin embargo, muchos de los hallazgos sobre evolución prebiótica difieren poco del paso que dió Wohler el pasado siglo cuando sintetizó la urea a partir de compuestos inorgánicos. Fascinación aparte, ni uno sólo de esos experimentos arroja luz sobre la clave esencial del problema. El antepasado original debía poseer información genética, es decir, instrucciones hereditarias sobre cómo operar y reproducirse, y también debía contar con algún modo de ejecutar dichas instrucciones, pues de lo contrario no habría dejado descendientes. Pero esto encierra un engañoso razonamiento circular. Porque a nivel molecular nos encontramos con la siguiente paradoja: que la manifestación de lo vivo implica multiplicación del material genético, lo cual requiere proteínas que, a su vez, están codificadas por el genoma. Dicho con otras palabras, se trata de decidir qué fué primero, el DNA capaz de replicarse y codificar proteína (que sería el huevo) o la proteína necesaria para llevar a cabo tal replicación y la expresión del mensaje genético (que sería la gallina). Con los esquemas actuales, explicar el origen de la Vida implica que ambos tipos de compuestos tendrían que haber aparecido al azar y simultáneamente. A este respecto, convendría recordar que la posibilidad de llegar a formar aleatoriamente una sola cadena proteica del ser humano es de 1 contra un 1 seguido de tantos ceros como letras tienen las obras completas de Shakespeare (Hoyle, 1982).

Desde que hace unos años se descubrió que ciertos RNAs tienen actividad catalítica, la idea de un mundo basado en el RNA, previo al actual con soporte en el DNA, ha ganado adeptos. La significación de los ribozimas, enzimas hechos de RNA, es importante porque podría resolver en parte el problema antes señalado. Quizás, como sugieren las investigaciones de Orgel (1994), nos haya precedido una Biología centrada en el RNA, que pronto fué suplantado por el DNA una vez que las proteínas ya habían aparecido y se ensamblaban a partir de aminoácidos siguiendo un código genético primitivo de

RNA. Los virus de nuestros días con genoma RNA serían entonces un vestigio de aquel mundo. Si se lograran moléculas de RNA con actividad polimerasa, éstas actuarían a la vez como molde y como enzimas de su propia replicación, lo que unido a la capacidad única del RNA para albergar un genotipo y expresar un fenotipo, haría teóricamente posible ese mundo postulado de RNA. Sin embargo, una objeción importante a esta idea es la inestabilidad de la ribosa en condiciones de vida prebiótica, que difícilmente pudo acumularse en concentraciones apreciables (Miller, 1995). Alternativamente, se ha sugerido que el peptidnucleico, un análogo del DNA con esqueleto peptídico como el de una proteína, podría haber existido en la "sopa prebiótica" como material genético inicial (Nielsen, 1995). Estas y otras posibilidades ofrecen sin embargo aspectos nebulosos.

Es probable que el origen real de la Vida sea siempre un secreto, pues incluso si el hombre lograra crearla nunca podría estar seguro de que la Naturaleza empleó el mismo método. En cualquier caso, solo tres cosas parecen actualmente claras: que, dada la homogeneidad bioquímica y estructural de lo viviente, la Vida sólo comenzó una vez (o varias de modo idéntico); que las primeras formas de Vida fueron microscópicas; y que, lejos de ser una etapa pasajera hacia otros niveles, la Vida persiste aún a dicha escala entre nosotros.

La constancia de lo pequeño en la evolución biológica

Dos años antes de los estudios de Pasteur sobre la generación espontánea, una revolución científica puso en evidencia que el mundo vivo es algo diferente del resto del mundo físico, porque es un mundo en movimiento. Me refiero a la innovación que supuso la teoría de la evolución enunciada por Darwin y Wallace. La Vida, en efecto, no es algo estático sino que cambia con el tiempo. Por ejemplo, hace diez millones de años el mundo físico era esencialmente el mismo que hoy

y sus leyes eran también las mismas. Pero el mundo vivo es radicalmente distinto (entre otras cosas porque hace diez millones de años no había seres humanos que consideraran estas cuestiones). A diferencia de lo que ocurre en Física, cada generalización en Biología no es más que un eslabón en la cadena del tiempo y la evolución misma actúa como creador real de la novedad y la originalidad en el universo viviente.

La Física contemporánea revela que la materia se compone de átomos formados por partículas subatómicas elementales, que a su vez están compuestas por partículas más pequeñas. De manera análoga, las formas de vida estructuralmente más simples alcanzan el nivel subcelular. Como hemos visto, después de las células bacterianas más pequeñas se descubrieron los virus, que son acelulares, luego los virus defectivos, virus-satélite o virusoides, posteriormente los viroides y, más recientemente, los priones o virinos. El concepto de partícula biológica, como el de materia, parece desdibujarse así en sus manifestaciones más simples. Pero mientras que en Física las partículas más elementales preceden a las más complejas, en Biología no es así.

Esta es otra paradoja importante que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar el origen de la Vida y los primeros pasos de la evolución biológica. Un virus, por definición, no puede preceder evolutivamente a las bacterias pese a ser estructural y funcionalmente más simple que aquellas. Menos aún los viroides y los priones. Todos estos patógenos infecciosos, tal como los conocemos, requieren células para replicarse, y por tanto, sólo han podido alcanzar la categoría de sistemas autoreplicativos, es decir de sistemas vivos o cuasi-vivos, en una etapa posterior a la entrada de las células en el marco de la evolución biológica. En otras palabras, para ellos no hay vida sin vida. Son fruto tardío de una evolución que parece favorecer las formas más eficientes de replicación con preferencia a las que presentan

una complejidad innecesaria. Los virus, en concreto, parecen ser los elementos genéticos más abundantes en la biosfera (Reaney, 1982). Esto plantea la cuestión de que en Biología lo simple no tiene necesariamente que ser menos evolucionado, y añade un nivel de complicación adicional al problema del origen de la Vida, que debe de solucionarse en términos de una evolución química prebiótica.

A nivel celular, la tendencia evolutiva a mantener lo pequeño y eficiente es evidente, dada la antigüedad de la vida bacteriana que ha llegado a nuestros días. Es decir, la vida procariótica parece una constante evolutiva, un modelo desde el que iniciar nuevos ensayos y no una mera reliquia del pasado. Por tanto, ¿qué se deduce de considerar el largo recorrido que va desde el origen de la Vida hasta la aparición del síndrome de las vacas locas?. La conclusión de que -contra la opinión según la cual la historia de la Vida es un proceso predecible y de complejidad gradualmente creciente- el progreso no gobierna la evolución. Ni siquiera constituye una fuerza propulsora importante del mismo. La Vida surgió a un nivel bajo de complejidad, el más sencillo que cabe concebir independientemente y que puede conservarse. Este estilo de vida, el bacteriano, ha perdurado, es muy común y ha tenido mucho éxito (Gould, 1994). A través del tiempo, en un esquema ideal de coordenadas frecuencia-complejidad, algunos organismos se han desplazado hacia valores de complejidad creciente y otros han sido reabsorbidos de nuevo a zonas de baja complejidad por "evolución retrógrada". Pero el modo de vida bacteriano no ha cambiado nunca de posición. Lo único que ha hecho ha sido crecer.

Para el famoso arzobispo anglicano James Ussher el mundo empezó exactamente a las 9 de la mañana del domingo 23 de Octubre del año 4004 a.C. Al menos así lo documentó pormenorizadamente en 1654 en su libro *Anales del Mundo deducidos del Origen del Tiempo*, basándose en la cronología bíblica. El astrónomo Johannes Kepler, en cambio, había calculado en 1598 que el día de la creación

fué el 27 de abril del 3877 a.C., también domingo (Guerrero y Urmeneta, 1994). Hoy sabemos que la Tierra tiene unos 4.500 millones de años y que los microfósiles más antiguos, encontrados en los estromatolitos de la Formación Warrawoona al oeste de Australia, tienen 3.500 millones de años. Su morfología es la de un ser vivo similar a las actuales cianobacterias (Awramik, 1983), pero no parecen representar los organismos más antiguos sobre la Tierra porque son ya demasiado complejos y evolucionados. Además su similitud con las cianobacterias es sólo morfológica y no fisiológica, porque en su versión moderna estas bacterias son aerobias y aquellas aparecieron bajo la atmósfera anaerobia y fuertemente reductora que caracterizaba a la Tierra primitiva. La situación actual de la atmósfera, con alto contenido en oxígeno, se alcanzó hace unos 1.500 millones de años y se debió precisamente a la aparición de organismos unicelulares con capacidad para realizar fotosíntesis oxigénica (Kasting, 1993). El origen de la Vida parece, por tanto, muy anterior a los estromatolitos y existen serios indicios de que puede remontarse hasta hace al menos 3.800 millones de años¹². De los tres grandes tipos de organización celular que componen el mundo biológico actual (arqueobacterias, eubacterias y eucariotas), el tipo más antiguo parece ser el representado por las arqueobacterias termófilas, pero es también dudoso que estas células sean los antepasados de los otros tipos. Sea como fuere, nos encontramos con que la vida microbiana es llamativamente antigua y que apareció muy temprano sobre la Tierra en tiempos precámbricos. Dada la rapidez con que afloró, parece que era un suceso probable, es decir, difícilmente explicable por meros sucesos químicos aleatorios (Sagan et al., 1993).

Todo lo anterior da pie a hacer una reflexión, que puede parecer heterodoxa en un mundo antropocéntrico. En comparación con los

¹² La antigüedad del meteorito Allen Hills-84001, con supuestas bacterias fósiles de procedencia marciana, no supera esta fecha.

3.500 millones largos de años de existencia de las bacterias, el hombre se separó como rama independiente del resto de los primates hace tan solo un par de millones de años. Es decir, en el reloj de la historia de la Vida, hace prácticamente un instante. Por eso, aunque el hombre se crea el centro de la biosfera, debe recordar que ésta fué hecha en su ausencia y que él mismo, en términos biológicos, es una colonia pluricelular, andante y pensante, derivada de bacterias. Esta afirmación, que puede parecer excesiva a primera vista, no es ya una mera hipótesis cuando se ponen de manifiesto modernos datos sobre la implicación de las bacterias en la formación de las células eucariotas que forman los organismos superiores (Maurel, 1994; Margulis y Sagan, 1995a,b; De Duve, 1996). Las bacterias no solo hicieron (y hacen todavía) posible las condiciones para la existencia de la vida actual sino que hicieron la Vida misma. Son las bacterias las que han vivido más tiempo en este planeta, las que llevaron originariamente la antorcha de la evolución, las que nos han precedido y -con toda seguridad- las que nos sobrevivirán. Bajo cualquier condición extrema imaginable siempre habrá una bacteria mucho mejor adaptada que el hombre para poder iniciar una evolución posterior. Baste la consideración de un solo ejemplo: ante la eventualidad de un holocausto nuclear, la bacteria *Micrococcus radiodurans* está capacitada para soportar una radiación atómica de 6.5 millones de roetgens, o lo que es igual, una dosis 10.000 veces más letal que la que pueden resistir los seres humanos (Matthews, 1996).

Cabe imaginar por tanto la Vida en el planeta sin la sombra del hombre. Así fué durante muchísimo tiempo, antes y después de los dinosaurios. Pero no cabe imaginar la Vida sin reconocer la silenciosa e infatigable actividad de las bacterias que han originado toda la cohorte de entidades pluricelulares y subcelulares que nos rodean...

Con esto llegamos al final de un soliloquio que me ha llevado insensiblemente desde ecos del pasado al planteamiento de interrogan-

tes actuales que la Biología en general, y la Microbiología en particular, aún no han aclarado por completo. La dinámica de los avances científicos es acelerada y posiblemente la solución a alguno de los problemas esbozados se esté escribiendo ya entre líneas en alguna revista científica especializada.

Para terminar, permítanme una consideración sobre esta visión que les ofrezco. Contrariamente a lo que imaginan, no es una puesta de sol. Es la imagen invertida de un foco de luz visto a través de un vino que está siendo fermentado por una masa de levaduras. Con ello quiero significar que el estudio de los microorganismos, además de ciencia, puede ser un arte.

Referencias

- Alper, T., Haig, D.A. y Clarke, M.C. (1966).- *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 22: 278-284.
- Alper, T., Cramp, W.A., Haig, D.A. y Clarke, M.C. (1967). - *Nature* 214: 764-766.
- Asimov, I. (1979).- *Guide to Science*. Basic Books Inc., Publishers. New York.
- Avramik, S.M. (1983).- *Precambrian Res.* 20: 357-374.
- Bessen, R.A., Kocisko, D.A., Raymond, G.J., Nandan, S., Lansbury, P. T. y Caughey, B. (1995).- *Nature* 375: 698-700.
- Bloch, A. (1996).- *La ley de Murphy*. Ediciones Temas de Hoy, S.A., Madrid.
- Brock, T.D. (1975).- *Milestones in Microbiology*. American Society for Microbiology. Washington, D.C.
- Brock, T.D. y Madigan, M.T. (1991). - *Biology of Microorganisms*. Prentice Hall Inc., London.
- Burks, A.W. (1966).- *Theory of self-reproducing automata*. University of Illinois Press, Urbana, Ill.

Burnet, M. (1967). - *Natural History of Infectious Diseases*. Cambridge University Press, London.

Cann, A.J. (1993).- *Principles of Molecular Virology*. Academic Press, London.

Carreras, A. (1991). - *Miasmas y retrovirus*. Fundación Uriach, Barcelona.

Cohen, F.E., Pan, K.M., Huang, Z., Baldwin, M. Fletterick, R.J. y Prusiner, S.B. (1994). - *Science* 264: 530-531.

Cox, B. (1994).- *Current Biol.* 8:744-748.

De Duve, C. (1996).- *Investigación y Ciencia* 237: 18-27.

De Kruif, P. (1926). - *Microbe Hunters*. Harcourt & Brace, New York.

Diener, O.T y Raymer, W.B. (1967).- *Science* 158: 378-379.

Diener, O.T. (1982).- *Ann. Rev. Microbiol.* 36: 239-258.

Doyle, R.J. y Lee, N.C. (1986). - *Can. J. Microbiol.* 32:193-200

Fenner, F., McAusland, B.R., Mims, C.A., Sambrook, J. y White, D.O. (1974).- *The Biology of Animal Viruses*. Academic Press, London.

Fox, S.W. y Dose, K. (1977).- *Molecular Evolution and the Origin of Life*. Marcel Dekker, New York.

Gacto, M. (1983).- *Fenómenos de interferencia viral*. En: Temas de Microbiología, vol. I, Ediciones Universidad de Salamanca.

Guerrero, R. y Urmeneta, J. (1994). - *Evolución antes de la evolución*. En: Descifrar la Vida. Secretariado de Publicaciones. Universidad de Sevilla.

Gould, S.J. (1994). - *Investigación y Ciencia* 219: 55-61.

Gross, H.J., Domdey, H., Lossow, C., Jank, P., Raba, M., Alberty, H. y Sanger, H.L. (1978). - *Nature* 273:203-208.

Hoyle, A. (1982).- *Evolution from space*. University College Cardiff Press, UK.

Hsiao, K., Baker, H.F., Crow, T.J., Poulter, M. y Owen, F. (1989).- *Nature* 338: 342-345.

Hsiao, K., Meiner, Z., Kahana, E., Cass, C. y Kahana, I. (1991).- *New Engl. J. Med.* 324: 1091-1097.

Kasting, J.F. (1993).- *Science* 259: 920-926.

Kitamoto, T., Otha, M., Dohura, K. Hitosi, S., Terao, Y. y Tateishi, J. (1993).- *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 191: 709-714.

Kretzschmar, H.A., Prusiner, S.B., Stowring, L.E. y DeArmond, S.J. (1986).- *Amer. J. Pathol.* 122: 1-5.

Lane, L.C. (1973).- *The divided genome of bromoviruses*. En: *Viral replication and cancer*. Ed. Labor, S.A., Barcelona.

Loeffler, F. y Frosch, P. (1898).- *Zentr. Bakter., Abt. I Orig.* 23: 371-372.

Margulis, L. y Sagan, D. (1995a).- *Microcosmos*. Ed. Tusquets. Barcelona.

Margulis, L. y Sagan, D. (1995b).- *What is life?*. Simon & Schuster, New York.

Matthews, P. (1996).- *The Guinness Book of Records*. Guinness Publishing Ltd., London.

Maurel, M.C. (1994).- *Les origines de la vie*. Syros Pub., Paris.

Miller, S.L. (1995).- *Microbiologia SEM* 11: 161-172.

Nielsen, P.E. (1995).- *Microbiologia SEM* 11: 209-216.

Oparin, A.I. (1970).- *Origen de la vida sobre la Tierra*. Editorial Tecnos, Madrid.

Orgel, L.E. (1994). - *Investigación y Ciencia* 219: 47-53.

Oró, J. (1995). - *Microbiologia SEM* 11: 145-160.

Pan , K.M., Baldwin, M., Nguyen, J., Gasset, M. y Serban, A. (1993).- *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 10962-10966.

Pelczar, M.J., Reid, R.D. y Chan, E.C.S. (1977). - *Microbiology*. McGraw Hill Book Co., USA.

Potts, M. (1994). - *Microbiological Rev.* 58:755-805.

Prusiner, S.B. (1982).- *Science* 216: 136-144.

Prusiner, S.B., Gajdusek, D.C. y Alpers, M.P. (1982).- *Ann. Neurol.* 12: 1-9.

Prusiner, S.B. (1987).- *N. Engl. J. Med.* 317: 1571-1581.

Prusiner, S.B. (1989).- *Ann. Rev. Microbiol.* 43: 345-374.

Prusiner, S.B. (1991).- *Science* 252: 1515-1522.

Prusiner, S.B. (1994).- *Ann. Rev. Microbiol.* 48: 655-686.

Prusiner, S.B. (1995).- *Investigación y Ciencia* 222: 14-21.

Reaney, D.C. (1982). - *Ann. Rev. Microbiol.* 36:47-73.

Reed, G. y Nagodawithana, T.W. (1991). - *Yeast Technology*. Van Nostrand Reinhold Publ., New York.

Rostand, J.(1966).- *Introducción a la Historia de la Biología*. Ediciones Península, Madrid.

Sagan, C., Thompson, W.R., Carlson, R., Gurnett, D. y Hord, C. (1993).- *Nature* 365: 715-721.

Sagan, C. (1994).- *Investigación y Ciencia* 219: 63-69.

Stanier, R.Y., Ingraham, J.L., Wheelis, M.L. y Painter, P.R. (1986). - *The Microbial World*. Prentice-Hall, New Jersey.

Twort, F.W. (1915).- *Lancet* 189: 1241-1243

Van Helvoort, T. (1996). - *ASM News* 62: 142-145.

Weissmann, C. (1994).- *Science* 264: 528-530.

Wells, H.G., Huxley, J. y Wells, P. (1931).- *The Science of Life*. Cassell and Co. Ltd., London.

Williams, G. (1966).- *Virus Hunters*. Hutchinson & Co. Publ. Ltd., London.

