

## HISTORIA DE LA BIOLOGÍA CELULAR A TRAVÉS DE LOS SELLOS POSTALES (II)

por ANTONIO J. JIMÉNEZ LARA Y JUAN J. BORREGO

DEPARTAMENTOS DE BIOLOGÍA CELULAR, GENÉTICA Y FISIOLOGÍA Y DE MICROBIOLOGÍA.

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

AJJIMENEZ@UMA.ES; JJBORREGO@UMA.ES

*Palabras clave: Biología Celular, Historia, sellos postales.*

*Keywords: Cellular Biology, History, postage stamps.*

**Resumen:** Se realiza una revisión de la historia de la Biología Celular a través de los sellos postales. En el primer artículo se realiza un desarrollo histórico de esta disciplina dentro de la Biología.

**Abstract:** A review of the history of Cell Biology is made through postage stamps. In the first article a historical development of this discipline within Biology is made.

## La teoriacelular

El científico inglés Robert Hooke (1635–1703) (Fig. 1), director de experimentación de la prestigiosa *Royal Society* de Londres, fue quien por primera vez describió la presencia de células. Mirando finas laminillas de corcho bajo un microscopio compuesto, basado en el de Janssen con capacidad de aumentar hasta 30 veces, comprobó que estaba constituido por estructuras que formaban un panal, a las que denominó con la palabra latina *cella* (celda; *cellula*, pequeña celda). Hooke publicó esta observación en la *Royal Society* en 1665, dentro de su libro *Micrographia: or Some Physiological Descriptions of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses. With Observations and Inquiries Thereupon* (*Micrografía: algunas descripciones fisiológicas de cuerpos diminutos mediante lentes magnificadoras*). En esta obra, además, describió diferentes estados del desarrollo de las hormigas, algunas estructuras anatómicas de las pulgas y los esporangios del hongo del género *Mucor*. Más tarde, Hooke pudo comprobar que las células también existían en otros tejidos vegetales.

A pesar de que la existencia de las células quedó suficientemente registrada a finales del siglo XVII, tardó en entenderse su importancia como unidad funcional y estructural. Para ello fue necesario el desarrollo, en el siglo XIX, de la teoría celular. Al respecto fue esencial el estudio de los tejidos vegetales llevado a cabo por botánicos, zoólogos y anatomistas. El desarrollo de la teoría celular, por otro lado, va a estar ligado a la aparición de la histología, disciplina que puede considerarse propuesta en 1819 por Karl Mayer (1787–1865) en su obra *Ueber Histologie und eine neue Eintheilung der Gewebe des menschlichen Körpers* (Acerca de la histología y nueva clasificación de los tejidos del cuerpo humano).



**Figura 1.** Robert Hooke. Yibuti (2006), catálogo Yvert et Tellier n.º 868.

El anatomista francés Xavier Bichat (1771–1802) (Fig. 2a), célebre por definir la existencia de 21 tejidos o “membranas”, acuñó por primera vez el término histología en el lenguaje científico escrito. El anatomista italiano Marcello Malpighi (1628–1694) (Fig. 2b), que destacó por sus descripciones microscópicas de la red pulmonar y capilar, es considerado por algunos historiadores como el fundador de la histología y anatomía microscópica. También se le considera padre de la fisiología y embriología. Mediante sus observaciones microscópicas, Malpighi confirmó la existencia de células vegetales, que llamó “utrículos”, describiéndolas en su obra titulada *Anatomia Plantarum* (Anatomía de las plantas), publicada entre 1675 y 1679 en la *Royal Society*. Sus observaciones

ayudaron a diferenciar lo que en realidad eran las células de la simple cavidad formada por las paredes de células muertas, como describió Hook. En su obra

*De viscerum structura exercitatio anatomica* (1666, Ejercicio anatómico sobre la estructura de las vísceras) Malpighi empleará el término “micrología”.



**Figura 2.** (a) Xavier Bichat. Francia (1959), catálogo Yvert et Tellier n.º 1211. (b) Marcello Malpighi. Transkei (Sudáfrica) (1985), catálogo Michel n.º 177.

El botánico francés François Vicent Raspail (1794–1878) fue uno de los precursores del estudio microscópico de los tejidos vegetales. Anticipó la idea de una membrana celular selectiva y elaboró el concepto de célula como unidad metabólica. También intentó elaborar una teoría sobre la fisiología celular. Raspail formuló el aforismo latino *Omnis cellula e cellula* en relación con el origen de las células, aunque no llegó a profundizar sobre ello. En este panorama histórico, van a destacar otras dos figuras, el botánico alemán Mathias Schleiden (1804–1881) y el fisiólogo alemán Theodor Schwann (1810–1882), por promulgar los primeros principios de la teoría celular. Schleiden, en primer lugar, en su obra publicada en 1838 *Contributions to our Knowledge of Phytogenesis* (Contribuciones a nuestro conocimiento sobre la fitogénesis), establece que los organismos vegetales están formados por células que además contienen un núcleo. La apreciación de Schleiden es relevante por cuanto considera que las células tienen una vida independiente como tales y otra como consecuencia de formar parte de la planta. Schwann apreció que las células de un animal en desarrollo, como el renacuajo, tienen un núcleo y también la existencia de uniformidad en la estructura microscópica de los tejidos. En 1839, un año después de la publicación de Schleiden, Schwann publica su obra *Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen* (Investigaciones microscópicas sobre la coincidencia de los animales y las plantas en la estructura y el crecimiento), donde establece que tanto los organismos animales como vegetales son un agregado de seres individualizados e independientes. Es decir, que la célula es la partícula elemental del

organismo. En esta monografía describe la estructura de músculos y nervios, incluyendo la fibra mielínica donde interviene la célula que quedó denominada con su epónimo, célula de Schwann.

También el trabajo de Schwann destaca porque acuña el término “metabolismo” asignado a la totalidad de procesos químicos que tienen lugar en la célula. El mérito de Schleiden y Schwann fue conjuntar sus observaciones y exponer los dos principios generalizables que son la base de la teoría celular: todos los organismos vivos están compuestos por una o más células; y la célula es la unidad básica de estructura y organización de los organismos. El desarrollo de la teoría celular fue lento, debido a la precariedad de las técnicas disponibles y a las dificultades que tuvo que afrontar la aceptación del nuevo paradigma. Otro obstáculo relevante para el desarrollo de la teoría celular residió en que los descubrimientos en torno a la célula no eran considerados beneficiosos por todos, puesto que chocaban con los paradigmas religiosos y filosóficos de la época. El nacimiento de la biología celular coincidía con dos debates presentes en la ciencia europea durante los siglos XVII y XVIII. Uno de ellos provenía de los vitalistas, que opinaban que los seres vivos no podían crearse a partir de las mismas sustancias químicas que existían en el mundo natural. En el siglo XIX, Bichat y el químico alemán Justus von Liebig (1803–1873) eran de los defensores más influyentes de esa teoría (Figs. 2a y 3). Algunos vitalistas creían que las células se creaban dentro de las células. Otros opinaban que cristalizaban de forma espontánea.





**Figura 3.** Justus von Liebig. Alemania (1953), catálogo Michel n.º 166.

El segundo debate venía de los preformistas que postulaban que los organismos se originaban a partir de versiones en miniatura de ellos mismos. Un ejemplo de la visión preformista se aprecia en los dibujos que en 1694 publica el microscopista neerlandés Nicolaas Hartsoeker (1656–1725), donde se representan pequeños seres humanos, que llamó “homúnculos”, dentro de un espermatozoide. Fuera de estas corrientes de pensamiento solo un pequeño grupo de científicos defendía que los seres vivos nacían de los seres vivos. En este sentido, destaca la aportación del científico alemán Robert Remak (1815–1885), a finales de la década de 1830, que estudiando la sangre de pollo distinguió cómo una célula se dividía, es decir, cómo una célula se origina a partir de otra. El médico y botánico alemán Hugo von Mohl (1805–1872) también observó el nacimiento de células vegetales en meristemas.

En consonancia con las corrientes de pensamiento de su época, tanto Schleiden como Schwann, a pesar de sus aportaciones a la teoría celular, todavía consideraban veraz la teoría de la generación espontánea. Por ello, la consolidación de la teoría celular no solo requería identificar las células, sino además entender su origen y el papel que tienen en la vida, es decir, su jerarquía orgánica. El alemán Rudolf Virchow (1821–1902) (Fig. 4) fue quien resolvió este aspecto tan relevante. A través de sus estudios, Virchow llegó a la conclusión de que el fenómeno por el que las células se originan a partir de la división de otras es una propiedad universal de los seres vivos, retomando el aforismo *Omnis cellula e cellula* pronunciado por Raspail. Por ello, Virchow postula que

todas las células de un organismo proceden de una, existiendo la continuidad entre organismos a través de las células germinales. Virchow, en 1858, publica una obra relevante, *Die Cellularpathologie* (Patología celular), constituida por una serie de conferencias que pronunció en el Instituto de Patología de Berlín.



**Figura 4.** Rudolf Virchow. Alemania, Berlín (1953), catálogo Michel n.º 96.

Virchow con su obra también establece una base celular en los procesos patológicos e indica la necesidad del microscopio para el diagnóstico médico. Por tanto, Virchow acaba aportando tres nuevos principios a los iniciales dados por Schleiden y Schwann en la teoría celular: toda célula proviene de otra; la fisiología normal es la función de la fisiología celular; y la enfermedad es la alteración de la fisiología de la célula.

En el desarrollo de la histología en la segunda mitad del siglo XIX, destacan las contribuciones de cuatro investigadores alemanes: Johannes Müller (1801–1858), Jacob Henle (1809–1885), Albert Kölliker (1817–1905) y Johannes Evangelista Purkinje (1787–1869). Müller promulgaba la existencia de similitudes entre células animales y vegetales. A Henle, discípulo predilecto de Müller, se le debe el conocimiento moderno de los tejidos epiteliales. La obra de Henle *Allgemeine Anatomie* (Anatomía general), publicada en 1841, constituye el primer tratado de histología microscópica. En ella inicia la histología moderna integrando la teoría celular con la de los tejidos de Bichat, clasificando los tejidos de acuerdo con sus relaciones, desarrollo y función. Kölliker destaca por sus investigaciones en invertebrados, embriones

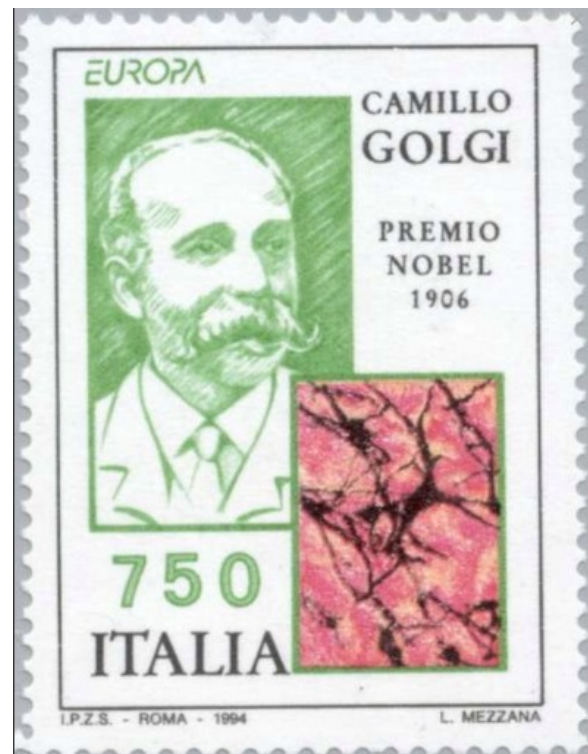
de anfibios y mamíferos, pero sobre todo en la estructura de diversos tejidos, incluyendo el nervioso. La teoría celular fue llevada al campo de la embriología gracias a Kölliker, que en 1845 propuso la naturaleza celular de los gametos y más tarde evidenció la existencia de mitosis en el desarrollo. Purkinje (Fig. 5) fue el primer investigador que observó el movimiento ciliar y describió la estructura de la neurona.



**Figura 5.** Jan Evangelista Purkinje. Checoslovaquia (1987), catálogo Michel n.º 2927.

Uno de los escollos que aún encontraba la teoría celular para su total aceptación consistía en demostrar que la entidad celular independiente está presente en todos los tejidos. En algunos tejidos animales se sugería la existencia de una continuidad del protoplasma entre las células. Uno de los retractores de la teoría celular en este sentido fue Ernst Haeckel (1834–1919), que defendía, con su teoría reticularista, la existencia de un sistema sincitial en los tejidos animales. Esta teoría se concentraba sobre todo en el tejido nervioso, donde pocos investigadores consideraban que existía una libre terminación de las células nerviosas. Con la teoría celular aún recientemente promulgada, en 1873, el médico italiano Camillo Golgi (1843–1923) (Fig. 6) descubre que el uso de una solución de nitrato de plata aplicada al tejido nervioso produce una reacción negra en el interior de solo algunas neuronas. Golgi observó que las neuronas formaban una red continua de conexiones a modo

de una reticulación. Gracias a este método hizo descripciones relevantes sobre la anatomía de las células nerviosas, aunque encuadrada en la teoría reticularista.



**Figura 6.** Camillo Golgi. Italia (1994), catálogo Unification n.º 2139.

Por entonces, el médico español Santiago Ramón y Cajal (1852–1934) (Fig. 7a) empieza a estudiar sistemáticamente el tejido nervioso. En el sistema nervioso central, el aislamiento de las células individualizadas era muy complicado, a diferencia del sistema nervioso periférico y otros tejidos. Ramón y Cajal lo intentó, pero solo ocasionalmente conseguía aislar alguna célula de la neuroglia.

Su estudio del tejido nervioso dio un giro radical cuando su amigo, el neurólogo español Luis Simarro (1851–1921) (Fig. 7b), le dio a conocer el método desarrollado por Golgi. Ramón y Cajal, en 1888, perfecciona el método de Golgi y lo aplica al estudio del sistema nervioso en diversos animales y en su desarrollo embrionario.





**Figura 7.** (a) Santiago Ramón y Cajal. España (2003), catálogo Edifil n.º 3964. (b) Luis Simarro. España (2022), catálogo Edifil n.º 5549.

Ramón y Cajal concebía que la visión del entramado reticular aportada por Golgi, donde se suponía un “todo contacta con todo” mediante un panteísmo protoplásmico, era incompatible con las evidencias fisiológicas, que en cambio requieren una articulación interneuronal. Por ello, Ramón y Cajal se dedicó a buscar las ramificaciones finales de los axones y sus contactos con otras neuronas, detallando la anatomía microscópica y la organización de los elementos nerviosos en la retina, cerebelo, médula espinal, etc.

Ramón y Cajal logró demostrar que las neuronas son unidades anatómicas independientes, que actúan unas sobre otras por contacto o articulación de sus prolongaciones, siendo por tanto contiguas y nunca continuas. Con sus observaciones propuso su teoría neuronal, que postulaba que la información viajaba en un sentido en la neurona, atravesando las sinapsis y transmitiéndose a la siguiente neurona. Esta concepción encontró la oposición de Golgi y su escuela, que incluso seguían considerando a las dendritas con una función exclusivamente nutritiva.

A pesar de ello, la concepción neuronal de Ramón y Cajal contó con la aprobación de algunos prestigiosos investigadores extranjeros que admiraban su trabajo, destacando Kölliker y también Wilhelm His (1863–1934), Gustaf Retzius (1842–1919) y Wilhelm Waldeyer (1836–1921). Waldeyer fue quien, en 1891, introduce el término de “neurona”, donde implica a todas sus prolongaciones, aceptándose que la fibra nerviosa es su axón (Fig. 8). Con su descubrimiento de organización celular en el tejido nervioso, Ramón y Cajal salva el último escollo que le quedaba a la teoría celular. Para lograr la aceptación, su concepción del sistema nervioso tuvo que traducir su obra, con el objeto de que sus conocimientos fuesen accesibles al resto de la comunidad científica.

Ramón y Cajal plasmó sus observaciones sobre la organización del sistema nervioso en una obra esencial *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* (1899–1904). Por dilucidar la estructura del sistema nervioso, Ramón y Cajal, conjuntamente con Golgi, recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1906 (Fig. 9).



**Figura 8.** Neurona. Sello de la serie *Life Magnified*. Estados Unidos (2023), catálogo Colnect n.º 2023.08.10.



**Figura 9.** Golgi y Ramón y Cajal. Bután (2000), catálogo Yvert et Tellier n.º 1558.

## El estudio de la organización subcelular

El núcleo celular fue el primer orgánulo objeto de un interés especial en las investigaciones sobre la célula. A finales del siglo XVIII, el italiano Felice Fontana (1730–1805) reveló la existencia del núcleo y el nucléolo empleando colorantes de origen vegetal. Más tarde, en 1831, antes de la promulgación de la teoría celular, el médico escocés Robert Brown (1773–1858) confirmó que el núcleo está presente en todas las células, llamándolo *Kernel*. En cuanto a la descripción del papel del núcleo en la división celular, destaca la aportación del botánico alemán

Eduard Adolf Strasburger (1844–1912), que en 1875 describe la metafase y anafase en células vegetales. Poco después, en 1878, el biólogo alemán Walther Flemming (1843–1905), fundador de la citogenética, acuña los términos *cromatina* (del griego *khroma*, color; *ina*, sustancia) y *mitosis* (del griego *mitos*, hilo; *osis*, formación), investigando la relación entre ellos y el núcleo. El nombre *cromosoma* (cuerpo coloreado) lo propuso en 1885 Waldeyer. Flemming estudió minuciosamente la mitosis y las relaciones entre núcleo, cromatina y cromosomas mitóticos. Llegó a discriminar los cambios en los números de cromosomas y apreciar que la división en este sentido era conservadora (Fig. 10a).



**Figura 10.** (a) Cromosoma. República de Corea (2007), catálogo Michel n.º 2577. (b) Cromosoma. Australia (2003), catálogo Stanley Gibbons n.º 2309.

Por otro lado, el embriólogo alemán Theodor Boveri (1862–1915) y el zoólogo alemán Richard Hertwig (1850–1937), a mediados de la década de 1870, observando la fecundación del oocito del erizo de mar, pudieron comprobar que existen divisiones con una reducción en el número de cromosomas que era reestablecida en la fecundación. Hertwig será reconocido por descubrir no solo el papel del núcleo en la herencia, sino también por considerar que un organismo no está prefijado en el cigoto, sino que resulta de un proceso de diferenciación en su desarrollo. Los citogenetistas Joe Hin Tjio (1919–2001) y Albert Levan (1905–1988), en 1956, lograron determinar el número de cromosomas en las células humanas, al desarrollar una técnica basada en un breve tratamiento hipotónico de las células y la detención de sus mitosis en metafase mediante colchicina (Fig. 10b).

En relación con el papel del núcleo, es destacable la contribución del zoólogo, embriólogo y genetista Edmund Wilson (1856–1939), que participó en el desarrollo de la teoría cromosómica de la herencia, postulando que existe una continuidad genética de las células establecida por la división. En la misma línea, el biólogo alemán August Weissman (1834–1914) propuso la teoría del plasma germinal, en 1892, en

su libro *Das Keimplasma: eine Theorie der Vererbung* (El plasma germinal: una teoría de la herencia). En esta obra establece que la transmisión de los caracteres hereditarios de una generación a otra tiene lugar por medio del plasma germinativo localizado en los óvulos y espermatozoides y no mediante células somáticas. Por tanto, desde el momento en el que Gregor Mendel (1822–1884) (Fig. 11) propuso las leyes fundamentales de la herencia (1865) hasta que fueron redescubiertas a inicio del siglo XX, la citología había avanzado lo suficiente para comprender y explicar el mecanismo de distribución de las unidades hereditarias postuladas por Mendel.

En 1835, el protozoólogo francés Felix Dujardin (1801–1860) distinguió en pequeños organismos ameboides una sustancia gelatinosa que llamó *sarcodas*, que posiblemente sería la matriz citoplasmática. Su aportación es relevante porque propuso que se implicaba no solo en la estructura de la célula, sino también en su movilidad, considerándola una propiedad inherente de la vida basada en contractibilidad y extensibilidad. Se debe considerar que, en el estudio de las células en la segunda mitad del siglo XIX, las técnicas aún imperfectas producían artefactos. Tales artefactos impedían distinguir entre la estructura



del protoplasma vivo y la presencia de coagulaciones artificiales que se plasmaban en estructuras fibrosas dentro de las células, posiblemente implicando elementos del citoesqueleto. Estas observaciones condujeron a proponer en el organismo de la existencia de una unidad protoplasmática fibrosa continua, donde el tejido nervioso y muscular constituirían modificaciones locales de la red general. Por tanto, impedían una asimilación de una teoría celular que designaba a las células como unidades independientes.



**Figura 11.** Gregor Mendel. Ciudad del Vaticano (1984), catálogo Unification n.º 749.

Curiosamente, el nombre del citoesqueleto se establece cuando se estudia el papel del núcleo en comparación con el citoplasma en la transmisión de los caracteres hereditarios. Edwin G. Conklin (1863–1952), basándose en sus experimentos en oocitos y el desarrollo embrionario, asignó un papel importante al citoplasma en la transmisión hereditaria. En la misma línea, el embriólogo francés Paul Wintrebert (1867–1966) especificó la existencia de una red elástica y resistente que mantiene la organización del material interno en el oocito, introduciendo el término de *citoesqueleto* (*cytosquelette*) para denominar lo que Conklin había llamado “espongioplasma”.

Durante bastante tiempo, el movimiento celular estuvo considerado originado por la tensión de la superficie celular, hasta que a comienzos del siglo XX se reconsidera la teoría de la contractibilidad sugerida por Dujardin. La comprensión del movimiento celular avanzaría gracias a estudios en química de coloides, que permitían indagaciones que no eran posibles con los microscopios. También contribuyeron estudios en organismos unicelulares móviles, donde se establece la existencia de viscoelasticidad en el citoplasma y sus transformaciones drásticas en el movimiento celular. Joseph Needham (1900–1995) hizo en este sentido una aportación relevante, en 1936 y 1942, describiendo que en el citoplasma existen dos sustancias, una fluida y otra formada por un entramado relativamente rígido o filamentos libres, que constituirían

el citoesqueleto. Otros altos en el conocimiento del citoesqueleto lo determinan avances en la microscopía óptica entre finales de la década de 1930 y comienzos de la de 1940. Así, aparece la microscopía de contraste de fases, que permite observar las células vivas y distinguir mejor los orgánulos en el citoplasma.

De esta forma, el suizo Albert Frey-Wyssling (1900–1988), que también fue un pionero de la biología molecular, describe unas cuerdas citoplasmáticas como constituyentes del citoesqueleto, que con su entrecruzamiento dinámico explicarían el comportamiento del citoplasma. El japonés Shinya Inoue (1921–2019) es considerado como el pionero del estudio moderno del citoesqueleto. Inoue, gracias a la microscopía de luz polarizada en las décadas de 1940 y 1950, pudo visualizar en células vivas el comportamiento del citoesqueleto en la división celular, preconizando la necesidad de una dinámica de polimerización para originar las fuerzas necesarias en el movimiento cromosómico en la mitosis. Demostró por primera vez que el huso mitótico está formado por fibras proteicas, que serían identificadas como microtúbulos gracias a la microscopía electrónica a comienzos de la década de 1950.

Por otro lado, los estudios bioquímicos harían aportaciones relevantes en el estudio del citoesqueleto, logrando el aislamiento de sus componentes moleculares. Cuando se purifica la actina y la miosina se pudo realizar la decoración de microfilamentos de actina con meromiosina pesada, permitiendo su observación al microscopio electrónico e identificar su estructura polarizada. Huxley, gracias a sus hallazgos con la microscopía electrónica de transmisión en 1953, pudo elaborar en 1954 la teoría del deslizamiento que explica la forma en la que los filamentos de actina y miosina participan en la contracción muscular. Una conclusión relevante en el estudio del citoesqueleto consistió en encontrar que la actina está presente en todos los tipos celulares y no solo en las musculares. Los avances metodológicos posteriores, como son la microscopía láser confocal, videomicroscopía y la obtención de proteínas del citoesqueleto fusionadas con fluorocromos, han permitido estudiar el comportamiento del citoesqueleto en células vivas.

En 1898, Golgi describe en algunas neuronas, como las células de Purkinje, lo que denominó el aparato reticular interno, hoy conocido como el aparato o complejo de Golgi. Tardó bastante tiempo en asumirse la existencia real del aparato de Golgi y conocer su función. Numerosos investigadores contemporáneos intentaron identificar la estructura que describió Golgi, sin lograr obtener resultados consolidables con las técnicas de tinción disponibles. Ramón y Cajal lo identificó años antes de Golgi, pero al no poder

reproducir de nuevo su hallazgo consideró inoportuno divulgarlo. Otro gran obstáculo para su aceptación fue la incapacidad de observarlo en células vivas. Por ello, hasta 1910 no empezó a referirse a esta estructura definitivamente como el aparato de Golgi. Sería en 1945, mediante su demostración con microscopía electrónica, cuando se confirmó definitivamente su existencia.

En relación con el descubrimiento de la mitocondria, numerosos investigadores en el siglo XIX fueron capaces de percibir pequeñas partículas en el citoplasma que podrían ser estos orgánulos. El histólogo alemán Richard Altmann (1852–1900) distinguió este orgánulo entorno a 1890, llamándolo “bioblasto”, quizás porque imaginaba que eran microorganismos dentro de las células. El zoólogo alemán Carl Benda (1857–1931) acuñó en 1898 el nombre *mitochondrion* (del griego *mitos*, hilo; *khondros*, gránulo), quedando posteriormente nombrado solo su forma plural,

*mitochondria* (mitocondria en español) (Fig. 12a). Kölliker llevó a cabo en 1857 un estudio sistemático en mitocondrias de células musculares. Las aisló y colocó en agua, comprobando cómo se hinchaban, lo que le llevó a concluir que estaban rodeadas de una membrana semipermeable. En 1900, Leonor Michaelis (1875–1949) tiñó mitocondrias con el colorante vital verde de Jano, comprobando cómo el color verde desaparecía gradualmente por oxidación del colorante. En 1913, el fisiólogo alemán Otto Warburg (1883–1970) (Fig. 12b), que obtuvo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1931 por sus estudios en la enzima respiratoria, pudo observar que las mitocondrias aisladas consumían oxígeno. A pesar de estas observaciones, el papel de la mitocondria en reacciones de oxidación-reducción no se apreció de forma general por los investigadores, que la implicaban en la transmisión de caracteres hereditarios.

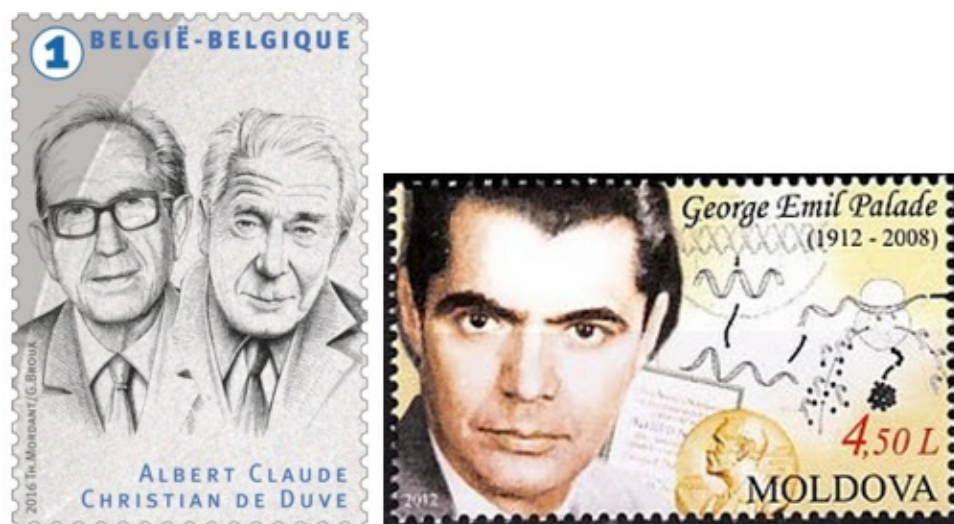


**Figura 12.** (a) Mitocondria. Japón (1967), catálogo Sakura n.º C478. (b) Otto Warburg. Uganda (1995), catálogo Michel n.º 1604.

La función de este orgánulo no se asumió hasta que se logró aislar y purificar manteniendo su funcionalidad. Albert Claude (1899–1983) (Fig. 13a), en la década de 1940, llevó a cabo un aislamiento de mitocondrias con los primeros experimentos de fraccionamiento subcelular, pero el contenido en sales empleado para ello afectaba a la función mitocondrial, a pesar de que contenían los componentes molecula-

res de la cadena respiratoria y del ciclo de Krebs. En 1948, George Palade (1912–2008) (Fig. 13b) y sus colaboradores lograron aislar mitocondrias funcionales, en este caso usando un procedimiento de fraccionamiento en un medio con sacarosa en lugar de sal. A partir de entonces, los bioquímicos Eugene Kennedy (1928–2015) y Albert Lenninger (1917–1986) pudieron demostrar en ellas sus funciones.





**Figura 13.** (a) Albert Claude y Christian de Duve. Bélgica (2016), catálogo Yvert et Tellier n.º 4609. (b) George E. Palade. Moldavia (2012), catálogo Michel n.º 811.

Respecto a los cloroplastos, su tamaño relativamente grande y color propio hizo que fuesen uno de los primeros orgánulos observados. Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723) los observó en algas y en la primera mitad del siglo XIX se identificaron en las hojas de una amplia variedad de plantas. Al igual que para las mitocondrias, su aislamiento y colocación en una solución hipotónica posibilitó sugerir que estaban rodeados de una membrana semipermeable. Su función biológica relacionada con la fotosíntesis, con absorción de luz asociada a la producción de oxígeno, fue propuesta por Thomas Engelmann (1843–1909) mediante un elegante experimento empleando el alga *Spirogyra* y una bacteria conocida por ser atraída por el oxígeno. Esta demostración constituye un hito en la biología celular, porque fue la primera vía metabólica asignada a un orgánulo celular.

El origen de las mitocondrias y cloroplastos ha sido objeto del desarrollo de una teoría fascinante relacionada con la evolución celular. La capacidad de dividirse y autonomía de estos orgánulos fue percibida y llamó la atención a finales del siglo XIX. Así, en 1883, el botánico Andreas Schimper (1856–1901) observó la división de plastos. Altmann se refirió a las mitocondrias como organismos primitivos semejantes a bacterias, sugiriendo que podrían vivir fuera de las células. En la década de 1960 se realiza un hallazgo clave cuando se demuestra que las mitocondrias y cloroplastos tienen ADN y pueden sintetizar proteínas. A partir de todos los conocimientos en los ámbitos de la biología celular, la bioquímica y la microbiología que se habían adquirido sobre las células eucariotas y procariotas, mitocondrias y cloroplastos, la bióloga Lynn Margulis (1938–2011) formula en 1967 la teoría de la endosimbiosis en su artículo *On the origin of*

*mitosing cells* (Sobre el origen de las células que se dividen). Según esta teoría, una especie de asociación cooperativa como una endosimbiosis subyace en el origen de las mitocondrias y cloroplastos. Una célula protoeucariota, con núcleo, adquiriría dos características, un aumento de tamaño y la capacidad fagocítica para incorporar células procariotas que serían el origen de las mitocondrias y cloroplastos. Esta teoría surgió como demasiado radical y avanzada en su época, siendo recibida con escepticismo por la comunidad científica. Décadas más tarde, la consolidación de pruebas estructurales, moleculares y genéticas ayudó a que fuese ampliamente aceptada para el origen de mitocondrias y cloroplastos.

El descubrimiento de la organización estructural y funcional de la célula puede considerarse que determina el origen de la biología celular moderna. Tuvo lugar gracias a las aportaciones del rumano-americano Palade, el belga-americano Claude y el belga Christian de Duve (1917–2013) (Fig. 13a), llevándolos a obtener por ello el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1974.

Posiblemente Charles Garnier fue quien observó por primera vez el retículo endoplásmico, en 1897, al microscopio óptico y sin asignarle una función específica. Su estructura y función fue dilucidada por Porter, Claude y Palade a finales de la década de 1940, combinando la microscopía electrónica con una técnica bioquímica novedosa, al fraccionamiento celular. Este último procedimiento implicaba una homogenización de las células, es decir, su fragmentación, seguida de una centrifugación que permitía aislar, en función de la velocidad de sedimentación, los diferentes componentes celulares. En cada fracción se podrían estudiar las reacciones bioquímicas

e identificar los orgánulos relacionados mediante la microscopía electrónica. Gracias a estas metodologías, el periodo entre 1940 y 1960 puede considerarse como el más fértil en descubrimientos sobre la anatomía funcional de la célula. Claude, Porter y Ernst Fullam fueron los primeros en describir, usando el microscopio electrónico, en células intactas sin homogenizar, la presencia de un retículo extenso con forma de encaje. Por otro lado, Claude logró obtener las fracciones celulares que contenían pequeñas partículas membranosas que llamó microsomas, sin asociar aún al retículo endoplásmico. Palade hizo un avance sustancial cuando pudo obtener las fracciones celulares usando un nuevo medio con sacarosa, donde los orgánulos aislados seguían siendo funcionales. De forma paralela, la microscopía electrónica iba aportando conocimientos que van a ser esenciales. En la década de 1950, varios microscopistas, entre los que se incluyen Palade y Porter, hacen avances en el procesamiento de muestras para microscopía electrónica y aportan una gran cantidad de descripciones sobre la ultraestructura celular. Entre ellas, en 1954, destaca la descripción del retículo endoplásmico en varios tipos celulares. Poco después, Palade descubre con el microscopio electrónico los ribosomas en sus formas libres en el citosol y asociados al retículo endoplásmico. Más tarde, Palade y sus colaboradores determinaron que los microsomas provenían del fraccionamiento del retículo endoplásmico. También purificaron ribosomas libres, para llegar a demostrar que sintetizan proteínas que a su vez pueden acumu-

larse en el retículo endoplásmico antes de pasar a las vesículas de secreción. En 1960, Palade, junto con su colaborador James Jamieson, logra descifrar cómo es todo el proceso de secreción proteica mediante otra técnica novedosa, la autoradiografía, desarrollando experimentos de pulso-caza en secciones de tejido pancreático. De esta forma lograron trazar la trayectoria de las proteínas sintetizadas, desde los ribosomas al retículo, pasando después por el aparato de Golgi y llegando a las vesículas de secreción. David D. Sabatini, usando microsomas en el laboratorio de Palade, pudo demostrar que las cadenas polipeptídicas que nacen de los ribosomas, en el curso de su elongación, se insertan en la membrana del retículo endoplásmico y se descargan en su interior. Este hallazgo evidencia que en las cadenas polipeptídicas existen péptidos que funcionan como señal para el destino subcelular de las proteínas (Fig. 14a). Los estudios en este sentido del biólogo celular y molecular alemán Günter Blobel (1936–2018) (Fig. 14b) le llevan a proponer, en 1971, la hipótesis de la señal. Por sus estudios en relación con el destino de proteínas, Blobel obtendría el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1999. Estos descubrimientos abrirían un nuevo campo de investigación sobre el tráfico intracelular de vesículas, donde destacan las aportaciones de los biólogos celulares James Rothman (nacido en 1950), Randy Schekman (nacido en 1948) y Thomas Südhof (nacido en 1955), que les hicieron merecedores en 2013 del Premio Nobel en Fisiología y Medicina.



**Figura 14.** (a) Ribosomas. Israel (2011), catálogo Michel n.º 2183. (b) Günter Blobel. Tuva (2000), sello sin catalogación oficial.



El descubrimiento de los lisosomas por de Duve destaca por sus condiciones particulares y casuales. De Duve (Fig. 13a) y sus colaboradores, a principios de la década de 1950, pudieron identificar las propiedades bioquímicas de los lisosomas antes de que ellos mismos pudiesen reconocerlos con microscopía electrónica. Estudiando la urato oxidasa, permitió a de Duve identificar una nueva fracción subcelular diferente a la lisosomal. En esa fracción también se encontraban otras enzimas oxidativas como la catalasa que rompe el peróxido de hidrógeno, por lo que denominó *peroxisoma* al nuevo orgánulo que las contiene. Los peroxisomas fueron identificados mediante microscopía electrónica como pequeñas vesículas esféricas y por ello también se llamaron microcuerpos. Como para el caso de los lisosomas, su identificación definitiva se hizo mediante histoenzimología para detectar la catalasa con microscopía electrónica.

El uso de la microscopía electrónica de transmisión ha sido esencial para entender la estructura y organización de las membranas internas de la célula. La existencia de membranas celulares fue postulada a finales del siglo XIX por Karl von Nageli (1817–1891), Ludwig Pfeiffer (1805–1877) y Ernst Overton (1865–1933) en células vegetales, que las consideraron con capacidad de regular el paso de materiales entre el interior y exterior celular. A este respecto, en la década de 1890, Overton dedujo su naturaleza lipídica al observar que sustancias solubles en lípidos entraban en las células. Irving Langmuir (1881–1957) (Fig. 15), que recibió el Premio Nobel de Química en 1932

por sus investigaciones en la química de superficies, dedujo que la membrana plasmática del eritrocito contenía una cantidad de fosfolípidos que ocupaba el doble de su superficie. Por esta razón, Evert Gorter (1881–1954) y François Grendel, en 1920, proponen que los fosfolípidos debían constituir una bicapa que separase dos ambientes acuosos dentro y fuera de la célula.

En 1925, Hugh Davson (1909–1996) y James Danielli (1911–1984) sugieren que la membrana plasmática no solo debe contener lípidos sino también proteínas y que las proteínas estarían por fuera de la bicapa lipídica. Con la microscopía electrónica se reveló que también existían otras membranas celulares, como la del retículo endoplásmico, en la envoltura nuclear y en mitocondrias y cloroplastos. La observación al microscopio electrónico de las membranas celulares por J. David Robertson sirvió para postular la existencia de una estructura trilaminar común. Sin embargo, cuando Robertson estudió la membrana en la mielina le indujo a proponer que el modelo de Davson y Danielli era correcto en cuanto a la disposición periférica de las proteínas. La aplicación de la criofractura y la microscopía electrónica pondría en evidencia la existencia de proteínas que atravesarían la bicapa, refutando la concepción de Davson y Danielli. Definitivamente, el biólogo celular Seymour Singer (1924–2017) y el bioquímico Garth Nicolson (nacido en 1943) expondrían en 1972 el modelo mosaico fluido para explicar la organización molecular de las membranas celulares.

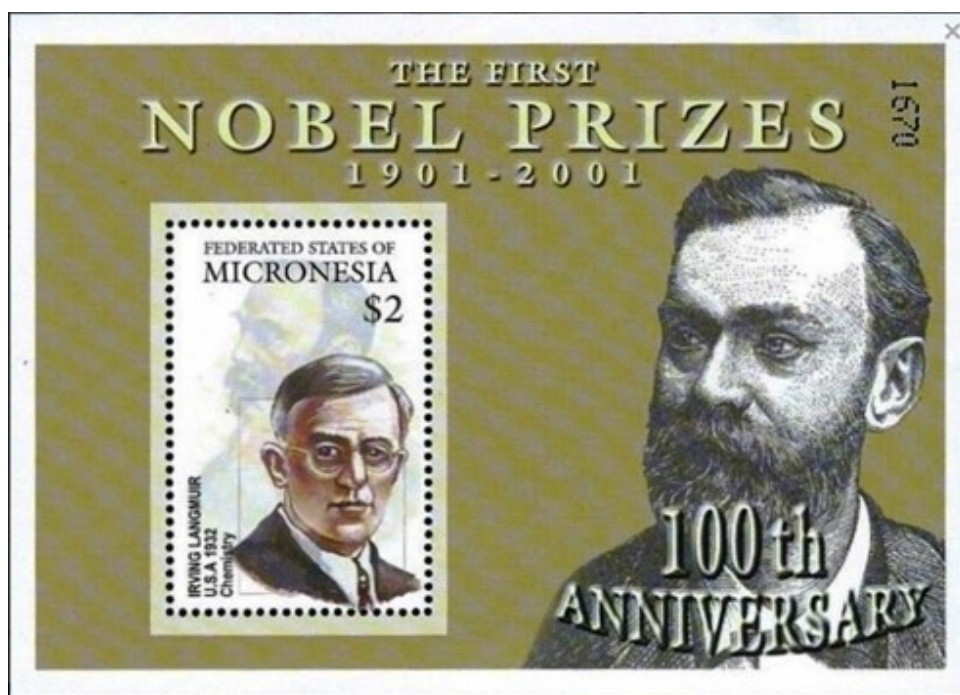


Figura 15. Irving Langmuir. Estados Federados de Micronesia (2001), catálogo Michel n.º HB 98.