

La historia de la teoría celular, un concepto unificador

**Paolo
Mazzarello**

Después de las primeras observaciones de seres vivos con el microscopio pasaron dos siglos de investigaciones antes de que la "teoría celular", la idea de que todo organismo vivo está compuesto de células o de productos de ellas, fuese formulada. Resultó aún más difícil aceptar que son también células individuales las que componen el tejido nervioso.

Con la invención del microscopio a principios del siglo XVII se pudo atisbar por primera vez el universo antes invisible de la vida microscópica. Un despliegue desconcertante de nuevas estructuras se extendía ante los ojos asombrados de los primeros microscopistas. En 1658, el sacerdote jesuita Athanasius Kircher (1601-1680) demostró que en los tejidos en descomposición se desarrollaban larvas de insectos y otros organismos. En la misma época, el naturalista holandés Jan Swammerdan (1637-1680), que descubrió que un embrión de rana está formado de partículas globulares, describió ciertos corpúsculos ovales, de color rojo, en la sangre.^{1,2}

Un mundo nuevo de extraordinaria variedad, el de los microorganismos, salió también a la luz gracias a las apasionantes investigaciones de otro holandés, Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723). Las partículas que vio en su microscopio eran móviles, y con la convicción de que la movilidad es sinónimo de vida, en una carta del 9 de octubre de 1676 dirigida a la Royal Society, procedió a concluir que esas partículas eran efectivamente organismos vivos. Posteriormente, en una prolongada serie de artículos, Van Leeuwenhoek describió muchas formas específicas de estos organismos (que llamó "animáculos"), en particular los protozoarios y otros organismos unicelulares.^{3,5}



Sin embargo, la primera descripción de la célula se suele atribuir a Robert Hooke (1635-1702), físico inglés que fue también un distinguido microscopista. En 1665 Hooke publicó su *Micrographia*, el primer trabajo importante dedicado a la observación microscópica, y mostró lo que el microscopio podría significar para los naturalistas. Hooke describió las unidades microscópicas que componen la estructura de una lámina de corcho y acuñó el término "cell" o "pore" (en español, "célula" o "poro") para referirse a ellas. *Cella* es un vocablo latino que significa "celda". Los latinos usaban la palabra *cellulae* para designar las celdillas hexagonales de los panales. Por analogía Hooke aplicó el término "célula" a las paredes engrosadas de las células de corcho muertas. Aunque empleaba el término de manera distinta a citólogos posteriores (pensaba que las células del corcho eran vías de paso para los fluidos que intervienen en el crecimiento de las plantas), el término moderno "célula" proviene directamente de su libro.⁶

¿EL PUENTE ENTRE LA VIDA Y LA "NO VIDA"?

La existencia de todo un mundo de seres vivos microscópicos se veía como un puente entre la materia inanimada y los organismos vivos perceptibles a simple vista.⁷ Esto parecía respaldar la vieja doctrina aristotélica de la "generación espontánea" según la cual el agua o la tierra llevan consigo el potencial para generar "espontáneamente" diferentes tipos de organismos. Esta teoría, que implicaba una continuidad entre la materia viva y la no viva, *Natura non facit saltus*, fue desmentida por los experimentos magistrales del naturalista italiano Lazzaro Spallanzani (1729-1799) que, en colaboración con otros investigadores, demostró que un organismo se deriva de otro organismo u organismos, y que existe una discontinuidad entre la materia inanimada y la vida.⁸ Sin embargo, no fue sino pasado un siglo cuando Louis Pasteur (1822-1895) refutó definitivamente la teoría de la generación espontánea.⁹ Como consecuencia, la búsqueda de las primeras etapas elementales en la *Scala naturae* se convirtió en un tópico del pensamiento biológico de principios del siglo XIX. ¿Qué podría ser la unidad mínima que albergara el potencial para generar vida?

Hay un principio universal de desarrollo para las partes elementales de los organismos... y ese principio se encuentra en la formación de células.



TEORÍA CELULAR

Hubo atisbos de la idea de que la célula es el componente básico de todo organismo vivo desde antes de 1838-1839, periodo en que la teoría celular fue oficialmente formulada. Las células no se consideraban estructuras indiferenciadas. Algunos componentes celulares, como el núcleo, se habían visualizado, y la presencia de estas estructuras en células de diferentes tejidos y organismos apuntaba hacia la posibilidad de que fuesen células de organización similar las que subyacieran a toda materia viva.

El abad Felice Fontana (1730-1805) percibió el núcleo en células epiteliales en 1781, pero es probable que esta estructura hubiera sido observada ya en células animales y vegetales en las primeras décadas del siglo XVIII.^{7,10}

El botánico escocés Robert Brown (1773-1858) fue el primero en reconocer el núcleo (término que él introdujo) como constituyente esencial de las células vivas (1831). Brown observó en las hojas de las orquídeas

una única areola circular generalmente más opaca que la membrana celular... Esta areola o núcleo de la célula, como quizá se debería llamar, no se confina a la epidermis, sino que también se encuentra no sólo en la pubescencia de la superficie sino en muchos casos en el parénquima o las células internas del tejido.¹¹

Brown reconocía la presencia general del núcleo en estas células y consideraba, al parecer, la organización de la planta en términos de constituyentes celulares.

Mientras tanto se llevaban a cabo avances en la microscopía. La principal desventaja de los microscopios desde la época de Van Leeuwenhoek era lo que ahora llamamos "aberración cromática", que disminuye el poder de resolución del instrumento cuando el número de aumentos es alto. Recién en los años 1830 se introdujeron los microscopios acromáticos, que permitieron realizar observaciones histológicas más precisas. También mejoraron las técnicas de conservación y tratamiento de tejidos.



En 1838 el botánico Matthias Jakob Schleiden (1804-1881) sugirió que cada elemento de la estructura de las plantas estaba compuesto de células o sus productos.¹² El año siguiente, el zoólogo Theodor Schwann (1810-1882) formuló una conclusión similar respecto de los animales. Declaró que "las partes elementales de todos los tejidos están formadas por células" y que "hay un principio universal de desarrollo para las partes elementales de los organismos... y ese principio se encuentra en la formación de células".¹³ Se considera que las conclusiones de Schleiden y Schwann representan la formulación oficial de la "teoría celular", y sus nombres están casi tan ligados a ella como lo están los de Watson y Crick a la estructura del ADN.^{4,14}

Sin embargo, según Schleiden, la primera fase de la generación celular era la formación de un núcleo "de cristalización" dentro de la sustancia intracelular (que llamó "citoblasto"), con una subsecuente extensión progresiva de este material condensado para formar una célula nueva. Esta teoría de "formación celular libre" evocaba la antigua doctrina de la "generación espontánea" (aunque como variante intracelular), pero fue refutada en la década de 1850 por Robert Remak (1815-1865), Rudolf Virchow (1821-1902) y Albert Kölliker (1817-1905) quienes demostraron que las células se forman por escisión de células preexistentes.⁷ Así es como el aforismo de Virchow *Omnis cellula e cellula* (toda célula se deriva de otra célula preexistente) se convirtió en la base de la teoría de la formación de tejidos aunque en ese entonces no se comprendían los mecanismos de división nuclear.

La teoría celular impulsó una óptica reduccionista de los problemas biológicos, y se convirtió en el paradigma estructural más general de la biología. Subrayó el concepto de unidad de la vida y generó el concepto de organismos como "repúblicas de unidades elementales vivas".⁷

Además de la unidad fundamental de la vida, la célula se consideraba también el elemento básico de los procesos patológicos. Se llegó a pensar (independientemente del agente causante) que las enfermedades eran una alteración de las células en el organismo. La *Cellular pathologie* de Virchow fue el concepto patogénico más importante hasta que, en este siglo, se desarrolló la teoría de la patología molecular.

CONSTITUYENTES PROTOPLÁSMICOS

Según la formulación de la teoría celular de Schleiden y Schwann, se consideraba que los componentes celulares eran: una pared o una simple membrana, una sustancia viscosa llamada "protoplasma" (denominación que se ha reemplazado por "citoplasma", término de Kölliker), y el núcleo. Pronto se hizo patente que el protoplasma no era un fluido homogéneo. Algunos biólogos consideraban que su fina estructura era fibrilar, mientras que otros describían una arquitectura protoplásmica reticular, alveolar o granular. Esta discrepancia se debía en parte a las imágenes artificiosas e ilusorias atribuibles a los procedimientos de fijación y coloración que provocaban una precipitación no homogénea de complejos coloidales.

Sin embargo, algunas coloraciones de componentes celulares reales condujeron a la descripción de elementos diferenciados que posteriormente fueron identificados. La introducción de la lente de inmersión en aceite en 1870, el desarrollo de la técnica de microtomo, y el uso de nuevos tintes y métodos de fijación representaron grandes mejoras para la microscopía. Hacia finales del siglo XIX se identificaron los principales orgánulos que ahora se consideran parte de la célula. El término "ergastoplasma" (retículo endoplásmico) se introdujo en 1897;¹⁵ las mitocondrias fueron observadas por varios autores, y fueron bautizadas por Carl Benda (1857-1933) en 1898,¹⁶ el mismo año en que Camillo Golgi (1843-1926) descubrió el aparato intracelular que lleva su nombre.¹⁷

El protoplasma no era la única estructura con apariencia heterogénea. Dentro del núcleo se podían ver el nucleolo y una sustancia teñible. Además, durante la división celular aparecían algunas estructuras (cintas, franjas y filamentos). Como estas estructuras se podían teñir intensamente, Walter Flemming (1843-1905) las llamó "cromatina". Fue él también quien en 1892 introdujo el término "mitosis" y dio una espléndida descripción de todos sus procesos. Flemming observó la división longitudinal de los cromosomas (un término introducido apenas en 1888 por Wilhelm Waldeyer, 1839-1921) de la salamandra durante la metafase y estableció que cada mitad del cromosoma se desplaza hacia el polo opuesto del núcleo mitótico.¹⁸ Este proceso también se observó en plantas, lo que proporcionó una prueba más de la profunda unidad del mundo viviente.

Sin embargo, había un tejido que aparentemente invalidaba la teoría celular: el tejido nervioso. Por ser blando y frágil era difícil de manipular y susceptible de deterioro. No obstante, su complejidad estructural impidió que se le redujera a un simple modelo derivado de la teoría celular. En la primera mitad del siglo XIX se habían observado cuerpos celulares nerviosos, prolongaciones y fibras nerviosas. Con todo, los intentos por construir una estructura tridimensional del sistema nervioso se frustraron debido a la incapacidad de determinar con precisión la relación entre cuerpos celulares (somas), procesos protoplásmicos neuronales (dendritas) y fibras nerviosas.

En un libro de Carl Deiters (1834-1863), de publicación póstuma, figuran hermosas descripciones y diagramas de células nerviosas estudiadas con métodos histológicos y microdisecciones hechas al microscopio con agujas finas.¹⁹ Las células nerviosas de Deiters se caracterizaban por un soma, dendritas y una prolongación nerviosa (axón) que no mostraba ramificaciones. En la quinta edición de su importante libro de histología, publicado en 1867, Kölliker propuso que las células sensoriales y motoras de las mitades izquierda y derecha de la columna vertebral estaban unidas por "anastomosis" (fusión directa).²⁰ En 1872, el histólogo alemán Joseph Gerlach (1820-1872) amplió la noción de Kölliker al proponer que en todo el sistema nervioso central, las células formaban anastomosis entre sí por medio de una red constituida por las diminutas ramificaciones de sus dendritas. Según este concepto, la red o retículo era un elemento fundamental de materia gris que proporcionaba un sistema de comunicaciones anatómicas funcionales, un continuo protoplásmico del que se originaban las fibras nerviosas.²¹

El avance más decisivo en neurocitología y neuroanatomía se produjo en 1877 cuando Golgi descubrió la "reacción negra",²² que anunció a un amigo con estas concisas palabras:

Estoy encantado de haber encontrado una nueva reacción que hará ver, incluso a un ciego, la estructura del estroma intersticial de la corteza cerebral. Dejé que el nitrato de plata reaccionara con fragmentos cerebrales endurecidos en dicromato de potasio. He obtenido resultados magníficos, que espero llegar incluso a mejorar.



Esta reacción aportó por primera vez una visión completa de una célula nerviosa individual y sus procesos, que se pudieron seguir y analizar incluso a gran distancia del cuerpo de la célula. La gran ventaja de esta técnica es que, por razones aún desconocidas, un precipitado de cromato de plata tiñe de negro aleatoriamente sólo algunas células (normalmente del 1 al 5%), y no las demás, lo que permite que se hagan visibles elementos individuales del rompecabezas nervioso.

Con la ayuda de la reacción negra, Golgi descubrió las ramificaciones del axón y determinó que, contrariamente a la teoría de Gerlach, las dendritas no están fusionadas en una red. Golgi, sin embargo, no pudo superar el "paradigma reticular". Creía que los axones ramificados que se teñían con la reacción formaban una gigantesca red continua por la que se propagaban los impulsos nerviosos. En realidad, llegó a esta conclusión errónea porque creía que existía una red formada por la superposición y el entrelazado de axones de células separadas. Aún así, la teoría de la red de Golgi representó un avance sustancial porque por primera vez puso de relieve la función de los axones ramificados en la conexión entre células nerviosas.

Según Gerlach y Golgi, el sistema nervioso era la excepción de la teoría celular, pues no estaba formado por células independientes, sino por un gigantesco sincitio. La singularidad de su estructura y función podían justificar una infracción a la regla general.

Las cosas cambiaron muy rápido en la segunda mitad de la década de 1880. En octubre de 1886, el embriólogo suizo Wilhelm His (1831-1904) planteó la idea de que el cuerpo celular nervioso y sus prolongaciones forman una unidad independiente.²³⁻²⁴ En la explicación de cómo los axones terminan en la placa motora y cómo las fibras sensoriales se originan en receptores periféricos como los corpúsculos de Pacini, sugería que podía hablarse de separación de unidades celulares en el sistema nervioso central. Entonces el tejido nervioso se empezó a considerar, al igual que los demás tejidos, como una suma de células anatómica y funcionalmente independientes que interactúan por contigüidad más que por continuidad.



Otro científico suizo, el psiquiatra August Forel (1848-1931) llegó a conclusiones parecidas a principios de 1887 y, en 1891, Waldeyer introdujo el término "neurona" para designar las células nerviosas independientes.^{25,26} Desde entonces, la teoría celular aplicada al sistema nervioso se conoce como la "teoría neuronal".

Irónicamente, fue la reacción negra de Golgi con la que el neuroanatomista español Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) se convirtió en el principal adepto e incansable defensor de la teoría de la neurona. Con sus investigaciones neuroanatómicas contribuyó a sentar las bases de los principios de la neurociencia moderna. Sin embargo, no se tuvo una prueba definitiva de la teoría neuronal hasta después de la introducción del microscopio electrónico, que permitió la identificación de sinapsis entre neuronas.²¹ Cuando se descubrió que el sistema nervioso también estaba hecho de unidades independientes, la teoría celular obtuvo su triunfo definitivo.

EL ESLABÓN PERDIDO

Con la teoría de la evolución, la teoría celular es la generalización más importante en biología. Sin embargo, hay un eslabón perdido entre estas teorías que impide que aparezca un concepto aun más global y unificador. Este eslabón es el paso inicial de la materia inorgánica a la célula primordial y su evolución —el origen de la vida. Si algún día se pueden recrear en el laboratorio las condiciones fisicoquímicas prebióticas necesarias para la generación espontánea de la vida, tendremos por fin a la vista el eslabón entre estas dos generalizaciones, y un paradigma unificador explicará todos los fenómenos biológicos. Entonces, la teoría de la generación espontánea será reivindicada.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Kircher, A., *Scrutinium Physico-medicum Contagiosae Luis Quae Dicitur Pestis* (Bauerianis, Leipzig, 1658).
- ² Winsor, M.P., Swammerdan, Jan in *Dictionary of Scientific Biography* vol. 13 (ed Gillespie, C.) 168-175 (Scribner, Nueva York, 1980).
- ³ Dobell, C., *Antony van Leeuwenhoek and His "Little Animals"* (Dover, Nueva York, 1960).
- ⁴ Wolpert, L., *Curr. Biol.* 6, 225-228 (1995).
- ⁵ Singer, S., *A Short History of Biology* (Clarendon, Oxford, 1931).
- ⁶ Westfall, R. S., Hooke, Robert in *Dictionary of Scientific Biography*, Vol. 7 (ed. Gillespie C.) 481-488 (Scribner, Nueva York, 1980).
- ⁷ Mayr, E., *The Growth of the Biological Thought* (Belknap, Cambridge, MA, 1982).
- ⁸ Spallanzani, L., *Opuscoli di Fisica Animale e Vegetabile* (Società Tipografica, Modena, 1776).
- ⁹ Pasteur, L., *A. Ann. Sci. Nat. (part zool.)* 16, 5-98 (1861).
- ¹⁰ Fontana, F., *Traité sur le Vénim de la Vipère sur les Poisons Américains sur le Laurier-cerise et sur Quelques Autres Poisons Végétaux* (Florenca, 1781).
- ¹¹ Brown, R., *Trans Linnean Soc. Lond.* 16, 685-742 (1833).
- ¹² Schleiden, M. J., *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* 13, 137-176 (1838).
- ¹³ Schwann, T., *Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen* (Sander'schen Buchhandlung, Berlin, 1839).
- ¹⁴ Harris, H., *The Birth of the Cell* (Yale Univ. Press, New Haven, 1998).
- ¹⁵ Garnier, C., *Bibliogr. Anat.* 5, 278-28 (1897).
- ¹⁶ Benda, C., *Arch. Anat. Physiol.* 73, 393-398 (1898).
- ¹⁷ Golgi, C., *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia* 13, 3-16 (1898); trad. parc. Geller Lipsky, N. *J. Micros.* 155, 3-7 (1989).
- ¹⁸ Flemming, W., *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung* (FCW Vogel, Leipzig, 1882).
- ¹⁹ Deiters, O. F. K., *Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugetiere* (Braunschweig, Vieweg, 1865).
- ²⁰ Kölliker, A., *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*, (Engelmann, Leipzig, 1867).
- ²¹ Shepherd, G. M., *Foundations of the Neuron Doctrine* (Oxford Univ. Press., Nueva York, 1991).
- ²² Mazzarello, P., *La Struttura Nascosta. La Vita di Camillo Golgi* (Cisalpino-Monduzzi, Bolonia, 1996); trad. Buchtel. H & Badiani, A. *The Hidden Structure. The Life of Camillo Golgi*. (Oxford Univ. Press, Oxford, en prensa).
- ²³ His, W., *Abhandl. Math. Phys. Class. Königl. Sach. Gesell. Wissensch.* Leipzig 13, 147-209 (1897).
- ²⁴ His, W., *Abhandl. Math. Phys. Class. Königl. Sach. Gesell. Wissensch.* Leipzig 13, 477-513 (1897).
- ²⁵ Ford, A., *Arch. Psych.* 18, 162-198 (1887).
- ²⁶ Waldeyer-Hartz, H. W. G., *Deutsch. Med. Wochenschr.* 17, 1352-1356 (1891).

Paolo Mazzarello trabaja en el Istituto di Genetica Biochimica ed Evoluzionistica de la Universidad de Pavia, Italia.

Reproducido con permiso de Nature Cell Biology, Vol. pp E-13-E15. Copyright 1999, Macmillan Magazines Limited. Traducción: Gertrudis Payás, asistida por Guillermina Peña.