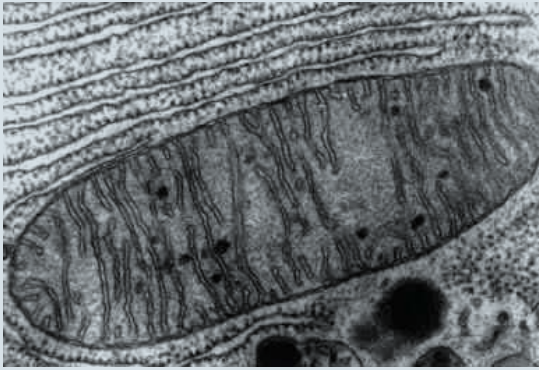


# MITOCONDRIAS



¿Qué pueden aprender los alumnos del colegio secundario de la historia del descubrimiento de la estructura de las mitocondrias?

**Gabriel Gellon**

Asociación Civil Expedición Ciencia

## La célula tiene historias

Nuestra imagen de un universo en expansión fue propuesta por Edwin Hubble (1889-1953) a partir del cálculo de las velocidades de movimiento de las galaxias, inferidas por efecto Doppler. Debemos la imagen del átomo con un núcleo central y electrones girando en órbita a su alrededor a Ernest Rutherford (1871-1937), quien la imaginó a partir de datos sobre la dispersión de partículas elementales al pasar a través de una lámina de oro. En ambos casos nos impresiona la capacidad de esos científicos de pensar lo invisible a partir de datos complejos. Ambas son historias del triunfo del pensamiento.

La estructura de la célula, en cambio, no nos ofrece historias tan dramáticas, ni nos imaginamos que encierre desafíos intelectuales tan importantes. Más bien parece algo aburrido y directo: bastaría con enfocar un microscopio y mirarla cuidadosamente para descubrir lo que hay en ella. La observación, si bien es considerada la base de la actividad científica, es vista como la hermana tonta de las herramientas intelectuales del investigador.

En el colegio, 'las partes de la célula' constituye un tema tan obligado como aburrido. Suele consistir en memorizar los nombres y el aspecto general del núcleo, las mitocondrias, el aparato de Golgi, el retículo endoplasmático y otras tantas cosas misteriosas. Para el docente no parece haber en la célula relatos que revelen las estrategias del pensamiento científico, ni las hazañas de investigadores en su esfuerzo por darle sentido al mundo que nos rodea.

Sin embargo, la historia de la ciencia revela que ni la observación es una cosa tan sencilla como parece, ni la estructura celular está tan desprovista de oportunidades de estudiar el pensamiento científico en el aula. Presento aquí parte de la historia de la célula, a partir del relato de William Bechtel y del detallado análisis del historiador Nicolas Rasmussen, que se citan en las 'Lecturas sugeridas'. Es la historia de Keith Porter (1912-1997) y George Palade (1912-2008), nacidos respectivamente en Canadá y Rumania, a cuyos esfuerzos

debemos el conocimiento actual de la forma de una de las más bellas organelas de la célula eucariota: la mitocondria.

## El microscopio electrónico y sus problemas

Hasta la década de 1950 la mitocondria había sido simplemente un gránulo o filamento citoplasmático visible con ciertas tinturas usadas para hacer preparados histológicos (el verde de Jano, por ejemplo). Hasta entonces, las armas del citólogo se limitaban al microscopio óptico y a un vasto botiquín de fijadores y tinturas. Por entonces Porter y Palade trabajaban en un laboratorio del Instituto Rockefeller de Nueva York que estaba explorando territorio nuevo. El laboratorio era dirigido por el belga Albert Claude (1880-1983).

Para caracterizar un tumor canceroso de aves, Claude había comenzado a separar componentes celulares por ultracentrifugación. El procedimiento era novedoso pero no inédito: en la década de 1940, Robert Russell Bensley (1868-1956), un investigador canadiense que trabajaba en la Universidad de Chicago, sostenía que po-

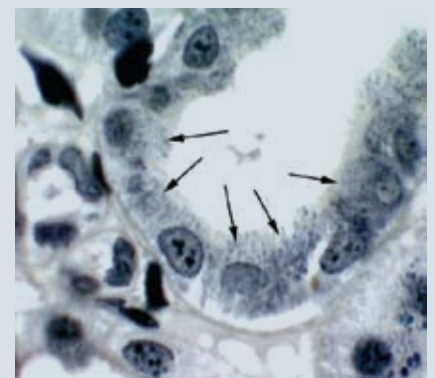


Figura 1. Mitocondrias visibles por tinción con verde de Jano y observadas al microscopio óptico.

día obtener mitocondrias casi puras separándolas del resto de los componentes celulares si las sometía a las terribles fuerzas generadas por una ultracentrífuga. Claude no estaba convencido de que fueran en realidad mitocondrias y se le ocurrió que, para confirmarlo, habría que comparar las mitocondrias purificadas con las que estaban dentro de la célula usando el instrumento de mayor aumento que se pudiera conseguir.

Por esos años, el mayor aumento se obtenía con un microscopio de electrones o electrónico, inventado hacía poco. Los primeros instrumentos de esa clase ofrecidos comercialmente fueron manufacturados a principios de la década de 1940 por las firmas Siemens en Alemania y RCA en los Estados Unidos. La idea de Claude era sencilla y maravillosa: si con el microscopio electrónico se podían distinguir cosas muchísimo más chicas que con cualquier otro instrumento, usándolo se podría averiguar mucho más acerca de la estructura interna de las células. Bastaría con enfocar algunas de ellas y mirar. Claude y su equipo trataron de hacerlo, pero los problemas con los que se encontraron resultaron formidables.

Recordemos que con el microscopio electrónico no se ven objetos iluminados por luz visible sino que se registran electrones en una pantalla o una placa 'fotográfica'. Si bien los electrones, descubiertos a principios del siglo XX, son parecidos a la luz en ciertos aspectos, son bastante diferentes de ella en otros. Por ejemplo, los electrones tienen un poder de penetración muy inferior al de la luz, lo cual quiere decir que las muestras deben ser extremadamente delgadas, pues de lo contrario se obtiene una imagen totalmente negra. Pero el problema es que cortar rebanadas delgadas de tejido no es fácil. El grosor de las muestras ya había sido un obstáculo importante un siglo antes en la microscopía óptica, porque los tejidos son muy blandos para poder cortarlos. Hace falta endurecerlos de alguna manera, para lo cual se usan sustancias llamadas *fijadores*. Una célula entera es tremendamente gruesa, y ni qué hablar de trozos de tejido de más de una célula de espesor.

Otro problema es que los electrones solo interactúan con las partes más profundas de los átomos; por lo tanto, no se pueden distinguir los tipos de uniones de estos. Ello significa que dentro de una célula todo aparece extremadamente homogéneo y no se percibe contraste. Por eso hay que llevar al interior celular sustancias con átomos pesados, que se alojen de manera diferencial en distintas estructuras de la célula y den mayor contraste a la imagen.

Además, resulta que en ciertos casos los electrones son demasiado sensibles; detectan, por ejemplo, las moléculas del aire, por lo que para generar una imagen nítida de una célula, hay que hacerlo al vacío. Pero en esas circunstancias el agua del interior de las células se vaporiza y destruye las estructuras celulares.

La superación de estos obstáculos fue encarada con ahínco e imaginación por el grupo de investigación de Claude. Primero descubrió que algunos de los fijadores usados para microscopía óptica funcionaban bien para microscopía electrónica, y que, por añadidura, servían también como tinturas, porque producían zonas con diferente densidad electrónica. El mejor fijador resultó ser el óxido de osmio. Palade trabajó duro en encontrar las condiciones en las cuales el óxido de osmio producía las mejores imágenes. Su esfuerzo culminó en un jugo conocido como 'escabeche de Palade' (*Palade's pickle*). Pero esos fijadores no daban suficiente rigidez a los tejidos, por lo que hubo que embeberlos en acrílico para poder cortarlos de manera

suficientemente delgada. Porter trabajó en este tema y diseñó el que luego habría de convertirse en el primer aparato comercial para cortar películas de tejido para ser estudiadas por microscopía electrónica.

Sin embargo, los problemas no eran solo de índole técnica. Por ejemplo, ¿cómo estar seguros de que lo que se ve con el microscopio electrónico es lo que realmente hay adentro de la célula? Para observarlas, las células deben ser sacadas de su contexto en el organismo, bañadas en ácidos y óxido de osmio, deshidratadas por completo, sumergidas en plástico y cortadas en finas rebanadas. ¿No es posible que, al final, se registren los resultados del procedimiento preparatorio y no el contenido propio de la célula?

Situaciones como esta no son raras en la investigación científica. Son, en realidad, tan comunes que tienen nombre propio: se las llama *artefactos*. No se trata de electrodomésticos, sino de resultados que no reflejan la realidad y aparecen por efecto de las técnicas empleadas. Como si creyéramos ver el cuello del monstruo en una foto del lago Ness cuando lo que vemos, en realidad, es una raya en la lente de la cámara. Los artefactos son una de las némesis del investigador científico.

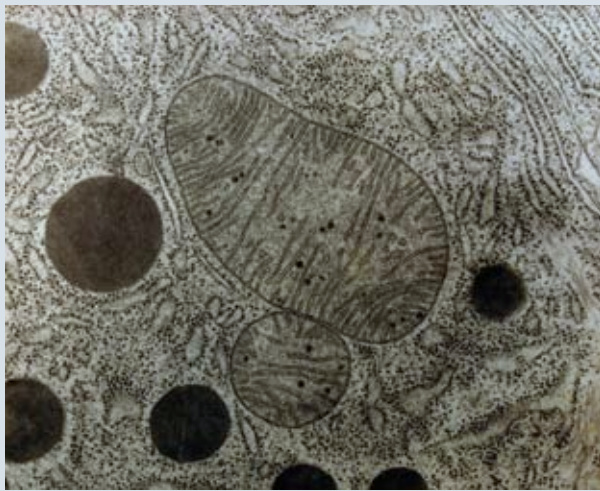
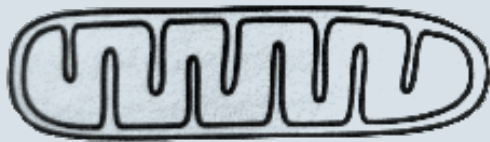
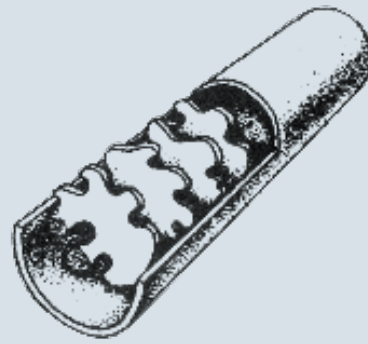
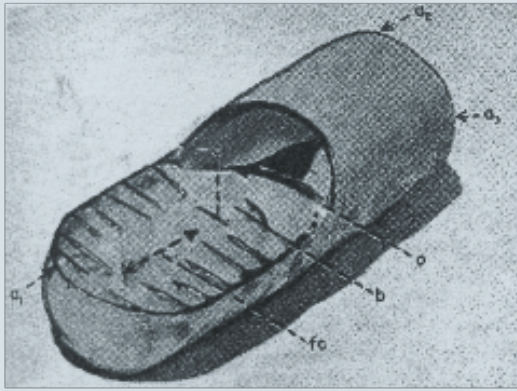
Claude, Palade y Porter sostuvieron que las imágenes de células que habían obtenido con el microscopio electrónico eran demasiado elegantes y ordenadas como para provenir de una distorsión; no tenían aspecto de algo roto o desorganizado, que es lo esperable en una célula hecha añicos. Pero, ¿no podrían ser estructuras nuevas, aparecidas por la acción de los fijadores? Para probar que no era así, pusieron bajo el microscopio muestras preparadas sin fijadores. Usaron para ello una técnica llamada *liofilización*, que consiste en secar la muestra a temperaturas extremadamente bajas. Lo que se veía era muy parecido en ambos casos, lo cual comenzó a convencer a la mayoría de los investigadores de que los fijadores no alteraban significativamente las partes de la célula.

La liofilización había sido desarrollada por el histólogo alemán Richard Altmann (1852-1900). Había recurrido a esa técnica casi un siglo antes para demostrar que ciertos gránulos que observaba con el microscopio óptico eran reales y no artefactos de la fijación. Esos gránulos, que denominó *bioblastos*, fueron más tarde bautizados *mitocondrias* y fueron, precisamente, los pequeños corpúsculos en los que Palade y Porter posaron su mirada en 1952.

## La estructura de las mitocondrias

En sus primeras microfotografías de calidad, Porter y Palade distinguieron formas dentro de las mitocondrias, semejantes a dedos que se proyectaban desde el límite de la organela hacia el interior. Se convencieron de que las mitocondrias tenían membrana y concibieron esas proyecciones como extensiones de la membrana; las bautizaron *crestas mitocondriales*.

Pero no todo es color de rosa en las buenas historias. Mientras el equipo del Instituto Rockefeller producía sus imágenes en Nueva York, en el Instituto Karolinska de Estocolmo, (Suecia) el investigador sueco Fritiof Sjöstrand (1912-) realizaba estudios similares. De hecho, Sjöstrand había aprendido muchos de los gajes del oficio del equipo del Rockefeller, incluidos los detalles del micrótopo de Porter. No casualmente desarrolló su propia versión de un micrótopo para microscopía electrónica, que comercializó en Europa. Criticó



**Arriba: figura 2.** Diferentes interpretaciones de la estructura interna de la mitocondria. A la izquierda, la visión de George Palade del Instituto Rockefeller. A la derecha, la visión de Fritiof Sjöstrand del Instituto Karoliska de Suecia.

**Izquierda: figura 3.** Micrografía electrónica tomada por Keith Porter de una mitocondria. Esta imagen muestra claramente la continuidad de la membrana de las crestas con la membrana interna de la organela.

las observaciones del grupo americano e indicó que la membrana exterior de las mitocondrias era doble. También disputó la idea de que las crestas mitocondriales tuvieran continuidad con la doble membrana externa.

Palade pronto aceptó la realidad de la doble membrana, pero insistió en que las crestas mitocondriales eran extensiones de su parte interna. Imaginó una visión en tres dimensiones de la mitocondria, que vemos en la figura 2, de acuerdo con la cual esta tendría dos espacios internos: uno entre las membranas exterior e interior (que se continuaría dentro de las crestas mitocondriales) y otro en su corazón mismo, más tarde bautizado *matriz mitocondrial*.

Sjöstrand propuso su propio modelo y negó rotundamente la existencia de dos espacios dentro de la mitocondria. A su entender, existía una multitud de espacios: uno entre las dos membranas exteriores y muchos otros delimitados por una serie de membranas internas. Objetaba el término *crestas* introducido por Porter y Palade, y hablaba de *septos*, pues sostenía que esas estructuras dividían a la mitocondria en compartimentos estancos. Tampoco pensaba que hubiese continuidad entre las crestas y la membrana interna.

Esta discusión no era solo una cuestión de buenas o malas fotos; de hecho, las fotos de los dos grupos mostraban básicamente

lo mismo. A ambos, sin embargo, les resultaba difícil deducir cómo sería en tres dimensiones algo que solo veían en dos. Esto es una consecuencia directa de la extrema delgadez de los cortes de tejido, impuesta por el bajo poder de penetración de los electrones.

El problema no es sencillo: los cortes pueden producir formas caprichosamente diferentes según dónde se realicen. Imagine el lector que tuviera que reconstruir la estructura en gajos de una mandarina sin pelarla, sino haciéndole cortes con un cuchillo. Algunos de estos serían transversales, otros longitudinales; los cortes oblicuos resultarían extraños y los que estuvieran muy pegados a la cáscara parecerían vacíos. A veces habría círculos opacos correspondientes a semillas y otras en que estas no aparecerían.

Sjöstrand argumentó vehementemente que el espacio único observado por Palade era un artefacto de la técnica, debido fundamentalmente a los largos tiempos post mórtem en los que la célula se degrada lentamente y cambia de forma. La matriz mitocondrial sería producto de esa degradación.

Palade trató de respaldar todas y cada una de sus interpretaciones con datos. Mostró que en ciertos cortes puede verse la continuidad de la segunda membrana externa con la de las crestas mitocondriales (figura 3); presentó series de cortes sucesivos; buscó difíciles cortes

transversales de la mitocondria. Finalmente la comunidad científica se inclinó por su interpretación. Pero sus imágenes no eran más convincentes que las de su contrincante sueco. Su *interpretación* de las imágenes sí lo era. ¿Por qué? En gran parte porque esa interpretación era consistente con los descubrimientos que estaban haciendo los bioquímicos acerca de las reacciones químicas en el interior de la mitocondria.

Finalmente la visión de Palade de esta organela con dos compartimentos resultó atractivamente compatible con la del bioquímico británico Peter Dennis Mitchell (1920-1992) del proceso de fosforilación oxidativa. El modelo de Mitchell incluía la concentración de protones a través de la membrana interna, un proceso que invitaba a pensar en dos compartimentos dentro de la mitocondria. Pero esa es otra historia.

George Palade obtuvo el premio Nobel en medicina o fisiología en 1974 por sus contribuciones a la comprensión de la estructura celular. Compartió el premio con su maestro Albert Claude y con el belga Christian de Duve.

## Mitocondrias en el aula

La historia de la ciencia nos brinda mucho más que relatos atractivos para trabajar en el aula. En el fragmento relatado de la larga saga de la mitocondria podemos advertir varias facetas del quehacer científico que pueden aprovecharse en el aula; de ellas elegimos las tres siguientes.

### 1. El concepto de artefacto de la técnica

No son pocos los esfuerzos y el ingenio que los científicos dedican a asegurarse de que sus resultados no sean 'artefactuales'. Por lo tanto, para entender cómo es la ciencia y el pensamiento de los investigadores, no viene mal detenerse en cómo algunos se desembarazaron de posibles artefactos. A veces estos se detectan años después, para bochorno de quienes los consideraban resultados fidedignos. La sospecha de que pueda aparecer un artefacto acompaña a la ciencia desde su nacimiento. Cuando Galileo enfocó el telescopio hacia las estrellas, no le fue fácil convencer a sus colegas de que lo que veían era la realidad y no algo producido por propio el telescopio.

### 2. Los científicos debaten sus resultados

Palade y Sjöstrand no solo estaban en desacuerdo: disputaban sus ideas. Su debate no era personal, sino que se producía en congresos y en publicaciones. Para poder dirimirlo, cada uno trataba de explicar claramente sus ideas y de producir nuevos y mejores resultados que pudieran zanjar la cuestión. Sus interpretaciones de lo que veían tenían consecuencias y permitían realizar predicciones que podían ser puestas a prueba mediante la observación. Este es un buen ejemplo de algo que queremos que nuestros alumnos aprendan a apreciar.

### 3. Las observaciones deben ser interpretadas

También vemos a través de esta historia que hasta algo tan simple y visual como mirar por el microscopio es, en realidad, un proceso complejo, mediado por técnicas no necesariamente obvias, y que los resultados que obtenemos no siempre hablan por sí mismos sino que deben ser interpretados por los investigadores. Si las fotos de Sjöstrand y Palade eran muy parecidas, lo que difería era la interpretación que cada uno hacía de ellas.

El tema de la estructura celular que se trata en las aulas escolares es importante, rico y muchas veces complejo. Al presentar el habitual y casi caricaturesco esquema del interior de una célula, con sus organelitas sombreadas y de colores, perdemos la oportunidad de mostrar a los alumnos cómo se obtuvieron algunos de los conocimientos que lo subyacen, y los esfuerzos y la imaginación que se requirieron para conseguirlos. Perdemos la ciencia. La historia del descubrimiento puede ayudarnos a traerla de nuevo al aula. Pero el relato no es la única herramienta a nuestra disposición. Para apreciar lo difícil que es reconstruir una imagen en tres dimensiones a partir de cortes, podemos usar formas de plastilina incluidas unas dentro de otras e invitar a nuestros alumnos a que interpreten la estructura a partir de cortes que ellos hagan con cuchillos. O podemos hacer uso abundante de fotos originales, dejando a los estudiantes el tiempo necesario para examinar y admirar lo que ven antes de explicarles rápidamente lo que deberían estar viendo. El tema no es sencillo; al simplificarlo ganamos cosas, pero también perdemos otras.

## LECTURAS SUGERIDAS

BECHTEL W, 2006, *Discovering Cell Mechanisms. The Creation of Modern Cell Biology*, Cambridge University Press.

BUD R & WARNER DJ (eds.), 1998, *Instruments of Science: An Historical Encyclopedia*, The Science Museum, Londres.

RASMUSSEN N, 1995, 'Mitochondrial structure and the practice of cell biology in the 1950s', *Journal of the history of biology*, 28:381-429.

-, 1997, *Picture Control. The Electron Microscope and the Transformation of Biology in America 1940-1960*, Stanford University Press.



### Gabriel Gellon

Doctor en biología (PhD), Universidad de Yale.  
Docente, FLACSO.

Director, portal Experimental, Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Presidente, Asociación Civil Expedición Ciencia.  
[gabriel.gellon@gmail.com](mailto:gabriel.gellon@gmail.com)