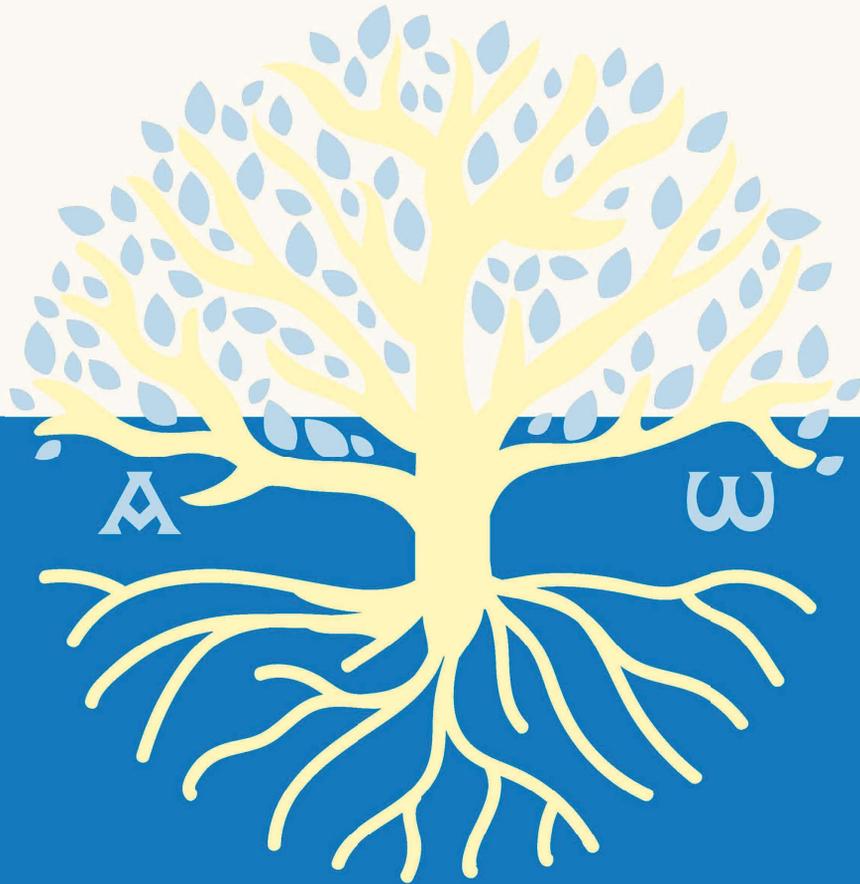


rAAGI



**REVISTA DE LA ACADEMIA ASTURIANA
DE CIENCIA E INGENIERÍA**

Volumen 2, Año 2022



Revista de la Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería

2022

Director y Responsable de Publicaciones: Mario Díaz y Cristina Rodríguez

Consejo de Redacción (2021): Abelardo Margolles y José Luis Acuña

Coordinador técnico: Javier Sebastián

Consejo Científico

José Luis Acuña	Catedrático de Ecología. Univ. de Oviedo
Antonio Bahamonde	Catedrático de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial. Univ. de Oviedo
Javier Cuevas	Catedrático de Física. Univ. de Oviedo
Mario Díaz	Catedrático de Ingeniería Química. Univ. de Oviedo
María Ángeles Gil	Catedrática de Estadística. Univ. de Oviedo
Carlos López-Otín	Catedrático de Bioquímica. Univ. de Oviedo
Abelardo Margolles	Profesor de Investigación. IPLA - CSIC
Consuelo Martínez	Catedrática de Álgebra. Univ. de Oviedo
Rosa Menéndez	Profesora de Investigación. INCAR - CSIC
María Rosario Rodicio	Catedrática de Microbiología. Universidad de Oviedo
Cristina Rodríguez	Catedrática de Mecánica de Medios Continuos y Teoría de Estructuras. Univ. de Oviedo
Javier Sebastián	Catedrático de Tecnología Electrónica. Univ. de Oviedo

rAACI

Revista de la Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería

Dirección postal: Edificio Histórico de la Universidad de Oviedo.

C/ San Francisco, 3, 33001 Oviedo

<http://www.aaci.es>. Correo electrónico: info@aaci.es

ISSN 2792-9302



Depósito legal: AS1265-2022

Gestor web: Cristina Rodríguez

Diseño, Maquetación y Revisión: Javier Sebastián, M^a Ángeles Gil
y M^a del Rosario Rodicio

©2022 AACI

rAAACI

Vol. 2, Año 2022

Índice

<i>Reinventándose</i> Mario Díaz	1
Resúmenes de los artículos	3
<i>La célula: desde el ladrillo fundamental de la vida hasta la biotecnología celular</i> Rosa María Sáinz	5
<i>Pasado, presente y futuro de la criptología</i> Consuelo Martínez López	33
<i>El microbioma humano: un micromundo en nuestro interior</i> Abelardo Margolles	49
<i>Un paseo por la Vía Láctea. Pasado y futuro de nuestra Galaxia</i> Javier de Cos Juez	65

REVISTA DE LA ACADEMIA ASTURIANA
DE CIENCIAS

Reinventándose

Aunque resulte extraño, el término **reinventar** no se encuentra en el diccionario de la RAE. Claro, tampoco se encuentra **Continuar Reinventándose Asturias**, que bien podría ser el título de esta Introducción a la Revista del año 2022 de la Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería (AACI). Esta ausencia no añade más dificultad al importante trabajo de adaptación continua de la región a los retos globales que afronta. Además, en *twitter* la RAE ya nos lo confirma como la acción de inventar de nuevo. El atraso en la adaptación del término puede responder al hecho de que la reinención se requiere cada vez de forma más frecuente y repetida llegando a ser casi una actividad continua. En Asturias la afrontaremos sin pausa. Una frase famosa de Jack Welch, que fue director ejecutivo de *General Electric*, dice «*Cambia antes de que tengas que hacerlo*».

No está de más recordar algunos de los grandes temas que deben desarrollarse en la región, bien incardinados en la iniciativa de apoyo al desarrollo *Next generation* de la Unión Europea, y que esperamos no sufran por la desgraciada invasión de Ucrania de marzo pasado:

- a) Estamos transformando nuestra industria base, metalúrgica, mecánica, química y tendremos que recuperar la energética. Debemos ser la región de industria de procesos del norte de España.
- b) El sector agroalimentario deberá desarrollarse, incrementando la producción primaria y la comercialización integrada de productos tradicionales e innovadores. Contribuirá junto a la visualización de patrimonio al mejor aprovechamiento hacia el exterior de los recursos naturales disponibles.
- c) Algunos campos que se mencionan de alta potencialidad general, como el sanitario y el digital, parecen encontrarse en un momento interesante para su desarrollo en Asturias, con algunas ventajas y buenos medios disponibles.

Con un orden distinto, pero estos son esencialmente los temas que se mencionan en la “*Estrategia de Especialización Inteligente*” (S3, 2021-7) que ha elaborado la Consejería de Ciencia, Innovación y Universidad del Principado de Asturias. La dificultad empieza al procurar avanzar día a día en esos objetivos. Conocer bien los recursos en cada situación y cómo aprovecharlos es una tarea difícil que requiere compromiso y conocimiento por parte de muchos. Debemos fijarnos también más en los detalles, en hacer bien las cosas, y que se reconozcan. Y conviene no olvidar nunca que, como en el juego de ajedrez, todo el mundo mueve sus fichas y sin duda otros nos van a ganar muchas partidas.

El juego es nuestro, no debemos engañarnos. Pero también es cierto que las decisiones de los estados pueden generar efectos importantes y también compromisos de cumplimiento a cambio. La potente decisión de descarbonización eliminando de forma rápida grandes estructuras industriales requiere su substitución con la misma rapidez. El término “substitución” pienso que sería más adecuado que el de “transición justa”, que resulta más difuso y sometido a evaluación y valoración temporal. Además, no sólo requiere unos fondos financieros de substitución, que sean reales, sino otras medidas que garanticen la substitución real sin retraso temporal.

Hace un par de meses, al comentar mi lección de entrada en AACI, los dos diarios impresos más relevantes de la región titulaban respectivamente mis palabras diciendo que «*urgía a forjar un buen sistema de ciencia y tecnología*» y, por otro lado, a que la región «*encabece la transformación sostenible*». Son efectivamente objetivos para que todos los afrontemos. No son solo importantes, son imprescindibles. La transformación sostenible ya se ha comentado brevemente.

Haré unos breves comentarios sobre la necesidad de un buen sistema de ciencia y tecnología. Para poder tomar las medidas adecuadas para la mejora del sistema y para saber si tales medidas están siendo las adecuadas, se requiere disponer de criterios de medida. Pero la medida resulta compleja por la existencia de muchos posibles criterios, incluso *rankings*. Algunos nos serán más favorables, otros menos, incluso como en el fútbol, a veces no bastará con jugar bien. Conviene, claro está, tener los objetivos bien definidos. En realidad, la diversidad de criterios no es exclusiva del sistema de ciencia y tecnología, aunque en este caso resulta más impreciso o complejo. Incluso para actividades económicas hay diversos valores o *ratios* para cuantificar la evolución de una región además de su PIB.

Habrà que seguir en particular aquellos criterios que:

- i) hayamos fijado como objetivos específicos para nuestro sistema,
- ii) su consideración por otros pueda afectar a nuestro desarrollo futuro.

Uno de los objetivos del sistema de ciencia y tecnología es que pueda servir de apoyo para lograr el objetivo de desarrollo sostenible. Así, la substitución de tecnologías es un nuevo reto para nuestro sistema, que convendría introdujese nuevos temas en un acompañamiento a las necesidades de la industria.

Los cambios culturales también son un acompañamiento, incluso vector soporte, en el propio desarrollo económico. La cultura de los dos últimos siglos en Asturias ha sido muy potente en varios ámbitos y, en algunos casos, dependiente de la realidad industrial. En otros casos, se ha mantenido más en una línea tradicional. Por poner un ejemplo, si me lo permiten, quiero recordar personalmente la magnífica contribución musical de Ignacio Fonseca con *Seliquín* y *Xentiquina*.

La divulgación de la ciencia nos sirve también para mejorar nuestra comprensión de la realidad. Albert Einstein dijo que «*No entiendes realmente algo a menos que seas capaz de explicárselo a tu abuela*» (o abuelo añado yo). Me parece que podemos estar de acuerdo con ello, aunque la colocación de los abuelos en un bajo nivel de conocimiento no sea con frecuencia real. Tampoco quiero olvidar que, como señalaba en el número anterior de esta revista, uno de nuestros objetivos es promover la ciencia en los jóvenes.

En este segundo número seguimos presentando grandes temas: la célula, la protección de la información, la alimentación y el universo. Pienso que constituyen interesantes introducciones a estos temas, que esperamos resulten de su interés como el pasado año, y que queremos difundir a todos en las formas que se consideren convenientes.

Para acabar, leer nos permitirá dotarnos de información y formas de valoración de la realidad. Como dijo Jorge Luis Borges «*Somos nuestra memoria, somos ese quimérico museo de formas inconstantes, ese montón de espejos rotos*».

¡Un cordial saludo!



Mario Díaz
Presidente de la
Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería

Artículos - Resúmenes



Rosa María Sáinz

La célula: desde el ladrillo fundamental de la vida hasta la biotecnología celular

La enunciación de la Teoría Celular para definir completamente las características de la unidad estructural que compone todos los tejidos de los seres vivos fue finalizada en manos de un español ilustre, D. Santiago Ramón y Cajal. Se expone un breve recorrido histórico, un repaso de los principales componentes de la célula eucariota y una reflexión sobre los nuevos métodos que implican el uso de células en la industria o en la medicina.



Consuelo Martínez

Pasado, presente y futuro de la criptología

Se presenta una panorámica de la evolución de la criptología a lo largo de la historia, viendo los cambios que se han ido produciendo, primero a un ritmo muy lento y luego, ya de modo reciente, de forma mucho más rápida. El objetivo es llegar a tener una visión general de los métodos más utilizados para cifrar y proteger la información.



Abelardo Margolles

El microbioma humano: un micromundo en nuestro interior

Se revisan algunos de los avances científicos que nos han llevado a conocer el microbioma humano, destacando aquellos aspectos más relevantes para nuestra salud. El microbioma humano desempeña un papel crucial en nuestro desarrollo, la maduración de nuestros órganos y, en definitiva, el mantenimiento de un buen estado de salud. En el futuro, el conocimiento del microbioma será un elemento fundamental para la aplicación de métodos de nutrición y medicina personalizada.



Javier de Cos

Un paseo por la Vía Láctea. Pasado y futuro de nuestra Galaxia

La fascinación que, desde los albores de la humanidad, se siente por los astros va más allá de la mera dependencia energética, sobrecogiéndonos con fenómenos astronómicos de belleza indescriptible entre los que podrían mencionarse las puestas de sol, los eclipses o la aparición de cometas en el firmamento. Se propone acompañar al autor en un viaje por el espacio y el tiempo, recordando a aquellos que abrieron nuestros ojos a las verdades del universo y sentaron las bases para que hoy podamos repasar las grandes incógnitas que ocupan a académicos y aficionados por igual.

La célula: desde el ladrillo fundamental de la vida hasta la biotecnología celular

Rosa M. Sainz

Área de Biología Celular

Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias.

Universidad de Oviedo

Resumen- La ciencia tardó un tiempo en definir completamente las características de la unidad estructural que compone todos los tejidos de los seres vivos. El desarrollo de los métodos de observación, con el impulso de las técnicas de microscopía, concluyó con la enunciación de la Teoría Celular que fue finalizada en manos de un español ilustre, D. Santiago Ramón y Cajal. En la actualidad, conocemos los detalles más íntimos de nuestras células, somos capaces de manipularlas *in vitro* y exploramos su potencial en el ámbito de la medicina. En esta revisión se hace un breve recorrido histórico, un repaso de las principales componentes de la célula eucariota y una reflexión sobre los nuevos métodos que implican el uso de células en la industria o en la medicina.

I. INTRODUCCIÓN

Algo que siempre ha fascinado al ser humano es la observación de aquello que es invisible al ojo desnudo. El desarrollo de las técnicas de imagen nos ha permitido la observación de lo minúsculo. Así comenzamos a darnos cuenta, primero, de que existen microorganismos formados por una única unidad con capacidad para moverse y, más tarde, de que nosotros mismos estamos formados por pequeñas estructuras repetidas que constituyen nuestra entidad, la célula. La ciencia tardó un tiempo en definir completamente las características de esta unidad estructural y la Teoría Celular fue rematada por manos de un español ilustre, D. Santiago Ramón y Cajal, tras una disputa intelectual con su contemporáneo Camilo Golgi. En la actualidad, disponemos de las metodologías de imagen más avanzadas que nos permiten ver los componentes celulares casi a nivel molecular. Somos capaces incluso de modificar bioquímicamente el destino y la identidad de las células, llegando a reconocer cientos de tipos celulares, cuestionando la clasificación actual, y seguimos empeñados en generar células artificiales que sean de utilidad en medicina, en lo que se conoce como terapia celular. Con un ligero recorrido histórico, un repaso de los principales componentes de la célula y una reflexión sobre los nuevos métodos biotecnológicos que implican el uso de células en la industria o en la medicina se pretende demostrar en este trabajo la importancia de una disciplina básica que, no por conocida, deja de ser extraordinariamente apasionante.

II. LA CÉLULA: DE ROBERT HOOKE A LA TEORÍA CELULAR

Desde “la unidad estructural de todos los seres vivos”, hasta “la unidad más pequeña que puede vivir por sí sola”, las definiciones de célula han ido evolucionando según han sido observados sus componentes e interpretada su complejidad. La célula es la unidad anatómica y estructural de todos los seres vivos, y puede permanecer individualizadas como una entidad única en los organismos unicelulares o asociarse con otras células para formar tejidos y órganos. Hoy distinguimos tres grandes linajes celulares en la Tierra: las bacterias y las arqueas, ambos procariotas y las células eucariotas que pueden ser unicelulares o pueden organizarse y especializarse en su estructura y función para dar organismos pluricelulares.

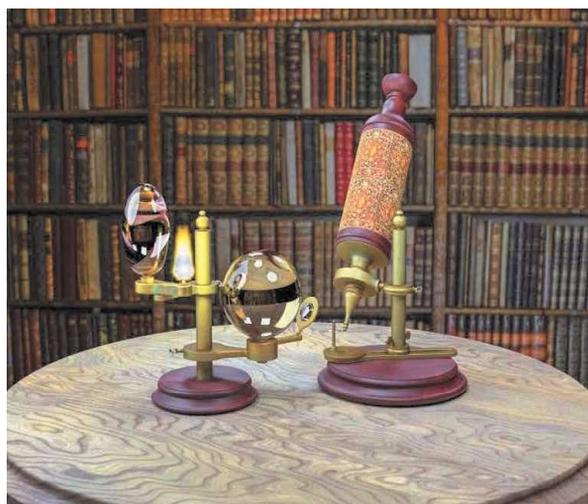


Figura 1. Microscopio de Robert Hooke. Librería Bardon, Madrid. Imagen obtenida de *National Geographic. History of the Cell: Discovering the Cell*

Desde los organismos pluricelulares más diversos como un elefante o una amapola, hasta los organismos más simples como los paramecios o las amebas, todos están formados por unidades

estructurales con los mismos componentes que componen las unidades celulares del cuerpo humano. El descubrimiento de la célula y sus características morfológicas viene de la mano de la invención del microscopio. Un microscopio es aquel instrumento que permite observar cosas que son invisibles al ojo humano desnudo.



Figura 2. Retrato homenaje de Robert Hooke. Autor: Rita Greer

Los primeros artilugios que permitieron el empleo de lentes para magnificar imágenes aparecen hacia 1300. Los primeros inventores de un rudimentario microscopio, mediante el empleo de un tubo y dos lentes a las que aumentaban y disminuían la distancia, fueron los alemanes Hans Jansen y su hijo Zacharías, en 1595. Sin embargo, sus observaciones no fueron registradas en ningún documento, por lo que la invención del microscopio se atribuye a los bien conocidos Robert Hooke y Anton van Leeuwenhoek. Robert Hooke fue miembro de la “Royal Society” de Londres, desde el año 1638 hasta 1703. Su elegante microscopio ya poseía una plataforma para colocar la muestra, una fuente lumínica y tres lentes ópticas (Figura 1). Robert Hooke (Figura 2) era un científico polémico, enfrentado a Isaac Newton por la paternidad de la ley de la gravitación universal o al filósofo alemán Henry Oldenburg por acusarle de haber filtrado información de algunos de sus inventos. No obstante, también fue un científico de gran relevancia en su época, al ser uno de los fundadores de la primera sociedad científica del mundo, la “Royal Society”. Bien relacionado dentro de la aristocracia y la Casa Real inglesa, su papel en la “Royal

Society” consistía en realizar demostraciones de experimentos por sus propios métodos o a sugerencia de los miembros. Sus experimentos incluían conocimientos de física, arquitectura, química, o incluso anatomía. En 1665, Hooke publicó su conocida “*Micrographia*”, considerado el primer libro de microscopía escrito por un científico (Figura 3). En su texto se incluyen nuevas teorías científicas, se describen especímenes biológicos nuevos, y se recogen detallados dibujos hechos por el mismo, incluidos un piojo, una pulga o los omatidios del ojo de la mosca o la estructura de algunas semillas. Hooke es también responsable de emplear por primera vez el término “Célula” cuando observaba una lámina de corcho. Empleó el término para definir las estructuras poligonales repetidas que se podían ver bajo su microscopio. En realidad, hoy sabemos que lo que Hooke observaba era el esqueleto de pared celular de las células vegetales, no sus estructuras celulares, ya que ni podía sospechar que en esos huecos habría células vivas antes de su observación. En cualquier caso, esta definición cambió la historia de la biología. La publicación de su “*Micrographia*” (Hooke, 1665) representa sin duda uno de los hitos más influyentes en la historia de la ciencia, demostrando las extraordinarias posibilidades que el microscopio tenía para el

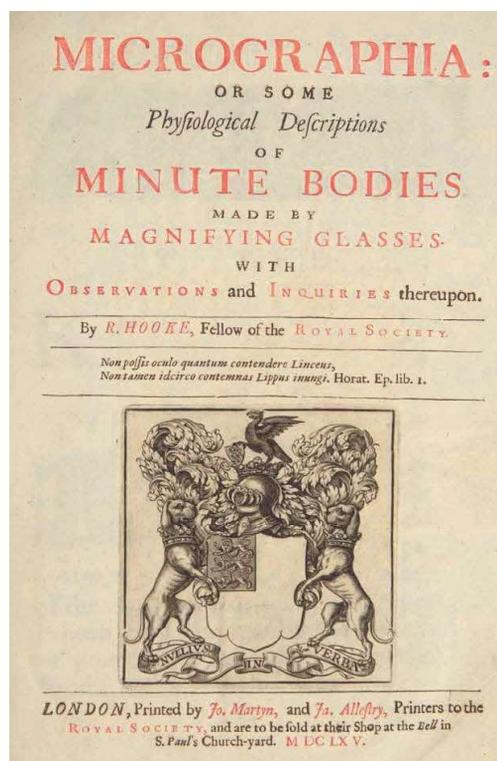


Figura 3. Portada de “*Micrographia*” obra del científico inglés Robert Hooke escrita en 1665, en el que aparecen por primera vez dibujos de imágenes tomadas con microscopía óptica

futuro de la ciencia y cuya historia transcurriría desde entonces paralela al propio desarrollo de la biología celular. Considerado el primer “best seller” de la ciencia, el texto, que cumplió 350 años en 2015, contiene algunas de las ilustraciones más reproducidas de la historia de la biología.

Unos años después del descubrimiento de Robert Hooke, Anton van Leeuwenhoek, un comerciante neerlandés, alejado del mundo de la ciencia, se vio fascinado por la posibilidad de observar las telas y sus fibras bajo lentes ópticas. Su destreza en la mejora de las condiciones ópticas del microscopio le permitió alcanzar la resolución para observar estructuras de 1 micrómetro (μm) de diámetro y sus mejores aparatos conseguían más de 200 aumentos. Van Leeuwenhoek llegó a construir más de 500 de estos microscopios simples (es decir, de una única lente). Se convirtió en un experto observador y consiguió desarrollar estrategias para la preparación y disección de muestras para su observación. Van Leeuwenhoek fue el primero en observar estructuras vivas en una gota de agua, bacterias y protozoos. Aunque es considerado por muchos el padre de la biología experimental, la biología celular y la microbiología, sus primeras observaciones fueron muy cuestionadas. Quizá su falta de formación científica causaba escepticismo entre los miembros de la “Royal Society” londinense, o los miembros de la Academia de las Ciencias de París, que solo lo aceptan tras años de cartas y discusiones con el médico y anatomista neerlandés Regnier de Graaf (1641-1673). Es De Graaf quien presenta y defiende las primeras observaciones de van Leeuwenhoek en la “Royal Society” en 1673. Finalmente, Leeuwenhoek fue nombrado miembro de la sociedad en 1680. Sus simples instrumentos fueron superiores, tanto en diseño como en magnificación, a los desarrollados por Hooke. Sin embargo, el empleo de múltiples lentes por Van Leeuwenhoek provocaba aberraciones cromáticas y esferificación de la imagen. Hasta casi principios del siglo XIX no se desarrollaron las lentes acromáticas que evitaban esas aberraciones y los microscopios desarrollados por Robert Hooke, aunque limitados, no fueron olvidados. Anton van Leeuwenhoek fue probablemente la primera persona en observar bacterias y otros microorganismos, mencionando por primera vez las minúsculas formas de vida que observó en las aguas de un lago cerca de Delft y describió lo que en la actualidad denominamos protozoarios. Recibió el apoyo del propio Robert Hooke quien, en su “*Micrographia*”, ofreció la primera descripción publicada de un microorganismo, y que, en la sesión del 15 de noviembre de 1677 de la “Royal Society”, afirma la realidad de las observaciones de van Leeuwenhoek.

A partir de aquí, en el siglo XIX, los avances en microscopía estuvieron enfocados a la mejora de las propiedades mecánicas y ópticas de los instrumentos. Durante más de 100 años, todos los microscopios estuvieron condicionados por la limitación intrínseca a la radiación empleada para la observación. Cualquier tipo de radiación no nos permite observar objetos

menores del tamaño de su longitud de onda. Así, el microscopio óptico diseñado durante el siglo XIX tenía un límite de resolución marcado por la naturaleza de la onda de luz visible empleada. Todos los microscopios fotónicos tienen un poder de resolución, es decir, la capacidad de separación más pequeña entre dos objetos que puede ser distinguida, que oscila entre 0,2 y 0,7 μm . Así, solo algunas estructuras subcelulares como las mitocondrias, con un tamaño de 0,5 μm pueden ser apreciables. Sin embargo, la definición y observación de estructuras de menor tamaño es imposible con el microscopio basado en una fuente de luz visible. Fue el astrónomo y matemático inglés George Biddell Airy quien, además de astrónomo real y director de los observatorios de Cambridge y Greenwich entre 1835 y 1886, describió los conocidos “discos de Airy” (Airy, 1885) fundamentales en el desarrollo óptico de la microscopía moderna. En su experiencia, Airy definió el tamaño mínimo aparente de una estrella (o fuente puntual de luz) debido a la difracción de la luz en el objetivo del telescopio. Aplicado a la microscopía, Airy se refería al halo circular de difracción de la luz que se produce al atravesar una lente óptica. Así Ernst Abbe en 1873, describió que la menor distancia que se podría resolver entre dos puntos con un microscopio nunca sería menor que la longitud de onda de la luz (Abbe, 1873). Aunque las ecuaciones matemáticas y el fundamento óptico para el desarrollo de las lentes se deben fundamentalmente a los estudios de Abbe, debe Carl Zeiss y Otto Schott el desarrollo técnico de los mismos. Zeiss, Schott y Abbe propusieron el empleo de luz de menor longitud de onda, como la luz ultravioleta, para mejorar la resolución espacial de los microscopios, pero se encontraron con la dificultad del daño que esta luz provocaba a la muestra. Este asunto fue objeto de mejora en los años sucesivos. Los avances matemáticos de estos estudios permitieron al óptico alemán Zeiss perfeccionar la calidad de las lentes, consiguiendo unas imágenes muy nítidas, lo que tuvo un enorme impacto en su papel como constructor y en el desarrollo de la empresa de la microscopía en el futuro.

Las primeras observaciones de estructuras subcelulares permitieron distinguir entre otros, el núcleo en células de orquídea (Brown, 1828). Brown, botánico escocés, acuñó el término “núcleo celular”, aunque este había sido observado anteriormente también por van Leeuwenhoek y como en otras ocasiones ignorado por la comunidad científica de la época. Brown identificó el núcleo como una estructura propia de monocotiledóneas, hasta que años más tarde su descubrimiento fue empleado por el botánico alemán Matthias Schleiden como el principio de la “Teoría Celular”, que fue inicialmente enunciada en plantas. Schleiden, hijo de una familia adinerada de Hamburgo, estudio leyes, pero rápidamente abandonó el mundo del derecho para dedicarse a su vocación, la botánica y la medicina (Figura 4). Schleiden identificó el núcleo descrito por Brown como el elemento celular relacionado directamente con la división celular. Entendió que del núcleo brotaban células

nuevas a partir de evaginaciones o ampollas. Schleiden, que revolucionó el estudio de la botánica a partir de sus observaciones de microscopía del desarrollo de las células vegetales, estableció que todos los órganos vegetales estaban compuestos por células o productos de las mismas (Schleiden, 1838). A esta afirmación se sumó su amigo Theodor Schwann cuando incluyó los tejidos animales en la misma afirmación (Figura 5). Schwann determinó que “las partes elementales de todos los tejidos estaban compuestas por células” (Schwann, 1839). Fueron, por tanto, ambos, Theodor Schwann y Matthias Schleiden los considerados responsables del primer enunciado de la Teoría Celular, el cual se resume en tres aseveraciones principales:

- 1) La célula es la unidad estructural, fisiológica y organizativa de todos los seres vivos.
- 2) Las células, además de ser el ladrillo fundamental que constituye todos los organismos vivos, pueden tener una vida independiente.
- 3) Las células pueden originarse de forma espontánea, como los cristales.

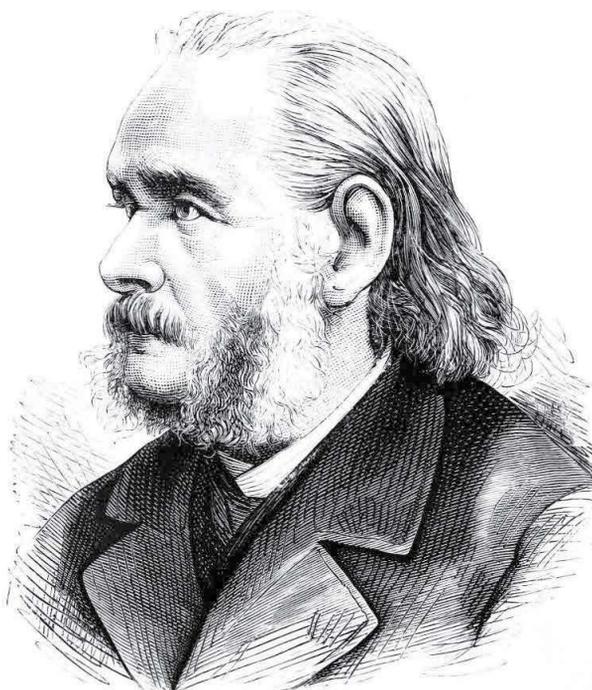


Figura 4. Matthias Jakob Schleiden (1804-1881).

En Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Matthias_Jakob_Schleiden
(2022, August 31)

Las contribuciones de Schwann y Schleiden al conocimiento e interpretación de la célula fueron extraordinarias, recono-

ciendo la importancia del núcleo y su relevancia en la división celular y siendo sus dos primeros postulados aceptados y acertados hasta la actualidad. Sin duda, Schleiden y Schwann

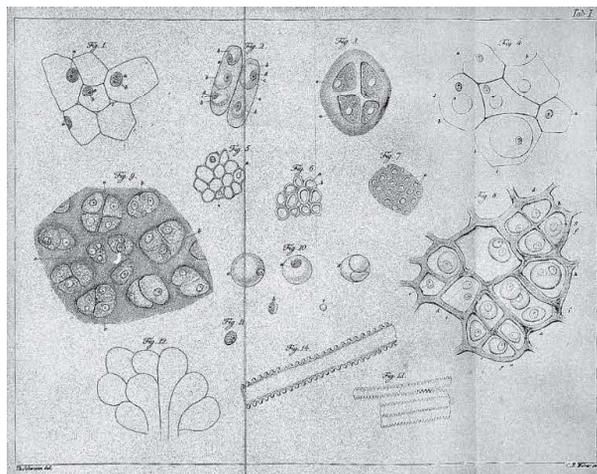


Figura 5. Imágenes de las células observadas bajo microscopio por Theodor Schwann y recogidas en su publicación „Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen“ / Von Th. Schwann. Mit vier Kupfertafeln. Schwann, Theodor, 1810-1882

son a la célula lo que Watson y Crick a la estructura del ADN.

Sin embargo, la tercera conclusión de la teoría propuesta por Schwann y Schleiden fue errónea y fue correctamente interpretada posteriormente por Rudolph Virchow. El principio de que las células se originaban a partir de la cristalización del material que se acumulaba dentro del núcleo que denominaron “citoblasto” fue refutado por Virchow, quien formuló el aforismo “*omnis cellula e cellula*” (toda célula proviene de una célula existente). Rudolph Virchow, hijo de campesinos, era capaz de hablar alemán, latín, griego, hebraico, inglés, árabe, francés, italiano y neerlandés con fluidez y fue el primero de su clase. Por su talento y sus escasos recursos recibió una beca de estudios para estudiantes pobres y se graduó en Medicina por la Universidad Humboldt de Berlín. Virchow, cuyo interés estuvo siempre más centrado en los procesos patológicos, observó que las células se formaban por escisión de otras preexistentes, siendo estos procesos de división fundamentales para la formación de los tejidos. En 1850, trató de aplicar la Teoría Celular a la patología y retomó para ello la teoría de Schwann y Schleiden. Localizó el origen de las enfermedades en las células, de las cuales observó que respondían ante la presencia de condiciones anómalas. En 1858 publicó “*Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*” (Virchow, 1858), en el que aplicó a las enfermedades de los tejidos su Teoría Celular (Figura 6). Las contribuciones de Virchow fueron definitivas para enunciar

el tercer postulado de la Teoría Celular clásica que se expondrá más adelante. Ocupó sendas cátedras en Anatomía Patológica en la Universidad de Wurzburg y en la Universidad Humboldt, publicó numerosos manuscritos sobre patología celular y es destacable su contribución a la política alemana. Fue responsable de sanidad en el Ayuntamiento de Berlín, siendo encargado de distintos aspectos relacionados con la salud, el diseño de hospitales, y de higiene. Fue también miembro del parlamento alemán entre 1880-1884, siendo uno de los fundadores del Partido Progresista alemán. A partir de Virchow, la Teoría Celular estimuló el reduccionismo en los problemas biológicos, y se convirtió en el paradigma general de la biología. En su trabajo, Virchow enfatizó el concepto de los organismos vivos como repúblicas de células elementales, y resolvió los procesos patológicos como una alteración de la célula, independientemente del agente causante.

Después de Schleiden y Schwann, los principales componentes de la célula considerados eran una pared o simple membrana que encerraba una sustancia viscosa denominada "protoplasma". No es hasta 1937 cuando Wilhelm J. Schmidt observó por primera vez la estructura fibrosa del huso acromático en oocitos de estrella de mar. Esto llevó posteriormente a la descripción en 1953 de la estructura de anafase y metafase en oocitos del anélido marino *Chaetopterus pergamentaceus* por Shinya Inoue en la Universidad de Princeton. Ambos descubrimientos fueron la primera demostración de la complejidad estructural del interior celular y pusieron de manifiesto las posibilidades de la microscopía para desentrañar las propiedades y particularidades de la vida.

Una de las principales limitaciones de las observaciones histológicas viene derivada de la ausencia de contraste de las estructuras celulares. Inicialmente, Robert Hooke había observado estructuras vegetales o algunos animales que poseían pigmentos naturales y que, por tanto, permitían su observación. Sin embargo, para la observación de la mayor parte de las células y tejidos bajo la lente de un microscopio óptico se hace necesario el desarrollo de estrategias de tinción que, con el paso de los años, se han ido haciendo cada vez más complejas y específicas. La importancia de la tinción para la identificación de las estructuras celulares se ha reconocido desde que Joseph Gerlach empleó carmín para distinguir núcleos y gránulos en las células de una sección de cerebro (Gerlach, 1858), hasta el desarrollo del empleo de metales como la plata para la identificación de las prolongaciones nerviosas por Camilo Golgi a finales del siglo XIX. La combinación del conocimiento de las propiedades químicas de los componentes de la célula y la búsqueda de moléculas con propiedades tintóreas especiales -y específicas- permitió el desarrollo de una ciencia, la histoquímica, que ha sido a lo largo de los años de suma importancia en la descripción de los componentes celulares y tisulares. El reconocimiento de que los colorantes ácidos (aniónicos) y básicos (catiónicos) reconocen estructuras

celulares distintas fue fundamental para el desarrollo de la tinción clásica con hematoxilina y eosina de Paul Mayer (1896), tinción de rutina que hoy se emplea en casi todos los estudios histológicos (Figura 7). El empleo de un colorante ácido como la eosina en conjunto con un colorante básico como el azul de metileno fue la base de la tinción que utilizó Gustav Giemsa para distinguir e identificar algunos parásitos implicados en enfermedades infecciosas como la malaria. Por tanto, los colorantes que nos ayudan a distinguir estructuras celulares son compuestos orgánicos que tienen alguna afinidad específica por las estructuras celulares y que están formados por moléculas cargadas que reaccionan con los constituyentes celulares que tienen carga, como los ácidos nucleicos o los polisacáridos.

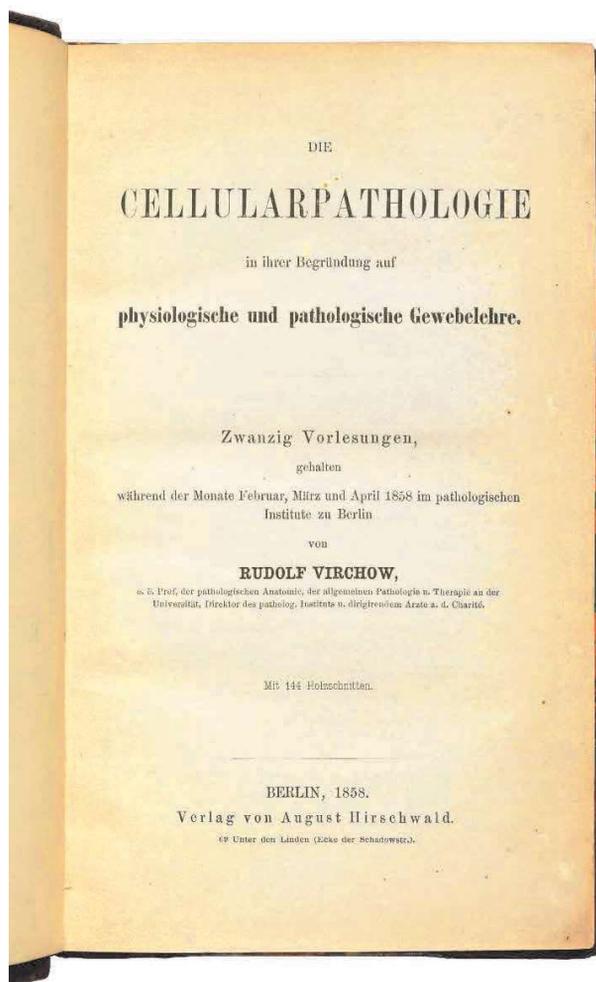


Figura 6. Portada del libro "Die CellularPathologie" (Patología Celular) de Rudolf Virchow. En su texto Virchow propone su idea de "omnis célula e cellula" y define conceptos de la patología moderna, como la importancia de la célula en las enfermedades humanas

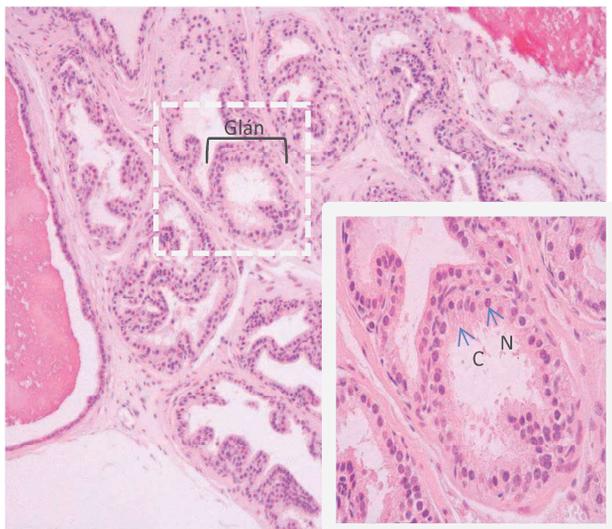


Figura 7. Imagen de tejido de próstata teñido con hematoxilina y eosina. En la imagen se observa a la organización de las glándulas (Glán), rodeadas con el cuadro discontinuo (100x). En detalle, se aprecian claramente los núcleos teñidos con hematoxilina (N) y los citoplasmas teñidos con eosina (C) (400x). Imagen cedida por Alejandro Alvarez

El desarrollo de las estrategias de tinción, así como el empleo de aceites para el uso de lentes de inmersión, favoreció el reconocimiento de las estructuras subcelulares como el retículo endoplásmico (denominado “ergastoplasma”) en 1897, la mitocondria observada por Carl Benda en 1898 o el aparato de Golgi descrito por Camilo Golgi en 1843.

A partir de este momento la observación de los componentes subcelulares fue clave para conocer la estructura y la organización arquitectónica del interior celular. Las observaciones de núcleos o material fibroso dentro o fuera de los núcleos estimuló y despertó el interés por conocer aquellos elementos no observables con las técnicas de microscopía óptica convencionales. En un intento por mejorar la resolución August Köhler (1904) y Oskar Heimstädt (1911) descubrieron que algunos objetos emitían luz si eran excitados con luz ultravioleta (UV) y usaron esta observación como la base para construir el primer microscopio de fluorescencia. El empleo de longitudes de onda de menor tamaño como la luz UV incrementó la resolución del microscopio óptico en dos veces. Los retos, centrados en concentrar suficiente luz UV sobre la muestra y capturar la luz emitida, llevaron a Heimstädt a dudar del futuro de la microscopía fluorescente por el desafío técnico que suponía y por la escasa presencia en la naturaleza de estructuras con pigmentos capaces de emitir luz tras la excitación con la luz UV (Heimstädt, 1911). La necesidad de descubrir o desarrollar fluorocromos fue otro reto necesario para continuar el viaje hacia la observación de estructuras celulares y subcelulares. En 1967, el científico alemán Johan Sebastian Ploem desarrolló

los espejos dicromáticos que permitieron concentrar la luz UV sobre la muestra y evitar la difusión y los reflejos de luz filtrando solo aquellas longitudes de onda de interés. El desarrollo de los microscopios de fluorescencia cambió la percepción de la microscopía, desde la visión estática proporcionada por las observaciones de muestras *post mortem* teñidas por técnicas histoquímicas hasta la observación de procesos biológicos *in vivo* mediante las técnicas de microscopía de fluorescencia de rutina actuales (Figura 8).

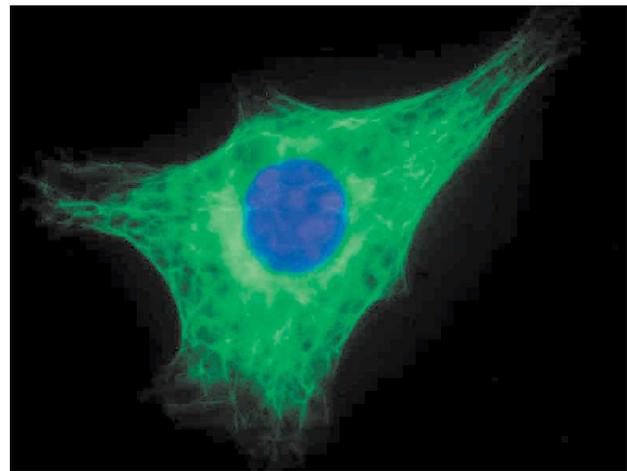


Figura 8. Micrografía de fluorescencia. En verde se observa el marcaje de alfa-tubulina en los microtúbulos detectada con un anticuerpo específico marcado con Alexa Fluor® 488. En azul se identifica el núcleo por tinción con el colorante fluorescente 2-(4-amidinofenil)-1H -indole-6-carboxamidine (DAPI) que se une a las regiones enriquecidas en adenina y timina en el ADN. Imagen cedida por Rafael Cernuda-Cernuda

Las primeras observaciones de la organización interna de la célula se obtuvieron entre los años 1940-1950, como se mencionó anteriormente, pero no fue hasta el desarrollo de la microscopía electrónica por Erns Ruska, cuando se pudo observar realmente con suficiente resolución la estructura subcelular. Ruska que se formó en la Universidad Técnica de Múnich entre 1925 y 1927, centró todos sus estudios en el desarrollo de este tipo de microscopía. Postuló que los electrones, con longitudes de onda 1000 veces más cortas que la luz visible, son capaces de permitir la observación de imágenes de estructuras más pequeñas con más detalle. Fruto de las investigaciones de Ruska, el microscopio electrónico fue desarrollado y comercializado por primera vez por Siemens en 1937 (Figura 9).

La microscopía electrónica o la microscopía de fluorescencia son avances técnicos, fundamentados en la física, que han permitido a la ciencia identificar y describir con precisión la citoarquitectura celular. Los procesos dinámicos de división, diferenciación o muerte celular se han descrito en años

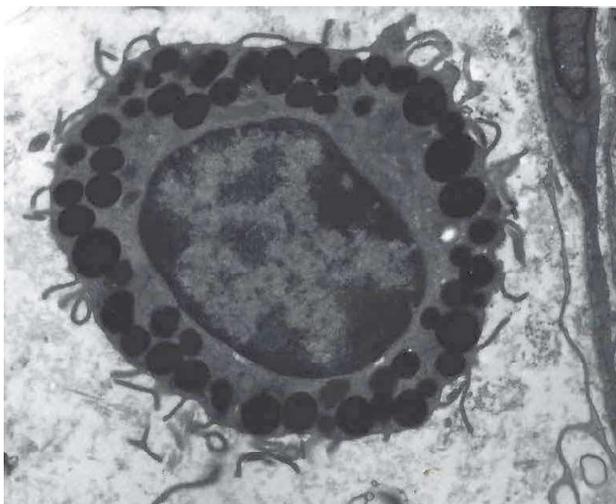


Figura 9. Micrografía electrónica. Mastocito en glándula de Harder de hámster sirio (*Mesocricetus auratus*). Imagen cedida por Juan C. Mayo e Isaac Antolín

La microscopía electrónica o la microscopía de fluorescencia son avances técnicos, fundamentados en la física, que han permitido a la ciencia identificar y describir con precisión la citoarquitectura celular. Los procesos dinámicos de división, diferenciación o muerte celular se han descrito en años posteriores gracias a la combinación de estas técnicas de imagen con técnicas moleculares. El último hito tecnológico en microscopía fue reconocido por la Fundación Nobel en 2014 cuando premió a Eric Betzig, Stefan W. Hell y William E. Moerner por el desarrollo del microscopio de fluorescencia de alta resolución, que permite la observación de moléculas individuales dentro de las células, llevando a la microscopía óptica a nano-dimensión, siendo el origen de lo que actualmente se conoce como nanoscopía. Los hitos más relevantes en el desarrollo de la microscopía y en el establecimiento de la Teoría Celular se resumen después en la Figura 12.

Una de las mayores complicaciones para aplicar la Teoría Celular clásica fue el tejido nervioso. Su naturaleza compleja y su delicado manejo hizo pensar que el tejido nervioso era diferente en cuanto a su composición celular del resto de los tejidos. Fue la tinción de plata o impregnación argéntica desarrollada por Camilo Golgi lo que permitió explorar la morfología y la estructura de la neurona. Camilo Golgi se graduó en 1865 en Medicina por la Universidad de Pavia y comenzó su carrera investigadora en el ámbito de la psiquiatría, lo que más tarde le llevaría al estudio del sistema nervioso. Comenzó a frecuentar el instituto de Patología donde se seguían las investigaciones alemanas de Rudolf Virchow sobre la célula. En sus primeros trabajos, Golgi afirmaba que las enfermedades mentales podían deberse a lesiones orgánicas de los centros nerviosos. Fue durante su estancia en el instituto de Patología de

Pavía cuando adquirió una gran pericia en el manejo del microscopio y prácticamente se consagró a la investigación histológica. En 1873, Golgi encontró una reacción nueva para demostrar las estructuras del estroma intersticial de la corteza cerebral. Se trataba de añadir nitrato de plata a las muestras de cerebro endurecido en bicromato potásico. Denominó a esta reacción "*reazione nera*" o reacción cromoargéntica. Esta tinción iba a cambiar la neuroanatomía y neurofisiología de finales del siglo XIX. Golgi desarrolló una técnica de tinción que le permitía ver las prolongaciones de las células neuronales, pero se equivocó en su interpretación (Golgi, 1898). Aunque demostró que lo que se llamaba cilindroeje (axón) estaba ramificado, descartó por ejemplo que las dendritas formaran una red no fusionada. Apoyaba así la teoría reticularista que promovía la idea de que el tejido nervioso estaba formado por una red continua. Golgi desarrolló una carrera larga y con numerosos descubrimientos en histología, pero siempre será recordado por su disputa con Santiago Ramón y Cajal acerca de la teoría neuronal. Cajal empleó el método de Golgi modificado e identificó a la neurona como un ente individual. Sus diferencias fueron mundialmente conocidas, aunque la Fundación Nobel les concedió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en el año 1906 *ex aequo*. La importancia de la figura de Cajal para la ciencia española es indiscutible (Figura 10). De hecho, otro ganador del premio de la Academia sueca como Severo Ochoa afirmaba que «...*la ciencia en España era pobre,*

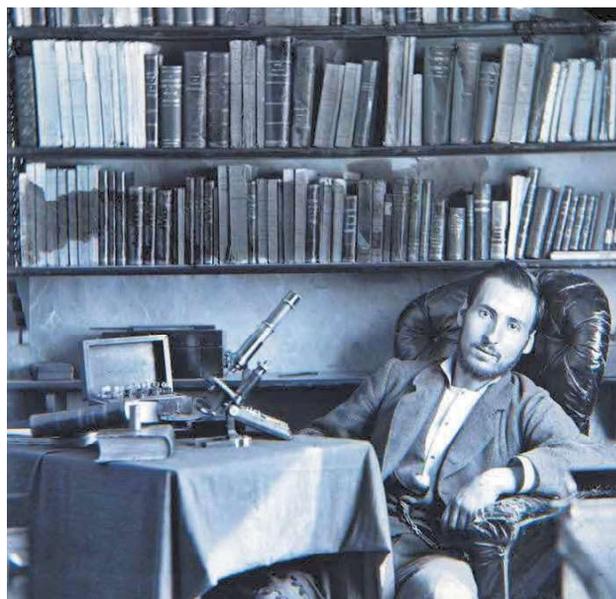


Figura 10. Autorretrato de Santiago Ramón y Cajal, estudiante de doctorado en Zaragoza (hacia 1876). La fotografía, como la arqueología, la astronomía, la literatura o el ajedrez se encontraban entre las aficiones de Santiago Ramón y Cajal. Unidad de Cultura Científica y Divulgación de la Universidad Complutense de Madrid

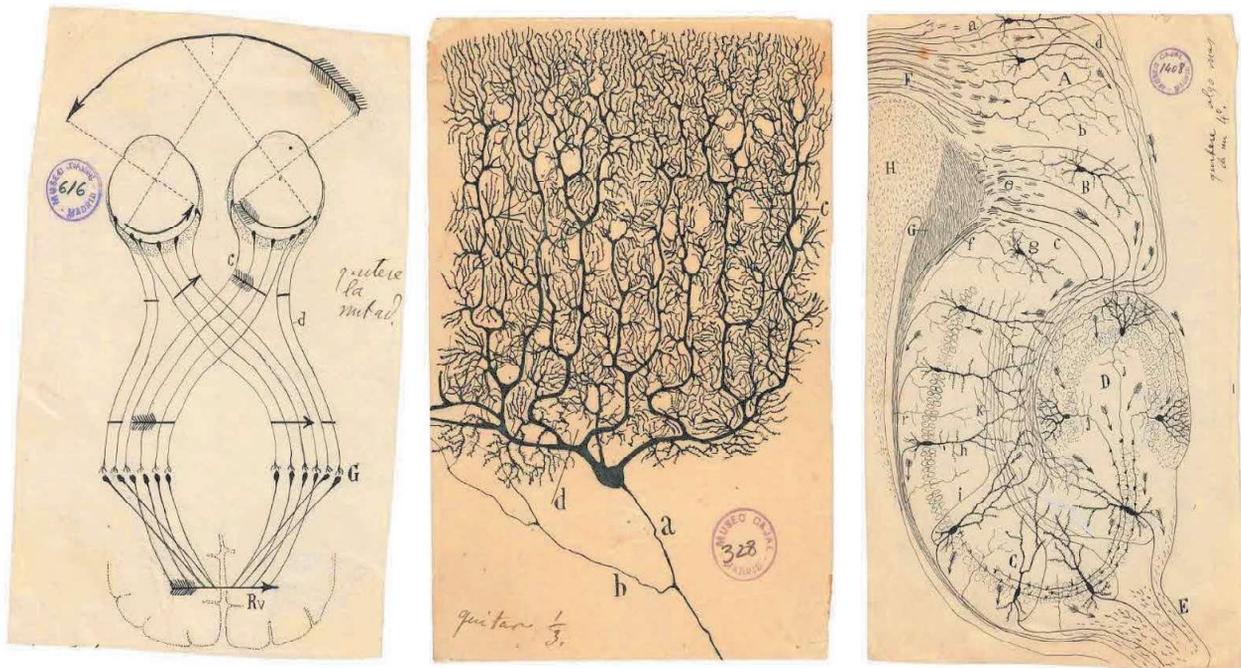


Figura 11. De izquierda a derecha: un diagrama que sugiere cómo podrían los ojos transmitir un cuadro unificado de la realidad al cerebro, una neurona de Purkinje del cerebelo humano y un diagrama que muestra el flujo de información a través del hipocampo. Crédito Santiago Ramón y Cajal. Tomado del New York Times "Santiago Ramón y Cajal, el hombre que dibujó los secretos del cerebro.

<https://www.nytimes.com/es/2017/02/21/espanol/cultura/santiago-ramon-y-cajal-el-hombre-que-dibujó-los-secretos-del-cerebro.html?smid=url-share>

pero sin Cajal hubiese sido nula». Cajal publicó en la revista trimestral de Histología Normal y Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona en mayo de 1888, que los tejidos cerebrales no eran compuestos de conexiones continuas como afirmaban las investigaciones de Camillo Golgi. Un año después, tras ocupar la cátedra de Histología, creada para él en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, descubrió los mecanismos que gobiernan la morfología y la comunicación de las células nerviosas de la materia gris del sistema nervioso cerebroespinal. La tinción de Golgi le permitió probar la existencia de una clase específica de célula del nervio, que más adelante se conocería como las células de Golgi, y que con Ramón y Cajal se estableció como unidad estructural básica del sistema nervioso. En 1891, el patólogo Wilhelm Waldeyer fue el primero en acuñar la palabra "neurona". Cajal descubrió la hendidura sináptica, un espacio de entre 20 y 40 nanómetros que separa las neuronas; este espacio sugería la comunicación mediante mensajeros químicos que atravesaban la hendidura y permitían la comunicación entre las neuronas. Su interpretación del sistema nervioso como un aglomerado de unidades independientes se definió como la «doctrina de la neurona». Fue el desarrollo de la microscopía electrónica en el ámbito de la medicina y la biología la que finalmente aportó la prueba definitiva de la Teoría Neuronal, cuando se pudieron identificar

propriamente las sinapsis entre neuronas. Camillo Golgi, no teniendo razón en su teoría, tampoco iba del todo descaminado. Las sinapsis eléctricas (uniones "gap"), descubiertas más adelante, en cierto modo, constituyen puentes citosólicos entre las neuronas, que forman entre ellas una especie de sincitios, de los que difícilmente se puede saber dónde empieza una célula y dónde acaba la célula anterior. Además del descubrimiento de la hendidura sináptica, en los trabajos de Cajal destaca el establecimiento de la ley de la polarización dinámica, modelo capaz de explicar la transmisión unidireccional del impulso nervioso. Según Larry W. Swanson, neurobiólogo de la Universidad de Carolina del Sur, quien destacó la obra de Cajal en su libro *"The Beautiful Brain: The drawings of Santiago Ramón y Cajal"* (Swanson L, 2017), «Cajal es uno de esos tipos que fue decididamente tan influyente como Pasteur o Darwin en el siglo XIX...» (Figura 11).

Con Cajal se cierra la definición de la Teoría Celular, que ahora ya es aplicable a todos los tejidos, incluido el tejido nervioso. El rápido crecimiento de la biología molecular en el siglo XX provocó la explosión de la biología celular en los años 50, lo que incluso permitió mantener, crecer y manipular células fuera de los organismos vivos y de lo que se tratará más adelante en este artículo, pero sobre todo permitió acuñar los enunciados de una Teoría Celular completa y moderna que define:

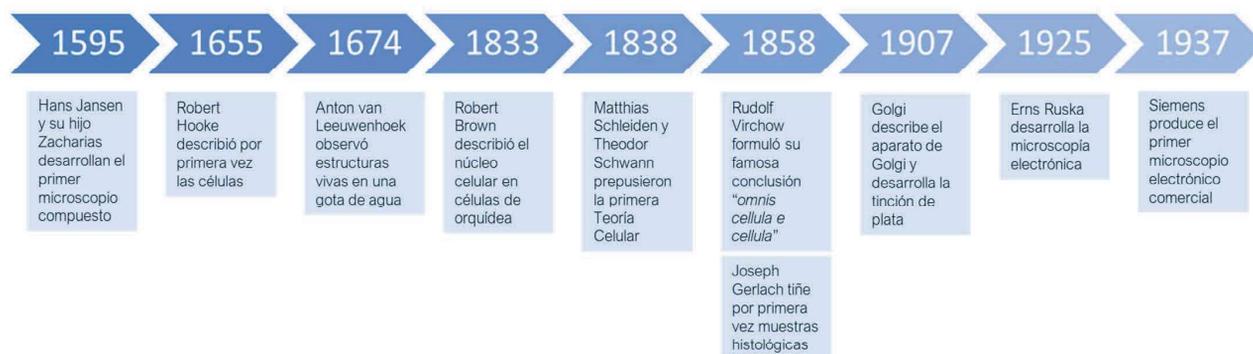


Figura 12. Hitos más relevantes en el desarrollo de la microscopía y en el establecimiento de la Teoría Celular

- 1) Todos los seres vivos están compuestos de células.
- 2) La célula es la unidad estructural y funcional de todos los organismos vivos.
- 3) Todas las células proceden de otras células preexistentes por división.
- 4) Las células contienen información hereditaria que pasan de unas otras durante la división celular.
- 5) Todas las células tienen básicamente la misma composición química.
- 6) Todo el flujo energético, metabólico y bioquímico de la vida ocurre en las células.

La Teoría Celular es considerada junto con la teoría de la evolución, una de las mayores generalizaciones de la biología. Sin embargo, es obvia la existencia de una brecha entre ambas que impide cerrar el círculo de lo que es la vida. El origen de la vida, es decir el paso de la materia inorgánica a la primera célula y su evolución, sigue siendo uno de esos misterios que la ciencia no ha podido resolver completamente.

III. LA EVOLUCIÓN DESDE LA PERSPECTIVA CELULAR

Según los análisis realizados hasta ahora, la vida surge en la Tierra hace aproximadamente 3.800 millones de años, unos 750 millones después de la formación de esta. Cómo se originó la primera célula ha sido foco de especulación desde lo más inmaterial, o incluso espiritual, a lo más pragmático y material a partir de experimentos en el ámbito de la química y la biología. Desde los años 20 se establece que moléculas orgánicas simples pueden polimerizar espontáneamente y formar macromoléculas bajo condiciones que podrían darse en esa atmósfera primitiva. Ya en los años 50, un joven Stanley Miller llevó a cabo una serie de experimentos para intentar descubrir el origen de la vida. Mediante el empleo de una mezcla de elementos sencillos como amoníaco, metano e hidrógeno en presencia de agua y empleando calor y descargas eléctricas consiguió formar algunas moléculas orgánicas, incluidos algunos aminoácidos, demostrando la posibilidad de sintetizar espontáneamente

moléculas orgánicas complejas. En los años 80, la demostración de que el ARN es capaz de catalizar numerosas reacciones químicas, así como su propia replicación sin necesidad de sistemas enzimáticos, puso a esta molécula en el centro del origen de la vida y se definió el periodo evolutivo que se conoce como "mundo del ARN". Recientemente, en marzo del 2015, el grupo de John D. Sutherland, de la Universidad de Cambridge, publicó en la revista "Nature Chemistry" (Patel et al, 2015) un descubrimiento muy relevante al respecto. Demostró que era posible crear ácidos nucleicos precursores a partir de cianuro de hidrógeno (HCN), sulfuro de hidrógeno (H₂S) y luz ultravioleta, condiciones que, además, pueden crear el material orgánico necesario para la generación de aminoácidos y lípidos. El mismo Sutherland años antes había conseguido formar ARN a partir de acetileno y formaldehído, aunque los compuestos carecían de la simplicidad química que debería ser propia del origen inicial de la célula. En esta ocasión, su teoría del origen de la vida a partir de un ARN autorreplicante y la posible procedencia de compuestos simples como el HCN liberados por la colisión de meteoritos en la Tierra, hace que, aunque esta publicación no asegura el origen de la vida, sí puede explicar uno de los misterios más interesantes a los que se enfrenta la ciencia.

A partir de este antecesor genético compuesto de aminoácidos y ARN, que eventualmente fue reemplazado por el ADN, la primera célula surge de la envoltura de este material por una membrana compuesta por los componentes básicos de todas las membranas biológicas, los fosfolípidos. Esta envoltura del ARN autorreplicante y otras moléculas genera una unidad única capaz de reproducirse y evolucionar. Además, esta célula primordial que se cargó de moléculas orgánicas era capaz de obtener energía directamente de su ambiente. Las primeras reacciones celulares generadoras de energía, en una atmósfera primigenia carente de oxígeno se suponen debidas a la rotura anaerobia de azúcares como la glucosa. Sin embargo, otras hipótesis proponen que las primeras formas de vida ya habrían obtenido energía a partir de gradientes de naturales protones.

El segundo gran desarrollo metabólico en esta travesía hacia la generación de los distintos tipos de células que en la actualidad podemos distinguir fue la posibilidad de emplear la luz solar para generar energía. Según los actuales descubrimientos, las primeras bacterias fotosintéticas aparecieron hace más de 3.000 millones de años. Algunas bacterias utilizaban H₂S para incorporar CO₂ en moléculas orgánicas, mientras que otras, las cianobacterias, pudieron emplear una forma de fotosíntesis, denominada fotosíntesis oxigénica, empleando H₂O como fuente de electrones. Más allá de la mejora evolutiva que supone el uso de la energía luminosa para la fabricación de componentes orgánicos, este tipo de metabolismo provocó un progresivo enriquecimiento de la atmósfera terrestre en O₂, cambiando así para siempre el medio ambiente que rodeaba a las células. Este aumento de O₂, compuesto que inicialmente fue tóxico para la mayor parte de las células, fue un auténtico motor evolutivo definitivo hacia el metabolismo oxidativo que predomina en la mayor parte de las células eucariotas. La alta reactividad del O₂ proporcionó un mecanismo de generación de energía mucho más eficiente a las células que se adaptaron. Por este motivo, con muy pocas excepciones las células actuales utilizan reacciones oxidativas como fuente principal de energía.

Como se menciona al principio, todos los organismos vivos están compuestos por células, las cuales se clasifican de acuerdo con su grado de complejidad en procariotas o eucariotas. Las procariotas actuales, que incluyen todos los tipos de bacterias, están divididas en dos grandes dominios, las bacterias y las arqueas, que se diferenciaron al principio de la evolución. Las arqueas han seguido una evolución independiente. Aunque fueron consideradas extremófilas, organismos que viven en ambientes hostiles como aguas termales y lagos salados, actualmente se han encontrado en diversos y sorprendentes hábitats como suelos, océanos e incluso órganos humanos como el colon. Forman parte del plancton y, suelen ser organismos comensales. Dejando de lado las arqueas, las bacterias incluyen las formas comunes de procariotas que están presentes en nuestros días. La relación entre los tres dominios es fundamental para entender el origen de la vida. Desde un punto de vista metabólico, arqueas y bacterias comparten rutas comunes, pero desde un punto de vista de expresión genómica, hay una mayor similitud entre arqueas y eucariotas.

En lo que refiere a la evolución de la célula eucariota, a lo largo de la historia ha habido varias aproximaciones al concepto de simbiosis. La más plausible es la “Teoría de la Endosimbiosis seriada”, que describe el origen de las células eucariotas como secuencia de sucesivas incorporaciones simbiogénicas de diferentes células procariotas, y que ha sido recogida en sucesivos artículos de la bióloga estadounidense Lynn Margulis (Margulis L, 1971). Aunque Margulis es considerada la principal responsable de la explicación más aceptada sobre el origen de la célula eucariota, años antes el biólogo ruso

Constantin Mereschkowsky en 1909 y anteriormente, el botánico francés Andreas Schimper en 1883 fueron los primeros en realizar sendas observaciones y sugerencias que establecieron los principios sobre los que posteriormente se fundamentó el trabajo de Margulis. Andreas Schimper observó que los cloroplastos que se encontraban en organismos fotosintéticos tenían las mismas características que algunas cianobacterias. Esta observación no la pasó por alto Mereschkowsky, quien trabajando sobre los estudios previos de Schimper, hizo extensiva esta afirmación a los líquenes. Esto le llevó a la idea de proponer una simbiogénesis para explicar el origen de las células vegetales en su publicación de 1905 “*Naturaleza y origen de los cromatóforos en el reino vegetal*”. El hecho de que organismos complejos como los líquenes proceden de la relación entre organismos más simples, hongos y algas más sencillas, fue propuesta en 1905, pero no fue completamente desarrollada hasta años más tarde (Mereshkowsky, 1910; Kowallik and Martin 2021). Por otro lado, Ivan Wallin, profesor de anatomía de la Universidad de Colorado, demostró que las mitocondrias poseían las mismas propiedades tintóreas que las bacterias, lo que le hizo proponer que éstas tenían la misma composición química. Wallin consideró los trabajos de Schimper que, en años anteriores, describió la endosimbiosis de cianobacterias en células vegetales, y así propuso que las mitocondrias, consideradas orgánulos celulares, se parecían y en realidad podrían haber sido bacterias simbióticas en el citoplasma de células de organismos superiores (Wallin, 1925). Estas ideas corroboradas en años posteriores gracias al desarrollo del microscopio electrónico y al descubrimiento de que mitocondrias y cloroplastos poseían su propio material genético, fueron ignoradas cuando se propusieron inicialmente por Wallin en 1922.

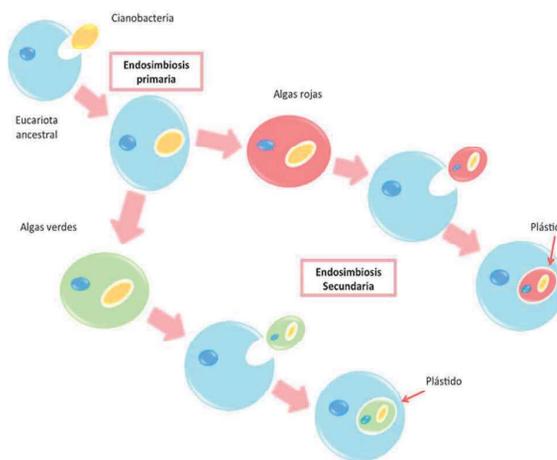


Figura 13. Lynn Margulis definió el origen de la célula eucariota mediante un mecanismo de simbiogénesis seriada que explicaría las características de las células animales y vegetales actuales. (2022, April 28). In Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Simbiog%C3%A9nesis>.

El paso evolutivo de procariotas a eucariotas es un salto magnífico en la complejidad de la vida. Los arriba mencionados trabajos de Schimper y Mereschkowsky permanecieron de hecho un tanto olvidados hasta que, en los años 60, la bióloga norteamericana Lynn Margulis los rescató y en un intento por demostrar la importancia de las bacterias en la evolución consideró la teoría de la endosimbiosis seriada como el origen de las células eucariotas (Figura 13). Lynn Margulis, quien visitó la Universidad de Oviedo en 2008 e impartió una charla en la celebración de los cuarenta años de la Facultad de Biología titulada “Evolución después de Darwin: Gaia y simbiogénesis”, fue capaz de demostrar la importancia de la simbiogénesis en el proceso evolutivo de la célula eucariota. Según la teoría endosimbionte, las células eucariotas que componen animales, vegetales y hongos, proceden de la sucesiva incorporación de células procariotas, que pasan a formar parte de estas. Avanzando en esta teoría, los endosimbiontes comparten material genético con el organismo que los incorpora, formando un nuevo organismo que posee material genético de ambos. Según palabras de la propia Margulis: *«La idea fundamental es que los genes adicionales que aparecen en el citoplasma de las células animales, vegetales y otras células nucleadas no son «genes desnudos», sino que más bien tienen su origen en genes bacterianos. Estos genes son el legado palpable de un pasado violento, competitivo y formador de treguas. Las bacterias que hace mucho tiempo fueron parcialmente devoradas, y quedaron atrapadas dentro de los cuerpos de otras, se convirtieron en orgánulos. Las bacterias verdes que fotosintetizan y producen oxígeno, las llamadas cianobacterias, todavía existen en los estanques y arroyos, en los lodos y sobre las playas. Sus parientes cohabitan con innumerables organismos de mayor tamaño: todas las plantas y todas las algas. [...] Me gusta presumir de que nosotros, mis estudiantes, mis colegas y yo, hemos ganado tres de las cuatro batallas de la teoría de la endosimbiosis seriada (SET). Ahora podemos identificar tres de los cuatro socios que subyacen al origen de la individualidad celular...»*.

Los científicos anteriores fueron olvidados, las bacterias eran consideradas agentes patógenos y la teoría de la evolución era liderada por zoólogos que ponían énfasis especialmente en el reino animal. Uno de los puntos más conflictivos de las teorías de Margulis fueron los referentes a la procedencia del ADN citosólico en la célula eucariota. Para Margulis su procedencia de una bacteria endosimbionte que había sido incorporada por una célula mayor era claro. Años más tarde, ya en los 80, su hipótesis fue apoyada al demostrarse la estructura circular, semejante a la de bacterias, del ADN de mitocondrias y cloroplastos. Margulis, que continuó con sus estudios de simbiogénesis durante toda su vida, estudió el origen endosimbótico de otras estructuras celulares como los cilios y que contradujo paradigmas evolutivos propuestos desde Darwin, es sin duda alguna un referente en la biología celular y, aunque hoy es difícil encontrar publicadas críticas a su hipótesis simbiogenética dentro de la comunidad científica, numerosos especialistas en el campo de la evolución todavía la rechazan. Margulis fue una extraordinaria divulgadora, y sus libros constituyen valiosas reflexiones sobre la vida que, además de informar, todavía hacen meditar sobre las teorías más establecidas en la biología.

IV. EL SALTO EVOLUTIVO A LA CÉLULAS EUCARIOTA: ORGANIZACIÓN BÁSICA

Todas las células poseen material genético, ADN, una membrana plasmática que diferencia el entorno del medio intracelular, un citoplasma y ribosomas. La principal diferencia estructural entre la célula procariota y la célula eucariota es la compartimentalización interna y, por tanto, la encapsulación del material genético en un compartimento independiente dentro del citoplasma celular. Es decir, el núcleo es el elemento distintivo de la célula eucariota. Sin embargo, el núcleo es solo uno de los compartimentos rodeados por membranas en eucariotas (Figura 14).

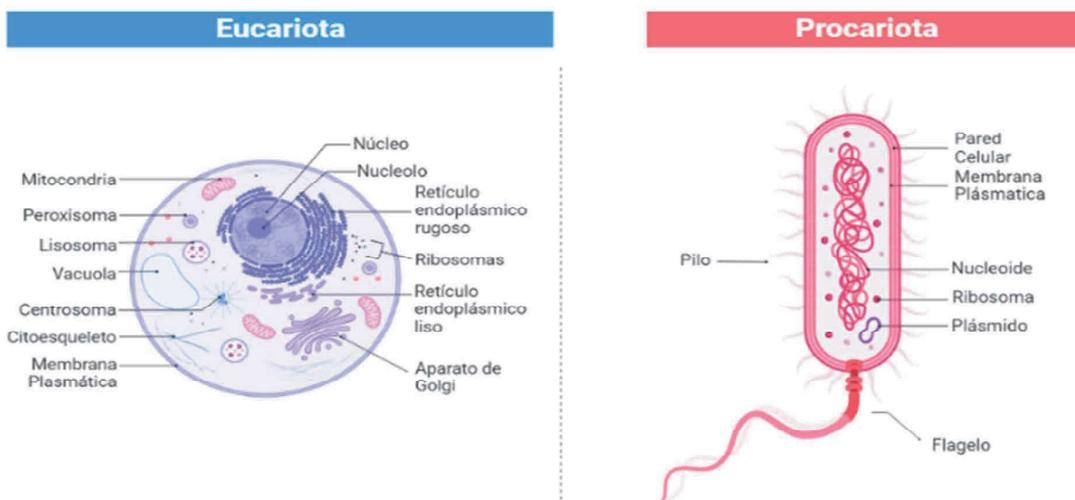


Figura 14. Diferencias en la estructura de células eucariotas y procariotas. Creado con BioRender. www.BioRender.com

La estructura típica de una célula procariota es la de la bien conocida enterobacteria propia de la microbiota humana, *Escherichia coli*. Son células pequeñas de 1 µm de diámetro y 2 µm de longitud. La mayoría de los procariotas tienen una pared celular rígida compuesta de polisacáridos y péptidos. En su interior se localiza, próxima a la pared, la membrana plasmática que al igual que en las células eucariotas, es una bicapa lipídica con proteínas asociadas. La membrana plasmática es la barrera que separa el interior del exterior celular puesto que la pared celular es porosa y puede ser atravesada por determinadas moléculas. El ADN de *E. coli* es una molécula circular única, no rodeada por membrana alguna, careciendo, por ello, de núcleo ("karyos") verdadero. Y en el citoplasma, de apariencia granular, hay presentes más de 30.000 ribosomas que participan en la síntesis de las proteínas necesarias para el mantenimiento de la estructura y el metabolismo de la bacteria (Figura 14).

La célula eucariota es mayor en tamaño, aunque con gran variabilidad ya que en nuestro propio organismo podemos encontrar desde pequeñas células como los linfocitos de apenas 10µm, a células que superan con facilidad el tamaño de 100 µm como algunos macrófagos. En cuanto a los eucariotas unicelulares, algunas algas como *Acetabularia* superan con creces 500 µm mientras que el protozoo *Stentor* puede alcanzar hasta los 2 mm.

IV.1. UNA BARRERA LIPÍDICA DEFINE LOS LÍMITES DE LA CÉLULA

Todas las células eucariotas, al igual que las procariotas, están rodeadas por una membrana plasmática que cumple funciones fundamentales para definir la identidad celular. En primer lugar, la membrana es la barrera física que separa las sustancias del exterior y el interior celular, pero también la responsable de regular el paso de sustancias específicas. A través de ella pasan iones, nutrientes y se eliminan los productos de desecho del metabolismo celular. Es la estructura responsable de la protección y, por último, de reconocer y responder a señales moleculares, por tanto, de la comunicación intercelular. Como todas las demás membranas de la célula, la membrana plasmática está compuesta tanto por lípidos como por proteínas. A nivel estructural, los lípidos se organizan formando una bicapa que forma así una barrera estable en la que se asocian y/o integran las proteínas. Su estructura de bicapa fue descubierta por Evert Gorter y François Grendel, en 1920. Gorter y Grendel obtuvieron lípidos a partir de la membrana plasmática de eritrocitos de diferentes especies de mamíferos. Al carecer de núcleo y orgánulos, estas células no poseen otra estructura membranosa que no sea la membrana plasmática, por lo que suponen un excelente modelo para estudiar específicamente la estructura molecular de la membrana plasmática. En sus experimentos, ambos fisiólogos holandeses extendieron una superficie conocida de membrana de los eritrocitos en monocapa en una interfase aire-agua observando que la superficie ocupada era el doble de la superficie inicial. Esto apoyó su hipótesis de que las membranas plasmáticas estaban en realidad compuestas por una bicapa de lípidos con

colas hidrofóbicas enfrentadas y las cabezas polares hidrofílicas en contacto con el ambiente acuoso externo o interno. Años más tarde, Hugh Davson y James Danielli publicaron en 1935 en la revista "*Journal of Cellular and Comparative Physiology*" un nuevo modelo de membrana plasmática que posee proteínas globulares que son rodeadas por la bicapa de fosfolípidos (Danielli y Davson, 1935). Este modelo, denominado muchos años más tarde de "mosaico fluido" por Seymour J. Singer y Garth L. Nicolson (1972), reforzó la propuesta de Davson y Danielli y sigue vigente aún hoy en día. Así, en el modelo de mosaico fluido las membranas se consideran fluidos bidimensionales en los que las proteínas se insertan dentro de ellas. Las proteínas, que pueden ocupar una posición periférica a los fosfolípidos o integral, se relacionan con estos mediante enlaces iónicos.

Los fosfolípidos de membrana pueden rotar sobre sí mismos e incluso intercambiar su posición (difusión lateral) por el fosfolípido contiguo, generando así la fluidez de la membrana y el desplazamiento de las proteínas. Sin embargo, ni las proteínas de membrana ni los fosfolípidos pueden saltar de un lado a otro de la bicapa. Para el movimiento "flip-flop" de los lípidos a ambos lados de la membrana se requiere de una actividad enzimática, las flipasas, que conlleva un gasto de energía. En este sentido, el movimiento lateral de proteínas en la membrana plasmática se demostró por primera vez por Larry Frye y Michael Edidin en 1970, reforzando de este modo la existencia del modelo de mosaico fluido. Estos investigadores fusionaron células humanas y de ratón en cultivo para obtener células híbridas murino-humanas. Analizaron la distribución de éstas empleando anticuerpos específicos que eran capaces de diferenciar las proteínas humanas y las de ratón. Empleando técnicas de microscopía fluorescente pudieron observar que inmediatamente después de la fusión las proteínas permanecían localizadas en sitios diferentes, sin embargo, tras una incubación de las células por un breve periodo de tiempo, estas aparecían mezcladas en la superficie de las células (Figura 15).

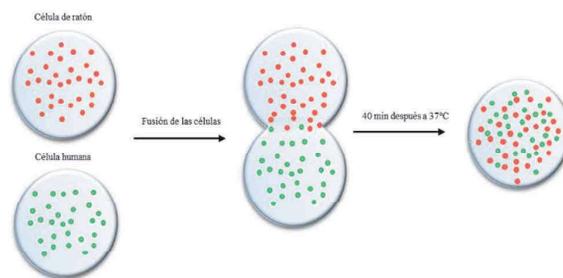


Figura 15. Movilidad de las proteínas en la membrana plasmática. Se fusionaron células humanas y murinas y se caracterizaron con anticuerpos específicos marcados con distintos fluorocromos. Las proteínas humanas y murinas fueron detectadas al inicio del experimento en una hemimembrana de la célula, pero con el tiempo, se comprobó que estas se distribuían a lo largo de toda la superficie celular

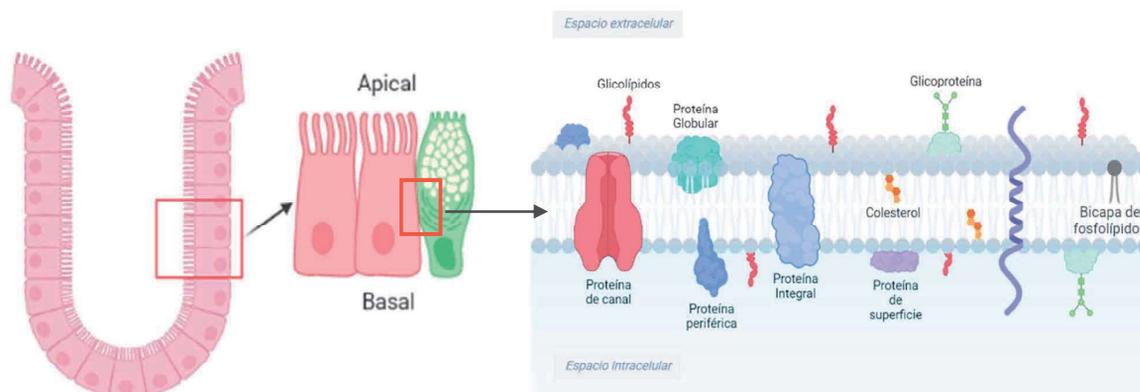


Figura 16. Estructura de la membrana plasmática. En las células de intestino delgado las células son diferentes en su región apical y su región basal. Esto es debido a la presencia de las proteínas de la membrana que unen unas células a otras y establecen fuertes uniones que marcan los límites de una parte a otra de la membrana. Creado con BioRender. www.BioRender.com

Técnicas más modernas de recuperación de fluorescencia tras fotoblanqueo (FRAP, de las siglas inglesas “*Fluorescence recovery after photobleaching*”) confirmaron la movilidad de las proteínas en la membrana celular (Phillip et al, 2012). Sin embargo, en otras ocasiones, las proteínas que atraviesan la membrana de un lado a otro (proteínas integrales de membrana), se anclan al armazón interno de la célula y de esta forma son inmovilizadas. Algunos tipos celulares como los eritrocitos, como muchos otros que también se encuentran “libres”, no adheridos a células vecinas, no tienen una polaridad estructural (o funcional) de su membrana plasmática. En el caso de otras células, como en las epiteliales, la membrana celular se divide en dos dominios, el dominio apical y el dominio basolateral. Las células epiteliales del intestino son el ejemplo clásico de célula polarizada. La parte de la membrana plasmática que se encuentra orientada hacia la luz intestinal es la encargada de absorber nutrientes y por ello este dominio, rico en proteínas transportadoras que desarrollan la función de absorción, está plegado en estructuras denominadas microvellosidades intestinales. Por su parte, la región basolateral de la membrana se encuentra ligada a otras células vecinas localizadas en el epitelio, siendo esta una región rica en proteínas transmembrana que se anclan al citoesqueleto interior de la célula y que es responsable del sellado estrecho entre células vecinas, así como su anclaje a la matriz extracelular. Estos y otros dominios suponen un freno a la difusión lateral de las proteínas en la membrana. Las uniones entre los dominios basolaterales de células vecinas son también las encargadas de limitar los movimientos de lípidos y proteínas, haciendo que los elementos propios de un dominio permanezcan en este y no difundan hacia el otro. La estructura de la membrana plasmática es, por tanto, fundamental tanto para la forma como para la función de la célula eucariota (Figura 16).

La composición molecular de la membrana plasmática es fundamental para el transporte de sustancias, pero también es la responsable de muchos de los mecanismos de comunicación de unas células con otras. Un ejemplo de la importancia de la presencia de proteínas de transporte específicas en la membrana plasmática se ha puesto de manifiesto incluso para explicar las diferencias en la sensibilidad a la enfermedad COVID-19, la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 entre hombres y mujeres. Este coronavirus emplea las proteínas de membrana ACE2 y TMPRSS2 para entrar en células humanas del tracto respiratorio. Algunas investigaciones sugieren que la expresión de ACE2 está regulada a la baja por las hormonas sexuales femeninas, los estrógenos. Además, TMPRSS2 está regulada al alta por andrógenos, las hormonas sexuales masculinas (Channappanavar et al., 2017) lo que favorece la infección en el caso de las células de los hombres (Figura 17).

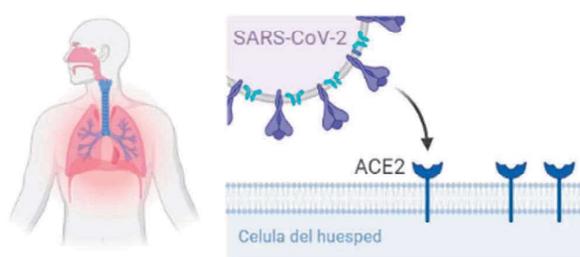


Figura 17. Interacción de SARS-CoV-2 con la proteína de membrana plasmática ACE2. Creado con BioRender. www.BioRender.com

Muchas proteínas extracelulares de la membrana plasmática se encuentran glicosiladas, es decir, poseen una cadena de carbohidratos incorporada en la cara extracelular de la

membrana. También los lípidos de membrana en su fracción externa pueden tener cadenas de oligosacáridos. Como consecuencia, la superficie de las células está cubierta por un manto de carbohidratos conocido como glucocálix. Esta superficie azucarada del exterior celular cumple múltiples funciones en la célula y entre otras es responsable de la interacción célula-célula. Un ejemplo de esta interacción es la adhesión de los glóbulos blancos sanguíneos con las células que limitan la superficie interna de los vasos, que se denominan células endoteliales. Esta interacción permite que los leucocitos, en caso necesario, abandonen el torrente sanguíneo y sean capaces de extravasarse para llevar a cabo su función en los tejidos dañados como, por ejemplo, en un proceso inflamatorio (Ridley et al., 2003).

Es importante destacar que la membrana plasmática, al igual que otras estructuras y otros orgánulos celulares, sufre las consecuencias del paso del tiempo. A lo largo del tiempo la membrana experimenta un aumento de la rigidez, se producen cambios en sus microdominios y sus lípidos se oxidan, alterando sus funciones y su estabilidad (Choe et al., 1995).

VI.2. EL NÚCLEO: EL ELEMENTO DISTINTIVO DE LA CÉLULA EUCARIOTA

El compartimento más grande y prominente de la célula eucariota es el núcleo. De hecho, es su elemento más distintivo con respecto a la célula procariota, que carece de un espacio específico para albergar el ADN. En el núcleo de la célula eucariota se localiza el material genético y en él tienen lugar los procesos de replicación del ADN y de transcripción a ARN. La síntesis de proteína a partir del ARN ocurre en el citoplasma celular por parte de los ribosomas. Esta separación del genoma del citoplasma celular implica la existencia de fenómenos postranscripcionales que cada vez son más relevantes para explicar la función celular. El núcleo está rodeado por una doble membrana y comunicado con el citoplasma por los denominados poros nucleares. Esta membrana y sus poros actúan como una barrera selectiva que impide el paso libre de moléculas. Además, esta membrana proporciona el armazón estructural que da la forma al núcleo. Las membranas nucleares externa e interna son concéntricas y la externa tiene una continuidad física con el resto de sistema de endomembranas celulares correspondiente al retículo endoplásmico (RE) siendo funcionalmente similar a las del mismo. El núcleo posee ribosomas adheridos a la membrana externa, demostrando así esa continuidad funcional con el RE rugoso (REr) (Figura 18). La membrana interna, por el contrario, tiene proteínas que son únicas al núcleo, entre ellas destacan las láminas. Estas son proteínas subyacentes a la membrana interna nuclear que componen una red fibrosa que da soporte estructural al núcleo. La unión entre las láminas y la membrana nuclear interna, facilitada por los lípidos, las convierten en un puente entre la envuelta nuclear y la propia cromatina. Las láminas se

extienden formando una red laxa en el interior del núcleo y, fruto de esa unión, pueden modificar los procesos de síntesis y transcripción del ADN. Por tanto, la expresión o el silenciamiento de muchos genes, depende en parte de la relación entre proteínas transmembrana de la membrana nuclear interna y la cromatina. Quizá uno de los resultados más relevantes acerca de la importancia de las láminas en la expresión génica y el control de la fisiología celular se ha realizado en la Universidad de Oviedo por el grupo de investigación del Dr. López-Otín. En el año 2005, el grupo de López-Otín describió por primera vez el papel de una proteasa implicada en la maduración de la lámina A en un síndrome de envejecimiento acelerado o progeria. Los defectos nucleares derivados de la excesiva acumulación del precursor de lámina, denominada prelamina, se postuló como causa de la enfermedad (Varela et al., 2005). Años más tarde, el empleo de técnicas modernas de edición génica les permitió desarrollar una estrategia terapéutica experimental simplemente reparando los defectos de esta proteína. Estos descubrimientos ponen de manifiesto la extraordinaria importancia de las proteínas de la envoltura nuclear en el control de la expresión génica.

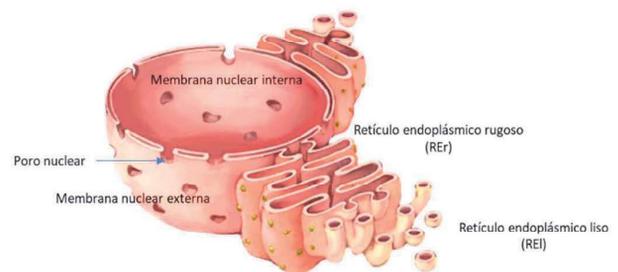


Figura 18. Estructura de la membrana nuclear. El núcleo está delimitado por dos membranas interrumpidas por los poros nucleares que regulan el transporte de sustancias y proteínas a su través

Todas las proteínas encargadas de la replicación y la transcripción son previamente sintetizadas en los ribosomas libres del citosol. El poro nuclear actúa como barrera selectiva del transporte al núcleo. Si bien las moléculas de bajo peso molecular pueden atravesar el complejo de poro libremente por difusión pasiva a través de canales acuosos presentes en el interior del complejo. Por su parte, las proteínas, de pesos moleculares mayores, atraviesan el poro de una manera altamente específica. Solo aquellas que poseen en su cadena una pequeña secuencia de aminoácidos, denominada secuencia de importación nuclear, son reconocidas por proteínas localizadas en el poro nuclear denominadas importinas y exportinas que facilitan su transporte. Las importinas reconocen la secuencia de importación en la proteína diana y dirigen su transporte a través del poro nuclear hacia el núcleo. Por su parte, las exportinas reconocen la secuencia de exportación nuclear y, en este caso,

promueven la salida de la proteína desde el núcleo al citosol, también a través del poro nuclear. Todos estos procesos celulares de movilización de proteínas requieren de gasto energético. De la misma manera, los ARN implicados en la síntesis de proteína (ARN mensajero o ARNm), los ARN que forman parte de las subunidades del ribosoma (ARN ribosomal o ARNr) y los ARN de transferencia implicados en la adición de aminoácidos durante la síntesis de proteína (ARNt) se sintetizan en el núcleo celular y tienen que salir al citosol para participar en la síntesis de proteínas. Estos ARN son exportados gracias a su asociación con nucleoproteínas que poseen señales de exportación nuclear, dando lugar a ribonucleoproteínas.

La organización interna del núcleo viene determinada por la organización espacial del ADN para formar la cromatina. Durante la mitosis, la cromatina sufre una altísima condensación con histonas y otras proteínas para formar los cromosomas compactos metafásicos. Sin embargo, durante la interfase, una parte de la cromatina permanece muy condensada y es transcripcionalmente inactiva (heterocromatina) mientras que el resto está ligeramente condensada (eucromatina) y distribuida por todo el núcleo.

Por último, en la estructura del núcleo interfásico de la célula eucariota destaca el nucléolo. Las células de mamífero poseen entre 5 y 10 millones de ribosomas, que deben sintetizarse cada vez que esta se divide. La transcripción, el procesamiento del ARNr y el ensamblaje de ribosomas tiene lugar en el nucléolo. Morfológicamente el nucléolo consta de tres partes, el centro fibrilar, el componente fibrilar denso y el componente granular. Estas tres zonas son el reflejo estructural de la progresión de las distintas etapas de transcripción del ARNr, procesamiento y ensamblaje de las subunidades ribosomales (Figura 19).

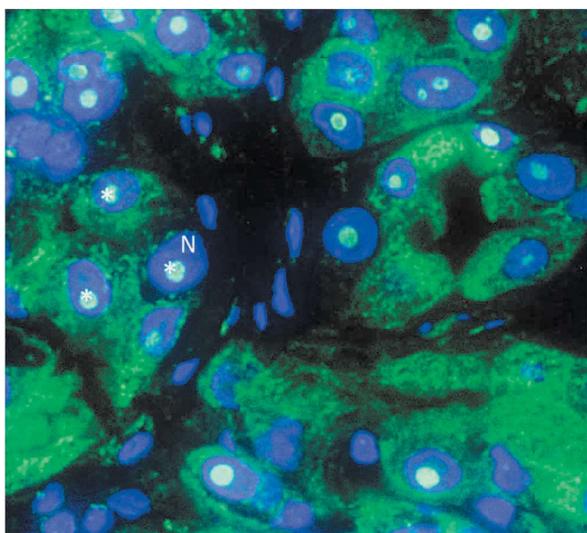


Figura 19. Imagen de microscopía fluorescente de tejido tumoral humano. Núcleos marcados en azul con DAPI (N). El nucléolo aparece en el centro (*). Imagen cedida por Rafael Cernuda.

Durante la mitosis se producen cambios morfológicos relevantes en las características estructurales del núcleo interfásico. El ciclo de la división celular consiste en cuatro procesos coordinados: el crecimiento celular, la replicación del ADN, la distribución de los cromosomas duplicados en las células hijas y la propia división celular o mitosis. Los experimentos sobre mitosis se han realizado en numerosas ocasiones con organismos eucariotas unicelulares, tales como *Saccharomyces cerevisiae* o en oocitos de vertebrados como *Xenopus laevis*. Estos experimentos les sirvieron a los investigadores Leland H. Hartwell, Tim Hunt y Paul M. Nurse para desentrañar el mecanismo molecular del ciclo celular e identificar algunas de las proteínas clave implicadas el mismo, descubrimiento por el que obtuvieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 2001. Los mecanismos moleculares, conservados en eucariotas, consisten en la activación y degradación de una batería de proteínas de forma cíclica que preparan a la célula para la entrada y salida de cada fase del ciclo. Las proteínas, denominadas ciclinas, están reguladas finamente por un sistema de fosforilación en aminoácidos específicos, que es particular de cada una de las fases del ciclo. En realidad, la mitosis solo es una pequeña fracción del ciclo de vida de una célula. La mayor parte del tiempo las células permanecen en un estado quiescente hasta que reciben las señales adecuadas para comenzar su división. Durante este periodo, la célula emplea la mayor parte del tiempo en duplicar su ADN y preparar la maquinaria molecular que necesita para el proceso de división. Las células maduras o diferenciadas, también podríamos llamarlas adultas, en organismos pluricelulares “salen” del ciclo celular y pueden permanecer días, semanas o incluso toda la vida, como es el caso de las neuronas, sin dividirse. Las fases del ciclo celular son las mismas en todas las células eucariotas sin excepción, pero el tiempo que se tarda en completar cada una varía de unos organismos a otros y es específico de cada tipo celular. Las cuatro fases de la mitosis tienen características morfológicas diferentes y cada una de ellas está representada por cambios específicos. Durante la profase, los cromosomas que ya han sido replicados se condensan y en el exterior del núcleo, el huso mitótico comienza a ensamblarse alrededor de dos estructuras denominadas centrosomas. En la fase que denominamos prometafase, se produce la ruptura abrupta de la envoltura nuclear, y los cromosomas una vez ligados a los microtúbulos empiezan a moverse. El inicio de la ruptura de la envoltura nuclear comienza por una modificación de las láminas y otras proteínas integrales de la membrana nuclear interna como respuesta a la adición de grupos fosfato. Esta fosforilación, marca el inicio de la metafase y aunque hasta este momento el proceso de división es reversible, a partir de aquí, la célula está obligada a continuar su división. Durante la metafase propiamente dicha, los cromosomas aparecen alineados en el ecuador del huso. Por último, en la anafase, las cromátidas

hermanas se separan y se dirigen a ambos polos del huso. En la última fase de la división mitótica, dos conjuntos de cromosomas aparecen en los polos del huso y la membrana nuclear de ambas células comienza a organizarse alrededor del material genético. En este momento, comienza la división del citoplasma con la formación de un anillo contráctil que culmina en la citocinesis en la que el citoplasma de la célula es estrangulado completamente por el anillo de filamentos contráctiles de actina y miosina, generando a partir de una célula madre dos células hijas, cada una de las cuales porta un núcleo idéntico al de la célula original (Figura 20).

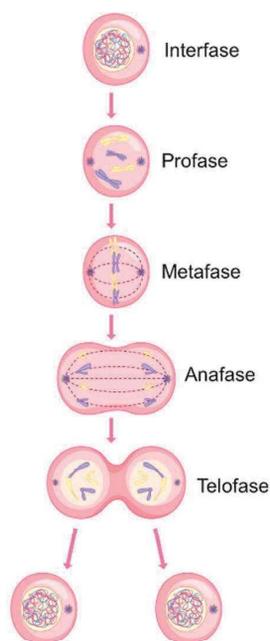


Figura 20. Fases de la mitosis, las diferencias entre el núcleo interfásico y el núcleo en división son estructurales, funcionales y morfológicas

La mitosis puede ocurrir sin citocinesis porque las células siguen varias rondas de división sin dividir su citoplasma. Esto sucede en el desarrollo embrionario de la mosca *Drosophila melanogaster* donde los primeros 13 ciclos celulares ocurren sin citocinesis formando una célula gigante o sincitio de varios miles de núcleos. Este mecanismo favorece un desarrollo rápido, puesto que las células no pierden el tiempo generando membranas plasmáticas hasta el final, donde en un solo proceso coordinado se produce la membrana celular que rodea a cada uno de los núcleos. Este proceso está también presente en algunas células de mamífero, como es el caso de los megacariocitos, que dan lugar a las plaquetas, o algunas células musculares o hepáticas, que son multinucleadas debido a una mitosis sin citocinesis.

Como se mencionó anteriormente, el comienzo de la división celular está marcado por señales extracelulares. Siempre se habían consideradas mediadas por un señalizador químico, pero hoy en día estos procesos podrían explicarse también por mecanismos de tensión física del microambiente celular. Estos mecanismos alteran la expresión de genes y, por tanto, pueden promover o inhibir la división celular. Los sistemas de señalización celular son también sistemas de regulación. El número de células que componen un organismo pluricelular debe estar finamente regulado. Un exceso de división celular y la ausencia de respuesta a las señales de control del ciclo celular y de la mitosis es propio de células que se dividen continuamente como las células tumorales (Hanahan y Weinber, 2011). El control de esta división descontrolada de la célula tumoral es uno de los objetivos de estudio de muchos de los laboratorios del mundo, que abordan esta investigación como una manera de desentrañar los errores bien para poder repararlos o, si esto es imposible, combatirlos para su eliminación.

IV.3. MITOCONDRIAS Y CLOROPLASTOS: MUCHO MÁS QUE ORGÁNULOS ENERGÉTICOS

Además del núcleo, en el citoplasma de la célula eucariota destacan los dos orgánulos encargados del metabolismo energético, mitocondrias y cloroplastos, presentes estos últimos exclusivamente en células vegetales. Las mitocondrias generan energía útil derivada de la oxidación completa de nutrientes como lípidos o carbohidratos. Los cloroplastos emplean la energía de la luz solar para generar la energía y el poder reductor que necesitan para sintetizar carbohidratos a partir de H_2O y CO_2 .

Las mitocondrias ocupan más del 20% del citoplasma celular, lo que denota su importancia biológica. Además de jugar un papel fundamental en el metabolismo, hoy se sabe que estos orgánulos endosimbiontes tienen un papel mucho más complejo en la biología celular. Aunque han sido considerados orgánulos pequeños de naturaleza semejante a pequeñas bacterias, hoy sabemos que las mitocondrias son orgánulos extremadamente dinámicos. Son capaces de cambiar su forma y su tamaño mediante procesos de división -fisión- y fusión. Las mitocondrias se encuentran asociadas al citoesqueleto de las células, y sobre este se desplazan ocupando una posición determinada en los distintos tipos celulares. En células como las neuronas, las mitocondrias pueden recorrer largas distancias sobre el camino marcado por los microtúbulos. En otras células, como es el caso del espermatozoide o en las células musculares, las mitocondrias ocupan una posición concreta. La alta demanda energética de algunos elementos subcelulares, como el flagelo de los espermatozoides o los filamentos contráctiles entre las miofibrillas, hace que las mitocondrias permanezcan sus proximidades para proveer de las moléculas energéticas (ATP) de forma inmediata (Figura 21). Las mitocondrias pueden

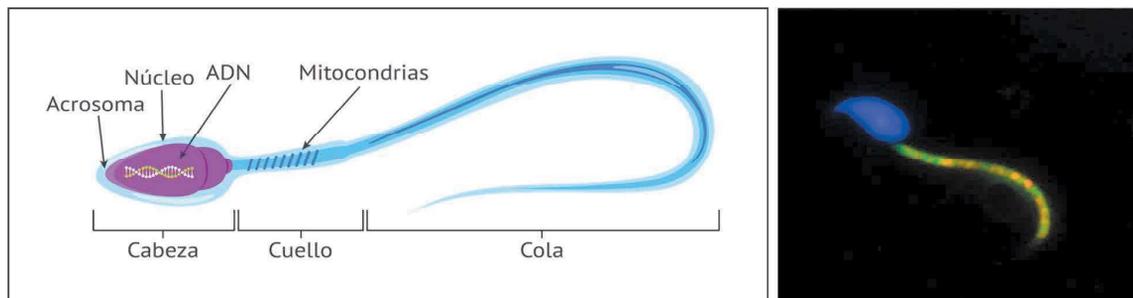


Figura 21. Espermatozoide teñido con Mitotracker green, colorante fluorescente que reconoce la mitocondria. El núcleo aparece en azul (teñido con DAPI) y el inicio del flagelo contiene la mitocondria. Imagen cedida por Belén García Soler.

asociarse también con otros sistemas membranosos de la célula, estableciéndose contactos estrechos denominados MAMs (de las siglas inglesas “*Mitochondria-associated membranes*”) que están implicados en múltiples funciones celulares, incluidas el intercambio y el metabolismo de lípidos o el transporte de iones como el calcio, participando también en mecanismos de estrés, y en procesos de la dinámica mitocondrial.

Todos los animales pluricelulares (metazoos) necesitan oxígeno para producir energía y para ello emplean el proceso denominado fosforilación oxidativa en la membrana mitocondrial interna. Sin esta adaptación evolutiva aportada por el primitivo simbionte para la utilización eficiente del O_2 en la obtención de energía, las células eucariotas que forman los tejidos animales no podrían haber surgido. En la mitocondria, gracias al transporte de electrones, la oxidación de los azúcares es completa. Así, los metabolitos obtenidos al final de la glicólisis en el citoplasma son incorporados a la mitocondria donde son oxidados completamente a CO_2 y H_2O . Este mecanismo fue posible cuando la tierra acumuló en su atmósfera el O_2 suficiente.

Los conocimientos más precisos y completos acerca de la mitocondria se consiguieron en el año 1948, cuando se aislaron por primera vez mitocondrias intactas y se desarrolló completamente la metodología de la microscopía electrónica. Las mitocondrias poseen una membrana doble que revela su origen evolutivo. Además, contienen su propio ADN circular, capaz de codificar para ARNt, ARNr y un pequeño número de proteínas que forman parte de los complejos mitocondriales. La membrana mitocondrial externa posee canales iónicos y de moléculas transportadoras que permiten el paso de iones y moléculas hidrofílicas pequeñas libremente a través de la misma. Por su parte, la membrana mitocondrial interna posee pliegues denominados crestas mitocondriales, que se extienden hacia el interior aumentando la superficie de membrana que es capaz de albergar una cantidad de proteína mucho mayor que la de la membrana plasmática. La membrana mitocondrial interna acoge los complejos mitocondriales responsables de la

fosforilación oxidativa. Estos complejos constituyen una cadena formada por una serie de proteínas transportadoras que, mediante el paso de electrones de uno a otro, generan un gradiente electroquímico. En último término, este gradiente es el encargado de activar la proteína final de la cadena denominada ATP sintasa que genera la molécula orgánica necesaria para la transferencia de energía en las reacciones celulares, el ATP (Adenosin trifosfato). Los genomas mitocondriales son circulares, otra característica propia de su origen bacteriano; sin embargo, codifican solo unas pocas de las proteínas mitocondriales. La mayoría de las proteínas que se encuentran habitualmente en la mitocondria, tanto en sendas membranas como en la matriz mitocondrial, son codificadas por genes nucleares y sintetizadas en el citoplasma para ser posteriormente transportadas por un complejo mecanismo debido a la presencia de la doble membrana. Hay distintas proteínas dedicadas a dicha importación y es un fenómeno que sucede después su traducción. Esto quiere decir que las proteínas que deben entrar en la mitocondria, al igual que las que entran en el núcleo, portan una secuencia señal específica, denominada péptido señal, que es reconocida por un receptor en la membrana externa. De los 37 genes que posee el genoma mitocondrial, solo 13 codifican para proteínas implicadas en los complejos de la cadena de transporte de electrones. Durante la fecundación solo el óvulo de la madre aporta las mitocondrias al embrión. Este hecho es relevante en algunas patologías que son de herencia materna (Nunnari y Suomalainen 2012). Un ejemplo es el caso de la neuropatía hereditaria de Leber que, aunque en muchos casos es esporádica, es una enfermedad debida alteraciones en el ADN mitocondrial y que solo la madre es capaz de transmitir, tanto a sus hijos como a sus hijas.

Las mitocondrias son capaces por tanto de replicarse por división y duplicar su contenido en ADN. De hecho, sincronizan su replicación con la fase S del ciclo celular de la célula. Situaciones de estrés celular o de baja producción energética permiten observar al microscopio mitocondrias fragmentadas, mientras que la presencia de largos filamentos de mitocondrias

es un síntoma de células con alta producción de ATP y bajos niveles de estrés. La mitocondria es particularmente eficiente en la conversión de energía. Sin embargo, a lo largo del tiempo, en animales longevos como el hombre, las células envejecen y sus mitocondrias con ellas. La mitocondria tiene un sistema de replicación y reparación del ADN mucho menos complejo que el núcleo central. Además, es el principal productor endógeno de radicales libres de oxígeno, capaces de dañar el propio ADN mitocondrial. Esto explica que se produzcan unas 100 veces más deleciones y mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial que en el ADN nuclear. Muchos de estos cambios, que se producen incluso en etapas tempranas o juveniles, se acumulan. Durante la mitosis la segregación de mitocondrias en células hijas no sigue un patrón fijo, sino que en algunos tejidos pueden convivir células que poseen muchas mitocondrias con alteraciones genéticas y defectos en la producción de energía con otras que poseen mitocondrias normales. La implicación de estos cambios en el envejecimiento ha sido sugerida en multitud de publicaciones científicas, considerándose la mitocondria un elemento central en este proceso (Kaupila et al., 2017).

Todos los animales y la mayor parte de los microorganismos dependen de la adquisición de compuestos orgánicos de su entorno que le proporcionan la materia orgánica necesaria para la construcción de sus componentes y son una fuente de energía. Desde que se originaron las primeras células, esta materia orgánica fue obtenida de organismos fotosintéticos que eran capaces de utilizar la energía del sol para generar compuestos orgánicos. Las bacterias más especializadas en el uso de la energía solar para producir materia orgánica son las cianobacterias. Estas utilizan los electrones del agua y la energía del sol para convertir el CO₂ atmosférico en compuestos orgánicos mediante un proceso denominado “fijación de carbono”. En el transcurso de la reacción se libera O₂ a la atmósfera. Todas las plantas, incluidas las algas, evolucionaron mucho más tarde que las cianobacterias y en estas, la fotosíntesis tiene lugar en un orgánulo especializado llamado cloroplasto. Los cloroplastos, al igual que las mitocondrias, son orgánulos rodeados de una doble membrana que poseen su propio genoma y maquinaria genética, así como sus propios ribosomas. Los ribosomas del cloroplasto se parecen mucho a los ribosomas de la célula procariota. Una diferencia sustancial entre la mitocondria y el cloroplasto es que la membrana interna del cloroplasto no forma crestas y no contiene una cadena de transporte electrónico. El sistema fotosintético y la ATP sintasa del cloroplasto se localizan en estructuras a modo de sacos separados que se denominan tilacoides (Figura 22). Los cloroplastos, al igual que las bacterias fotosintéticas, tienen la habilidad de aprovechar la energía solar para producir compuestos altamente energéticos gracias a la presencia de unos pigmentos capaces de captar fotones, las clorofilas. El inicio de la utilización de O₂ durante la respiración se cree que apareció hace más de 2.000 millones de años. Los análisis de

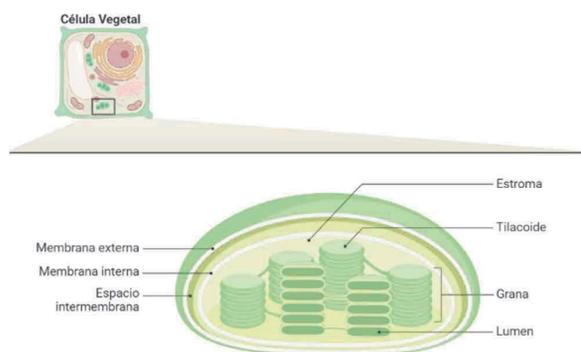


Figura 22. Representación de la estructura del cloroplasto.

secuenciación de ADN sugieren que unas cianobacterias endosimbióticas generadoras de oxígeno son los precursores de los cloroplastos, mientras que las mitocondrias procederían de tres grupos de α -proteobacterias, las rizobacterias, las agrobacterias y las rickettsias. En las etapas tempranas de la evolución de la vida, las cianobacterias superaron el mayor obstáculo que la vida se encontró para continuar. Encontraron la forma de usar la energía solar para separar una molécula de H₂O y fijar CO₂. Los cloroplastos de las plantas proceden de estas cianobacterias, de acuerdo con la teoría de la endosimbiosis seriada de Margulis.

IV.4. COMPARTIMENTALIZACIÓN: LA COMPLEJIDAD NECESARIA EN LA CÉLULA EUKARIOTA

Tal y como se menciona anteriormente, la compartimentalización es una característica propia de la célula eucariota, proporcionando una alta eficiencia en el tráfico de materiales producidos o adquiridos, además de lograr una mayor capacidad de regulación. De este modo, la existencia de estos compartimentos especializados permite albergar algunas de las actividades metabólicas específicas, cuya separación física ayuda a un control más fino de dichas actividades. La complejidad y el mayor tamaño de la célula eucariota generó la necesidad de desarrollar un complejo sistema de distribución de las proteínas y su clasificación para la secreción, la incorporación en las membranas, o la incorporación en otros orgánulos, como es el caso del lisosoma. Esta distribución se produce en dos orgánulos fundamentales, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, los cuales se encargan de la síntesis, modificación y transporte de proteínas destinadas a las membranas o a la exportación.

El retículo endoplásmico es el orgánulo más grande de la célula eucariota; se trata de una red extensa de sacos y túbulos membranosos aplanados que se extiende desde la membrana nuclear por todo el citoplasma. Se pueden distinguir dos tipos de

retículo endoplásmico, el retículo endoplásmico liso (REL) y el rugoso (REr) (Figura 23). El REr debe su nombre a la presencia de ribosomas asociados a su membrana externa y en él tienen lugar la síntesis, procesamiento y distribución de proteínas. En el REL se lleva a cabo la síntesis y el metabolismo de lípidos, y se almacenan iones de Ca^{2+} implicados en los mecanismos de señalización celular. Las primeras observaciones del REr se realizaron por Franz Nissl en 1884, cuando desarrolló una técnica de tinción celular con rojo magenta, azul de metileno y azul de toluidina. Este método le permitía observar con mayor detalle el núcleo celular, pero además hizo posible la observación de nuevas estructuras dentro del citoplasma de la neurona que hasta entonces no se conocían. En su interior se observaron estructuras que adquirirían un color azul oscuro que fueron nombrados como “grupos de Nissl” en lo que años más tarde, tras indagar aún más en su estructura y funcionamiento gracias a la microscopía electrónica, acabaría denominándose retículo endoplásmico (Gomes, 2019). En el REr comienza precisamente la vía secretora de aquellas proteínas destinadas a su liberación al exterior. Fueron los experimentos de George Palade, mediante marcaje radiactivo de aminoácidos, los que determinaron el lugar de síntesis de las proteínas. Palade fue laureado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1974 con Albert Claude y Christian de Duve, por sus innovaciones en microscopía electrónica y fraccionamiento celular. Palade descubrió la presencia de los ribosomas y describió el camino seguido por las proteínas secretadas en las células glandulares en lo que hoy conocemos como vía secretora de proteínas. Las proteínas que van a ser secretadas al exterior celular se sintetizan en el retículo de las células de mamífero por un mecanismo denominado “Vía cotraduccional” que implica la asociación directa del ribosoma al REr mediante un mecanismo desencadenado por la secuencia señal de la proteína que se está sintetizando. Las secuencias señal están formadas por 20 aminoácidos que son reconocidos por una partícula de reconocimiento de la señal. La partícula de reconocimiento de la señal se une al ribosoma y la secuencia de 20 aminoácidos de la proteína de nueva síntesis, detiene la síntesis de proteínas y acerca y dirige todo el complejo a la membrana del REr. En las células de mamífero existe un canal en la membrana del REr o translocón necesario para la reanudación de la traducción. Todas las proteínas destinadas a incorporarse a la membrana plasmática o a las membranas del RE, al aparato de Golgi o a los lisosomas se insertan en la membrana del REr y siguen esta vía de secreción, pero lo hacen como proteínas integrales de la membrana debido a una región hidrofóbica que queda embebida entre los lípidos de membrana. Otras proteínas se sintetizan en el complejo de membrana del REr y el ribosoma, pero por su naturaleza hidrofílica son liberadas al lumen del REr, donde son modificadas para su correcto plegamiento, bien por glicosilación o bien por la adición de anclajes de glicolípidos. Cuando las proteínas sintetizadas en el REr y acumuladas en la luz de este

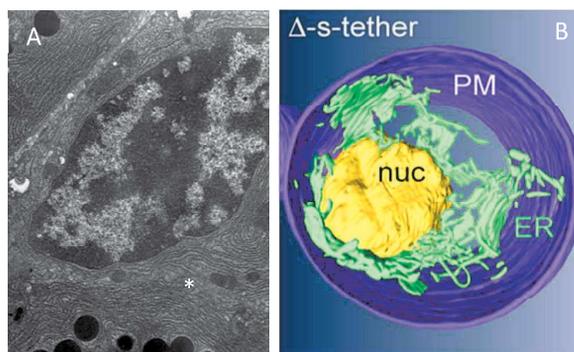


Figura 23. Reconstrucción 3D en levadura. Retículo ER en verde. nuc=Núcleo, PM=Membrana plasmática. In Wikipedia. https://es.wikipedia.org/wiki/Ret%C3%ADculo_endoplasm%C3%A9rico Ltico. Imagen de microscopía electrónica de una célula pancreática productora de insulina. El contenido elevado de REr (*) refleja su naturaleza biosintética.

tienen una correcta estructura y un correcto plegamiento son empaquetadas en pequeñas vesículas de membrana que, siguiendo la vía secretora, continuarían hacia el aparato de Golgi. En el caso de que las proteínas sintetizadas no estén correctamente plegadas y, por tanto, no tengan una configuración tridimensional correcta, estas se transportan directamente al citosol donde son degradadas y eliminadas. Fallos en los mecanismos de detección de proteínas incorrectamente plegadas y que causan, por tanto, la acumulación de productos en las células, incapaces de realizar su función, puede generar cierta toxicidad y provocar la muerte celular. Este es el caso de algunas enfermedades neurodegenerativas, donde proteínas incorrectamente procesadas, se acumulan y causan enfermedad. Un ejemplo de incorrecto plegamiento y depósito de proteína anómala sucede con la enzima citosólica superóxido dismutasa 1 (SOD1). Defectos genéticos en los genes que codifican para esta proteína provocan un incorrecto procesamiento, produciendo su acumulación en el citoplasma y causando la muerte específica de motoneuronas presentes en la médula espinal. La toxicidad de estos acúmulos de SOD1, así como el incorrecto funcionamiento de la misma, es la principal causa de la esclerosis lateral amiotrófica (Culik et al., 2018). Muchas proteínas de levaduras, eucariotas unicelulares, y muy pocas en células de mamífero pueden ser transferidas al RE tras haber sido traducidas en el citosol, proceso que se denomina “translocación postraduccional”.

Aunque clásicamente el RE ha estado relacionado exclusivamente con la producción y clasificación de las proteínas, ahora se sabe que es un elemento principal en todo el tráfico de membranas dentro de la célula y en la función de otros orgánulos (Wenzel et al., 2022). La célula adquiere material del exterior celular mediante la formación de pequeñas vesículas derivadas de la membrana plasmática. Estas vesículas

comienzan lo que se denomina la vía endocítica, que finaliza con su fusión con otras estructuras membranosas como el endosoma o el lisosoma, donde las macromoléculas adquiridas son transportadas y degradadas respectivamente. La vía endocítica y la vía biosintética de proteínas han estado clásicamente consideradas eventos independientes. Sin embargo, en la actualidad se sabe que tienen sorprendentes puntos de encuentro. El RE es responsable de la posición de estas vesículas en respuesta a situaciones de estrés o baja presencia de nutrientes en el microambiente celular. El descubrimiento de numerosos puntos de contacto entre las membranas del RE y otros compartimentos de membrana de la célula revela su papel en la dinámica y función de otros orgánulos como endosomas, lisosomas, mitocondrias, peroxisomas o el aparato de Golgi. Esta regulación sucede a través de la transferencia de lípidos y Ca^{2+} , así como mecanismos enzimáticos de fosforilación y desfosforilación los cuales regulan la movilidad, posición, fusión o fisión de esos orgánulos orquestados desde el RE.

Endosomas, lisosomas y aparato de Golgi participan en el tráfico vesicular y regulan la composición de la carga de estas vesículas o producen modificaciones postraduccionales de proteínas que son fundamentales para la adquisición de material del exterior celular, para la secreción de proteínas y productos biosintéticos de la célula o para el reciclado y la composición de otros componentes celulares.

Todas las células eucariotas, de organismos unicelulares como las levaduras, o pluricelulares como animales y vegetales, contienen estos orgánulos principales. Algunas células tienen determinadas especializaciones, como cilios, flagelos, pared de celulosa, grandes vacuolas o vesículas de lípidos, que las hacen particulares, pero todas ellas se distinguen por la presencia de un núcleo que envuelve su material genético, orgánulos energéticos rodeados por una doble membrana y un sistema complejo de endomembranas y vesículas que regulan el tráfico de productos. Si a esto le sumamos un armazón de microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos y un citosol acuoso con ribosomas libres y múltiples complejos proteicos donde tienen lugar las reacciones bioquímicas que regulan el metabolismo y el funcionamiento celular, tenemos la organización principal de la célula eucariota.

V. SEÑALIZACIÓN CELULAR: LA CONSTRUCCIÓN DE ORGANISMOS PLURICELULARES

En el paso de los organismos unicelulares a pluricelulares, la célula eucariota sufrió una serie de modificaciones evolutivas orientadas a la adquisición de la capacidad de asociarse con otras células y especializarse en una función determinada, esto es diferenciarse. La expresión génica diferencial y la correspondencia entre la estructura y la función aseguran estas propiedades específicas asociadas a una determinada función.

Los eucariotas más simples, como la levadura *S. cerevisiae*, uno de los organismos modelo más empleado en biología, contiene 12 millones de pares de bases en su ADN, muy lejos de la cantidad albergada por las células que forman los tejidos humanos. Sin embargo, otros organismos unicelulares como la especie *Amoeba proteus* son organismos unicelulares mucho más complejos, con un tamaño 100.000 veces mayor que las bacterias y funciones altamente especializadas. Estas son capaces de moverse captar e ingerir otros organismos, como bacterias o levaduras, e incluso de realizar funciones biosintéticas con sus cloroplastos. Estos organismos unicelulares evolucionaron a organismos pluricelulares hace más de 1.000 millones de años, formando agregados multicelulares en una transición evolutiva desde una célula única a un organismo pluricelular. Las células de organismos pluricelulares deben especializarse en realizar una función determinada y diversificar las funciones, lo que ha proporcionado la complejidad y diversidad que se observa en los tejidos animales y de las plantas. El primer ejemplo de organismo multicelular con células especializadas es el género *Volvox*. Este es un género de algas verdes cuya estructura consiste en una colonia de células de forma esférica hueca que está rodeada por células superficiales que contienen flagelos encargados de llevar a cabo su movimiento. Sin embargo, además de estas células flageladas, *Volvox* posee otras células que presentan un cierto grado de especialización o diferenciación (Matt y Umen, 2016). De este modo, en el interior de la colonia de *Volvox* existen gónadas y células somáticas. Su diferenciación es dependiente de la expresión de diferentes proteínas y está controlada por simples mecanismos de señalización celular. Esta circunstancia ha convertido a *Volvox* en un modelo para explicar algunos de los pasos evolutivos de la célula eucariota hacia la multicelularidad (Figura 24).

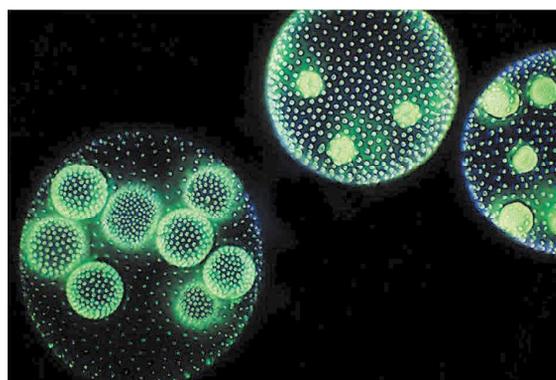


Figura 24. *Volvox*. In Wikipedia. <https://gl.wikipedia.org/wiki/Volvox>

La complejidad y la diversidad dependen de la continua especialización y división de funciones entre las células que componen plantas y animales. Las plantas se componen de

menos tipos de células que los animales. Además de las células embrionarias o meristemáticas, en las plantas encontramos tejidos basales o estructurales como el parénquima, que lleva a cabo las reacciones metabólicas, incluida la fotosíntesis. En este tejido basal encontramos también células especializadas, por ejemplo, las células de sostén del esclerénquima y el colénquima. Además, podemos encontrar tejidos de revestimiento, como la epidermis o la peridermis y, por último, los tejidos vasculares, xilema y floema que permiten a la planta transportar agua y nutrientes (Figura 25). En el caso de los tejidos animales, la complejidad y la variedad es mucho mayor. Agrupadas en 4 únicos tejidos desde el punto de vista embrionario, epitelial, conjuntivo o conectivo, muscular y nervioso, la variedad y número de células en los tejidos animales es enorme.



Figura 25. Imagen de hoja de pino (100x).

La configuración celular de un organismo pluricelular viene dada por mecanismos de diferenciación que suceden durante el desarrollo. Desde una única célula, que es capaz de dar lugar a todas las células del organismo, los tejidos van confeccionándose por mecanismos de división y de diferenciación. Durante la diferenciación celular, las células, mediante procesos de expresión génica diferencial, es decir, apagando o encendiendo la expresión de genes y la producción de proteínas específicas, van adquiriendo una morfología concreta que se relaciona con la función que deben realizar. La primera célula, el cigoto, que porta la información genética de ambos progenitores y que es capaz de diferenciarse en todas las células del organismo es totipotencial. Sin embargo, ya en las primeras fases del desarrollo, las células embrionarias van adquiriendo las propiedades que las hacen identificarse y pertenecer a una u otra línea germinal. En el caso de algunas especies como los mamíferos esto sucede en las primeras divisiones después de la fecundación. En otras especies esta

determinación sucede más avanzado el desarrollo embrionario. Se denominan células pluripotentes a aquellas células capaces de dar lugar a todas las estirpes celulares presentes en el adulto, como las células meristemáticas de las plantas o las células madre embrionarias en animales. Y, por último, una célula es multipotente cuando puede diferenciarse en unos pocos tipos celulares como, por ejemplo, las células madre hematopoyéticas que pueden dar lugar a todas las células de la sangre. Las células madre tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse a otros tipos celulares, lo cual hace de ellas una herramienta extraordinaria para su empleo en el ámbito clínico. La diferenciación celular está controlada por la interacción de las células con señales físicas y químicas del microambiente celular. Estos mecanismos de señalización, que consisten en la recepción de la señal, la transducción de esta dentro de la célula, y la elaboración de una respuesta, son fundamentales para el funcionamiento de un organismo pluricelular de forma precisa. Las señales extracelulares interactúan con una molécula de la membrana plasmática o con una molécula del interior, dependiendo de si la señal tiene una naturaleza hidrofóbica o hidrofílica. Esta interacción desencadena una serie de reacciones químicas en cascada en el interior de la célula que, en un último término, altera la función de las proteínas efectoras de la señal. Estas pueden ser enzimas metabólicas, factores de transcripción que regulan la expresión de genes o proteínas del citoesqueleto celular que modifican la forma y el movimiento celular. La respuesta que se elabora a esta señal puede ser la de la supervivencia, la división y crecimiento, la diferenciación o la muerte celular. Entre las moléculas que desencadenan estos mecanismos de señalización podemos destacar las hormonas, los neurotransmisores, las citoquinas del sistema inmunológico, o incluso algunos gases. La respuesta celular puede ser rápida y transitoria, como la contracción de la célula muscular, o lenta y permanente, como la diferenciación de una célula madre hematopoyética. Las señales pueden regular la respuesta que generan, algunas son capaces de estimular la producción de la molécula receptora, o bien, tras un tiempo de actuación, de inhibir la transducción de señal para evitar mecanismos de respuesta incontrolada. Para que exista un equilibrio y una homeostasis en los organismos pluricelulares, las células eucariotas han desarrollado unos sistemas de control celular muy precisos.

Los mecanismos de diferenciación celular son todavía un misterio en el caso de las células madre. Una célula madre da lugar a dos células hijas de las cuales una va a dar lugar a otra célula madre y la segunda comienza la cascada de diferenciación, madura y pierde sus propiedades como célula madre. Esta propiedad, el mantenimiento del contenido en células madre en los órganos y tejidos, asegura la capacidad de reparación y recuperación en caso de daño tisular. Existen tres tipos de células madre, las células madre embrionarias, derivadas del blastocisto, el grupo de células indiferenciadas que

aparecen en las primeras etapas del desarrollo embrionario. También podemos encontrar células madre residentes en los tejidos adultos, denominadas células madre adultas o somáticas. Las primeras tienen la pluripotencialidad de dar lugar a células de las tres líneas germinales y, por tanto, pueden originar todos los tipos celulares del organismo adulto. Las segundas están más limitadas y solo serán potencialmente capaces de dar lugar a aquellas células del mismo linaje. El interés clínico de las células madre pluripotenciales embrionarias es indudable, pero su uso ha sido discutido por cuestiones éticas. Aunque los mecanismos de diferenciación han sido considerados clásicamente unidireccionales, este hecho fue revolucionado por los descubrimientos de John Gurdon y los avances técnicos de Shinya Yamanaka. Gurdon observó que trasplantando el núcleo de células adultas somáticas del epitelio intestinal de rana en el citoplasma enucleado de oocitos, se generaban renacuajos y se completaba el desarrollo embrionario con normalidad (Gurdon, 1962). Por tanto, el núcleo de la célula adulta tenía toda la información necesaria para volver a adquirir la pluripotencialidad y, por ello, había posibilidades para la reprogramación de células adultas a un estado embrionario. Fue en el año 2006, cuando Yamanaka publicó su primera prueba experimental con fibroblastos de ratón. Yamanaka descubrió un conjunto de proteínas, factores de transcripción capaces de reprogramar el núcleo de las células adultas a un estadio embrionario (Takahashi y Yamanaka, 2006). Este será a partir de ahora el tercer tipo de célula madre, denominadas células madre pluripotenciales inducidas (iPS, de las siglas inglesas “*induced-Pluripotent Stem Cells*”) (Figura 26). Un año más tarde Yamanaka consiguió reprogramar células humanas, lo que llevó a ganar con John Gurdon, el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en el año 2012, tal y como dice la Fundación Nobel “por el descubrimiento de que las células maduras pueden reprogramarse para volverse pluripotentes”. Yamanaka, que es actualmente director del “Center for iPS Cell Research and Application” (CiRA) en Kioto, revolucionó las posibilidades del empleo de las células madre en el ámbito clínico. Las aplicaciones de sus descubrimientos en el ámbito de la medicina o en los estudios de farmacología son extraordinarias. La conocida como medicina regenerativa o las terapias celulares han sufrido una revolución en los últimos años, desde que en el año 1981 se describieron y se cultivaron las primeras células madre embrionarias, hasta el desarrollo de las células iPS. Las limitaciones técnicas para el empleo de las células madre obviamente son grandes, aunque existen algunas evidencias de su uso. En 2017, se trataron con células de retina derivadas de iPS a 5 pacientes con degeneración macular. En 2018, en la Universidad de Kioto, se implantaron células reprogramadas en un paciente de Parkinson, que habían sido obtenidas de células sanguíneas periféricas de un donante anónimo. En el 2020, se implantaron cardiomiocitos derivados de iPS en 3 pacientes con enfermedad cardiovascular, y más recientemente, en el año 2022, 6 pacientes de Parkinson recibieron un implante de células

madre reprogramadas. Según Jalees Rehman, profesor del Departamento de Farmacología y Medicina Regenerativa de la Universidad de Illinois en Chicago, «*The closer we get to [clinical] applications, the more we obviously realize the challenges that lie ahead (Cuanto más nos acercamos a las aplicaciones [clínicas], más obviamente nos damos cuenta de los desafíos que tenemos por delante)...*»

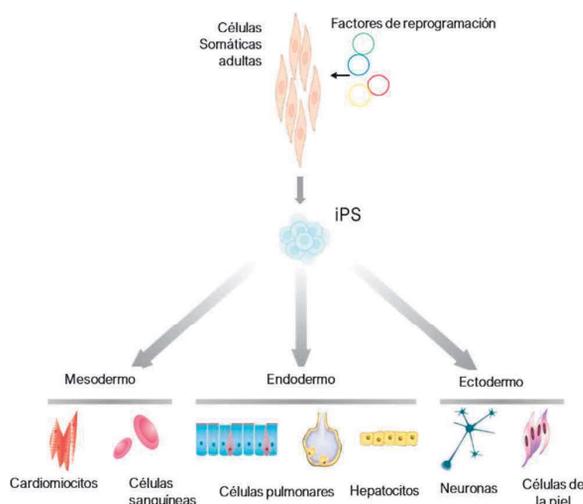


Figura 26. El empleo de células madre pluripotenciales inducidas (iPS) tiene un potencial médico extraordinario. Yamanaka empleó 4 factores de transcripción para reprogramar fibroblastos adultos de ratón y humanos.

Desde hace más de 150 años, la biología celular ha caracterizado y clasificado las células que componen los tejidos y órganos adultos, según su forma, localización, relación con otras células dentro de los tejidos, su función biológica, y más recientemente, sus características moleculares. A nivel conceptual, el reto es definir qué es exactamente un tipo celular. A pesar de los avances técnicos, nuestro conocimiento sobre los distintos tipos celulares que componen esos tejidos ha sido muy limitado. Además de la clasificación molecular o funcional, su estado de diferenciación ha sido poco o nada considerado. El estado celular se refiere a una propiedad cambiante, y las capacidades técnicas hasta la fecha no permitían su consideración. En la actualidad, gracias a las técnicas de análisis genético en célula única, y con la colaboración de más 1.000 instituciones de 76 países diferentes se ha generado lo que se ha denominado “The Human Atlas”. Se estudiaron más de 10 millones de células de 18 órganos y tejidos y, la información recogida está siendo el primer registro de datos completos acerca de la definición de tipo y estado celulares. Este increíble proyecto acercará a los biólogos celulares a una clara realidad acerca del nuevo concepto de tipo celular.

VI. BIOTECNOLOGÍA CELULAR: DE CÉLULAS *IN VITRO* A NUEVAS CÉLULAS SINTÉTICAS

En un intento por identificar los principales mecanismos moleculares que regulan los procesos biológicos en células específicas, por desarrollar mejoras técnicas para su aplicación biotecnológica y, sobre todo con el objetivo de reducir el uso de animales en experimentación, desde los años 90 la mayor parte de la investigación molecular y celular se ha llevado a cabo con células en cultivo.

A finales del siglo XIX y principios del XX, Wilhelm Roux (1895-1924) propuso por primera vez, empleando para ello células obtenidas de la cresta neural de embriones de pollo, que era posible mantener células vivas fuera del cuerpo durante varios días en una solución salina. Pero no fue hasta el año 1907 cuando Ross Granville Harrison, profesor de anatomía en la Universidad de Yale, consiguió con éxito la primera aproximación al cultivo de tejidos. Harrison aisló y mantuvo vivos pequeños fragmentos de tejido nervioso embrionario de rana. Para ello, depositó el tejido en una pequeña gota de fluido linfático suspendida sobre un porta horadado, en una metodología utilizada todavía hoy en día denominada “gota colgante” que había sido anteriormente empleada en el estudio de bacterias. El artículo que Ross Harrison publicó con sus descubrimientos (Harrison, 1910) en el “*Journal of Experimental Zoology*” fue una auténtica revolución en la biología experimental. Con esta estrategia consiguió mantener el tejido vivo para poder observar bajo el microscopio el crecimiento de las fibras nerviosas. Según el actual editor de la revista, Haig Keshinshian, el trabajo de Harrison fue, sin lugar a duda, la investigación más importante publicada en la revista en sus 100 años de historia. El objetivo principal del trabajo fue desarrollar una técnica para observar el crecimiento de proyecciones nerviosas a partir de células individuales, pero además sirvió para inventar y establecer por primera vez el método de cultivo de tejidos. Desafortunadamente, sus observaciones eran muy cortas en el tiempo por las contaminaciones bacterianas. Posteriormente, Harrison introdujo el empleo de técnicas de asepsia y esterilidad en sus trabajos con cultivos, obteniendo así preparaciones estériles que le permitirían mantener el tejido *in vitro* durante varias semanas.

Desde 1907 hasta la actualidad la metodología del cultivo de células se ha desarrollado enormemente. En 1910, Montrose Burrows se preocupó por conocer de primera mano los experimentos de Harrison, a quien visitó en la Universidad de Yale. Este adaptó su método de cultivo, trabajó con tejido sanguíneo atemperado e introdujo el empleo de plasma, que era mucho más fácil de conseguir y más seguro. Burrows en colaboración con Alexis Carrel, en el Instituto Rockefeller de Investigación médica de Nueva York, establecieron por primera vez cultivos de tejidos adultos como tejidos conectivos, cartílago, o médula ósea de muchas especies y desarrollaron de

forma extraordinaria la metodología de cultivo celular y la composición de los medios de cultivos a los que además de linfa, plasma o líquido tisular añadieron soluciones salinas y otros componentes nutricionales. Sobre esta base, Burrows y Carrel acuñaron en 1911 el término “cultivo de tejidos”.

Poco después, se estableció el cultivo de la primera línea celular inmortal de fibroblastos de ratón y años más tarde se comenzaron a emplear medios con formulaciones químicas muy específicas para el mantenimiento de células en cultivo. Así, en el año 1912, en el laboratorio del propio Alexis Carrel se desarrollaron las primeras líneas celulares estables a partir de tejido embrionario de pollo, que pudieron ser mantenidas en cultivo mediante cientos de subcultivos a lo largo del tiempo. Las células establecidas en el laboratorio de Carrel fueron mantenidas por sus colaboradores con una estrategia que hoy es estándar para el cultivo de células *in vitro*. Se cambiaron una y otra vez de medio de crecimiento, lavando el cultivo con solución de Ringer y medios nutricionales y empleando métodos rigurosos de asepsia en el material empleado. Desafortunadamente, las células que fueron mantenidas durante varios años se eliminaron en 1946, dos años después de la muerte de Carrel, pero sus cultivos fueron un evento extraordinario para los científicos de la época. La conclusión a la que entonces llegaron los investigadores era que el crecimiento *in vitro* de forma continua de las células implicaba que solo un evento letal o la mala práctica de la técnica era la responsable de que no pudiesen propagarse a lo largo del tiempo. En realidad, hoy sabemos que esto no es del todo correcto, pero en cualquier caso la técnica de Carrel, aunque rudimentaria, consiguió una aproximación experimental a dos de los aspectos más importantes en la práctica del cultivo celular: el mantenimiento de las condiciones de asepsia y esterilidad, y la correcta preparación de los medios de cultivo, que proporcionan las condiciones químicas y nutricionales necesarias para el mantenimiento de los tejidos a lo largo del tiempo. Carrel (1937) publicó su libro “*El cultivo de órganos*” y este fue el inicio de una metodología que se establecería como rutinaria en casi todos los laboratorios de biología experimental del mundo.

Durante la primera mitad del siglo XX fue el momento del desarrollo de los principios básicos para el establecimiento de cultivos de células animales y vegetales *in vitro*. Además del establecimiento de los métodos de asepsia y el desarrollo de los medios de cultivo adecuados para el cultivo de fragmentos de tejido, otro de los avances fundamentales que se produjo fue el empleo de proteasas disociativas, como la tripsina, para disgregar tejidos en suspensiones de células individuales. Concentraciones de tripsina adecuadas para la disgregación sin dañar el tejido permitieron a Peyton Rous, Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1966 por sus estudios sobre células tumorales, obtener cultivos de células aisladas. Hasta la fecha, los cultivos consistían en pequeños explantes de tejido, de los

cuales migraban células individuales. La introducción de la disgregación enzimática mediante tratamiento con tripsina permitió obtener cepas de células homogéneas. Esto posibilitó que en el año 1948 se obtuviese la primera línea celular establecida de mano de Earle. La línea L929, derivada de tejido adiposo de ratón, continúa disponible en los repositorios internacionales como “*European Collection of Authenticated Cell Cultures*” (ECACC). Entre los años 50 y 60 tuvo lugar el establecimiento de la primera línea celular humana, las células HeLa, obtenidas a partir de una biopsia de carcinoma cervical de la paciente Henrietta Lacks en Nueva York y cuya historia ha cambiado el curso de la ética en la experimentación científica.

Actualmente, el cultivo celular se puede definir como “el conjunto de técnicas que permiten el mantenimiento de células *in vitro* preservando al máximo sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas originales”. El objetivo de esta metodología es estudiar el comportamiento de células animales libres de las variaciones sistémicas que se dan en el animal *in vivo*. De este modo, el establecimiento de líneas celulares, inmortales, bien a partir de tejido tumoral o bien por la manipulación genética, y la introducción de cambios moleculares que permiten la evasión de los controles sobre el crecimiento celular, han sido fundamentales en el desarrollo de las técnicas modernas de cultivo celular y han aportado numerosos datos a nivel celular y molecular claves en el campo de la biología celular (Figura 27).

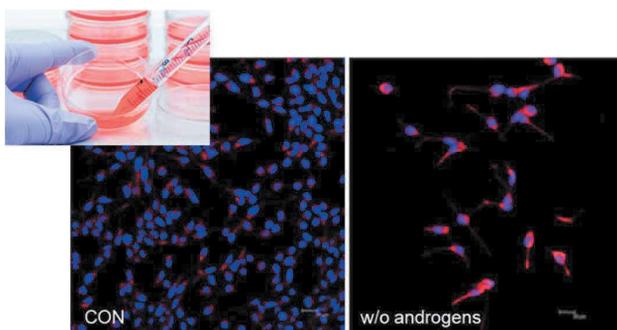


Figura 27. El mantenimiento de células en cultivo es una estrategia rutinaria en el ámbito de la medicina y la biotecnología. En la imagen se observan células de cáncer de próstata humana en presencia y ausencia de andrógenos.

Las diferencias moleculares de los cultivos continuos y los cultivos primarios obtenidos desde un tejido vivo son fundamentales y su utilidad relativa está en función de los objetivos generales de la investigación a realizar. Los cultivos primarios se obtienen directamente a partir de tejidos adultos normales o tumorales y, muy frecuentemente a partir de tejido embrionario, por disgregación mecánica o enzimática de sus células. Estos tipos de cultivos celulares se emplean en numerosas áreas como la fisiología, los estudios de metabolismo

celular, citogenética, farmacología o, más recientemente, en aproximaciones de ingeniería de tejidos. Las líneas celulares establecidas, por el contrario, se obtienen o bien de tejido tumoral o se consiguen por manipulación genética de células normales. Los cultivos primarios tienen un tiempo finito de cultivo, fenómeno conocido como límite de Hayflick (Shay y Wright, 2000), debido al descubrimiento de Leonard Hayflick y Paul Moorhead en 1961. Hayflick investigó el posible papel de los virus en la iniciación y progresión tumoral e intentó modificar la biología de células normales, exponiéndolas al medio de cultivo que había sido previamente incubado con células tumorales. Aunque fracasó en su empeño en modificar las células normales, descubrió un fenómeno no menos importante: las células normales, tras un número concreto de subcultivos, cesaban en sus propiedades proliferativas *in vitro*. Este fenómeno que, en principio, atribuyó a defectos en la composición del medio de cultivo o errores de manipulación del cultivo de sus estudiantes, fue confirmado en numerosas ocasiones a pesar de sus esfuerzos por controlar las condiciones del cultivo. Hayflick dividió el tiempo que dura un cultivo primario en tres fases que finalizan en una fase de quiescencia y muerte tras un periodo concreto de tiempo. Así propuso por primera vez que las células normales no malignas tenían una propiedad intrínseca de cesar en su crecimiento, mientras que las células tumorales eran inmortales y tenían una capacidad infinita de crecer y dividirse. Este proceso de cese viene precedido por los cambios moleculares que implican un envejecimiento celular o senescencia, propiedad intrínseca de cada tipo celular que fue la base para establecer la teoría de transformación celular. Una célula normal, no tumoral, cesa en su crecimiento una vez sufre un número finito de divisiones celulares. Hoy, este fenómeno es explicado por los cambios moleculares que implican el acortamiento de la longitud telomérica de los cromosomas y otra serie de características propias de la célula senescente. Una célula tumoral, por el contrario, sufre una serie de transformaciones genéticas, espontáneas o inducidas, y vive de forma indefinida y continua en cultivo celular.

Como se ha mencionado, la primera línea celular humana establecida fueron las células HeLa, importantes no solo por el hito histórico de ser la primera línea, sino por las repercusiones éticas que han tenido como consecuencia de su empleo generalizado en todos los laboratorios. HeLa es una línea celular inmortal derivada de un adenocarcinoma de cérvix de Henrietta Lacks a partir de una biopsia tomada por su oncólogo, el Dr. Jones en el hospital Johns Hopkins de Baltimore. Tras la toma de la biopsia del tejido tumoral, las células fueron disgregadas y se estableció con éxito su expansión *in vitro*. Su desarrollo supuso un cambio drástico en los estudios moleculares de la biología tumoral. Fueron distribuidas por casi todos los laboratorios del mundo y en la empresa farmacéutica. Desde entonces, han sido empleadas como modelo de estudio o para el ensayo de fármacos. El empleo de células transformadas *in vitro*

supuso una revolución biotecnológica sin precedentes y, a partir de esta aproximación pionera, se establecieron multitud de líneas celulares humanas y murinas, se consiguieron células de mamífero híbridas murinas-humanas, y se desarrollaron los primeros sistemas de producción *in vitro* de anticuerpos o de otras proteínas de interés clínico. La producción de proteínas recombinantes en células eucariotas es una herramienta de las compañías farmacéuticas que surge a partir de los primeros y rudimentarios experimentos de Alexis Carrel.

Los mecanismos de desdiferenciación celular que tienen lugar *in vitro* para obtener cultivos inmortales e infinitos implican, en gran medida, la pérdida de las propiedades específicas de un determinado tipo celular. El propio procedimiento del cultivo celular implica cambios en la biología de las células que afectan a los mecanismos de proliferación, así como a los de adhesión, diferenciación y metabolismo, entre otros. Proporcionar a la célula el microambiente más parecido a su entorno natural es uno de los principales objetivos de las técnicas modernas de cultivo celular. Muchas de las propiedades biológicas definidas en el cultivo celular están alteradas por la propia manipulación de las células y su extracción del entorno natural. En la actualidad, dada la importancia de las fuerzas mecánicas y de los mecanismos de interacción de las células con su entorno se trata de recrear estos *in vitro* mediante estrategias de cultivo en 3D. El desarrollo de matrices semisólidas y de andamios desarrollados por nanotecnología están proporcionando los mecanismos para poder combinar ambos, manteniendo el control preciso de la biología de la célula aislada, sin perder las propiedades de la misma en su entorno nativo.

Con esta nueva metodología de cultivo se pretende salvar la brecha entre los estudios fisiológicos con animales y el empleo de células aisladas en monocapa. Desde principios del siglo XXI los avances han sido extraordinarios y desde los cultivos más simples de esferoides que recrean una estructura tridimensional que permite el estudio de gradientes de sustancias y biodisponibilidad de fármacos en cultivo, hasta la generación de cultivos polarizados para estudiar el transporte de sustancias en equivalentes epidérmicos (Figura 28) o la generación de pequeños organoides derivados de células madre, el cultivo 3D ha adquirido una relevancia fundamental en la biología celular moderna. En el año 2009, Sato y colaboradores establecieron por primera vez organoides en cultivo en una matriz de matrigel, y años más tarde en 2014 Gao y Li desarrollaron los primeros organoides *in vitro* de tejido humano. Hoy en los Institutos Nacionales de Salud americanos en Bethesda (NIH, de las siglas inglesas “*National Institute of Health*”), los proyectos se centran en la generación de nuevos tejidos a partir de células aisladas, como vasos sanguíneos, tejido óseo o tejido conjuntivo de empleo en la medicina regenerativa. El último interés de la biotecnología es la generación de células artificiales. En Estados Unidos un consorcio denominado “Build-a-cell” (<https://www.buildacell.org>) trata de establecer grupos de trabajo alrededor de un proyecto de bioingeniería centrado en la generación de células sintéticas. Las primeras aproximaciones reflejan la complejidad de la célula eucariota. La primera célula sintética obtenida en el laboratorio de bioenergía y biología sintética de John Glass, en el J. Craig Venter Institute, recuerda más a un pequeño procariota. La complejidad del sistema de

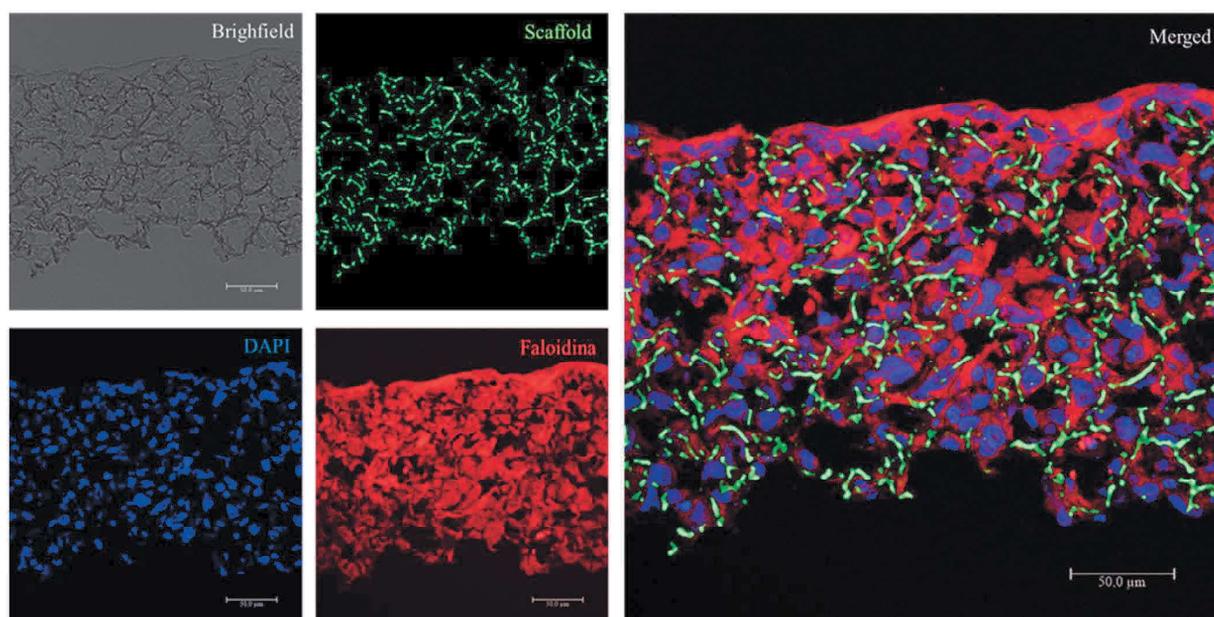


Figura 28. Equivalentes epidérmicos generados a partir de células HaCat en cultivo 3D. Imagen cedida por Lucas Alves.

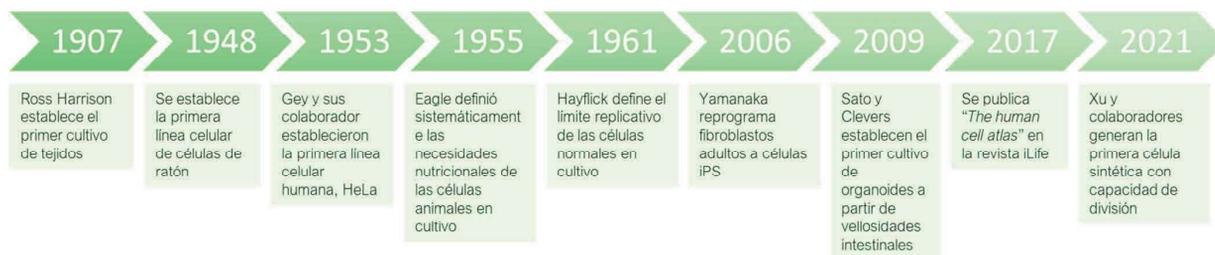


Figura 29. Hitos más relevantes en el desarrollo de las técnicas de cultivo celular.

orgánulos, citoesqueleto y endomembranas de la célula eucariota es uno de los mayores retos que afronta la bioingeniería en estos momentos. Este mismo año en el "National Institute of Standards and Technologies" (NIST) de Massachusetts se generó una célula sintética simple que es capaz de dividirse y cuya construcción a partir de una estrategia de fusión de componentes parciales a modo de un puzzle es altamente novedosa (Yewdall, 2022). Para finalizar, como resumen, los hitos más importantes en el desarrollo de las técnicas de cultivo celular se muestran en la Figura 29.

Esta disciplina puede ser objeto de una revisión completa en otro artículo, pero a modo de nota, conviene destacar la importancia que la biología celular, desde las primeras etapas de descubrimiento y observación de las células hasta las últimas etapas de manipulación *in vitro*. El paso del tiempo ha reconocido la importancia de los primeros investigadores en el ámbito de la célula por la relevancia de sus observaciones y descubrimientos en relación con la evolución humana. Pero ahora reconocemos que esta es una disciplina fascinante que no solo ha sido clave para entender el origen de la vida, sino que tiene un componente traslacional fundamental. Por un lado, su interés en la práctica clínica mediante los métodos de terapia celular y, por otro, en la industria, gracias a la producción de compuestos de interés biotecnológico, productos químicos o incluso de tejidos artificiales.

VII. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a rAACI la confianza y la oportunidad que me han brindado de hacer este artículo y a la Dra. Charo Rodicio por la revisión cuidadosa que ha hecho de este documento. Quisiera agradecer a los Profesores Juan Carlos Mayo y Rafael Cernuda del área de Biología Celular de la Universidad de Oviedo su el esfuerzo en la revisión de este trabajo, así como todas las aportaciones que me han hecho. También me gustaría agradecer a los Drs. Isabel Quirós González y Pedro González Menéndez por la lectura detenida y crítica del documento. Quisiera también hacer aquí un reconocimiento a todos mis ilustres profesores de Biología

Celular, a los que desgraciadamente ya no están y a los ausentes en el día a día porque han dejado de estar en activo, sin lo que ellos me enseñaron no podría haber repasado y recogido toda esta información, quiero destacar a Delio Tolvía, Pepa Rodríguez-Colunga, Jose M. García, Jose M. López e Isaac Antolín. También quiero mencionar las lecciones y el aprendizaje continuo que me aportan mis colegas de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Biología Celular y, a la que, para mí, siendo la jefa de todo el grupo, la Dra. Isabel Fabregat. No sólo son algunos de los mejores biólogos celulares de España, sino que además son un grupo humano excelente con los que todo el tiempo es un aprendizaje continuo. Agradecer también la atención y la ilusión de mis estudiantes del grado de Biología y de Biotecnología de la Universidad de Oviedo, son un impulso continuo para seguir estudiando y aprendiendo cosas de esta apasionante disciplina. Y como no, a mis integrantes del grupo Biología Redox (BIOX) de la Universidad de Oviedo, a los presentes y a los pasados, entre todos seguimos indagando los misterios de la célula, esa célula que a veces es delicada y otras, una superviviente. Gracias a todos.

Por último, quiero dedicar este trabajo a la memoria de la persona que me introdujo en el fascinante mundo de la Biología Celular, que me dio la oportunidad de tener el mejor trabajo del mundo y al que nunca podré olvidar como parte fundamental de mi yo como profesora, como bióloga celular y como científica, mi querido Armando Menéndez-Peláez, el Pela, a veces lo desgraciadamente breve es absolutamente extraordinario.

VIII. REFERENCIAS

- Abbe, E. (1873). Beiträger zur Theorie des Mikroskops und der mikroskopischen Wahrnehmung. *Archiv. für Mikroskopische Anatomie* 9: 413-418.
- Airy, G.B. (1885). On the diffraction of an object-glass with circular aperture. *Trans. Cambridge Phil. Soc.* 5: 283-291.
- Brown, R. (1828). On particles contained in the pollen of plants; and on "the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies". *Philosophical Magazine* 4: 161-173.
- Carrel, A. (1937). The culture of whole organs: I. Technique of the culture of the thyroid gland. *J. Exp. Med.* 65: 515-526.

- Channappanavar, R., Fett, C., Mack, M., Ten Eyck, P.P., Meyerholz, D.K. and Perlman, S. (2017). Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol.* 198: 4046-4053.
- Choe, M., Jackson, C. and Yu, B.P. (1995). Lipid peroxidation contributes to age-related membrane rigidity. *Free Radic. Biol. Med.* 18: 977-984.
- Culik, R.M., Sekhar, A., Nagesh, J. and Kay, L.E. (2018). Effects of maturation on the conformational free-energy landscape of SOD1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115: E2546-E2555.
- Danielli, J. F. and Davson, H. (1935). A contribution to the theory of permeability of thin films. *J Cell. Comp. Physiol.* 5 (4): 495-508.
- Golgi, C. (1898). Intorno alla struttura della cellula nervosa. *Boll. Soc. Med.-Chir. Pavia* 13: 3-16 (translated by Geller Lipsky, N. (1989) *J. Microsc.* 155: 3-7)
- Gomes, M.D.M. (2019). Franz Nissl (1860-1919), noted neuropsychiatrist and neuropathologist, staining the neuron, but not limiting it. *Dement. Neuropsychol.* 13: 352-355.
- Gurdon, J.B. (1962). Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells. *Dev. Biol.* 4: 256-273.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-674.
- Harrison, R. (1910). The outgrowth of the nerve fiber as a mode of protoplasmic movement. *J. Exp. Zool.* 9: 787-846.
- Heimstädt, O. (1911). Das Fluoreszenzmikroskop. *Z. Viss. Mikrosk.* 28: 330-337.
- Hooke, R. (1665). *Micrographia: or Some Physiological Descriptions of Minute Bodies. Made by Magnifying Glasses and Observations and Inquiries Thereupon.* Royal Society, Londres.
- Inoué, S. (1953). Polarization optical studies of the mitotic spindle. I. The demonstration of spindle fibers in living cells. *Chromosoma* 5: 487-500.
- Kauppila, T.E.S., Kauppila, J.H.K. and Larsson, N.G. (2017). Mammalian Mitochondria and Aging: An Update. *Cell Metab.* 25: 57-71.
- Kowallik, K. and Martin, W.F. (2021). The origin of symbiogenesis: An annotated English translation of Mereschkowsky's 1910 paper on the theory of two plasma lineages. *BioSystems* 199: 104281.
- Margulis, L. (1971). Symbiosis and evolution. *Sci Am.* 225: 48-57.
- Matt, G. and Umen, J. (2016). Volvox: A simple algal model for embryogenesis, morphogenesis, and cellular differentiation. *Dev. Biol.* 419: 99-113.
- Mereschkowsky, C. (1910). Theorie der zwei Plasmaarten als Grundlage der Symbiogenesis, einer neuen Lehre von der Entstehung der Organismen. *Biol. Centralbl.* 30: 278-303.
- Mozzarelo, P. (1999). A unifying concept: the history of cell theory. *Nat Cell Biol.* E13-E15.
- Nunnari, J. and Suomalainen, A. (2012). Mitochondria: in sickness and in health. *Cell* 148: 1145-1159.
- Patel, B.H., Percivalle, C., Ritson, D.J., C.D. Duffy and Sutherland, J.D. (2015). Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism. *Nature Chem.* 7: 301-307.
- Phillip, Y., Kiss, V. and Schreiber, G. (2012). Protein-binding dynamics imaged in a living cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 1461-1466.
- Ridley, A.J., Schwartz, M.A., Burridge, K., Firtel, R.A., Ginsberg, M.H., Borisy, G., Parsons, J.T. and Horwitz, A.L. (2003). Cell migration: integrating signals from front to back. *Science* 302: 1704-1709.
- Sato, T., Vries, R.G., Snippert, H.J., van de Wetering, M., Barker, N., Stange, D.E., van Es, J.H., Abo, A., Kujala, P., Peters, P.J. and Clevers, H. (2009). Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 459: 262-265.
- Schleiden, M.J. (1838). Beiträge zur Phyto-genesis. *Arch. Anat Physiol. Wiss. Med.* 13: 137-176.
- Schmidt, W.J. (1939). Doppelbrechung der Kernspindel und Zugfasertheorie der Chromosomenbewegung. *Chromosoma* 1: 253-264
- Schwann, T. (1839). *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen.* Sander'schen Buchhandlung, Berlin.
- Shay, J.W. and Wright, W.E. (2000). Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1: 72-76.
- Singer, S.J. and Nicholson, G.L. (1972). The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175: 720-731.
- Swanson, L. (2017). *The Beautiful Brain: The Drawings of Santiago Ramón y Cajal.* Abrams Books, New York.
- Takahashi, K. and Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663-676.
- Varela, I., Cadiñanos, J., Pendás, A.M., Gutiérrez-Fernández, A., Folgueras, A.R., Sánchez, L.M., Zhou, Z., Rodríguez, F.J., Stewart, C.L., Vega, J.A., Tryggvason, K., Freije, J.M.P. and López-Otin, C. (2005). Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature* 437: 564-568.
- Virchow, R. (1858). *Die Cellularpathologie in Ihrer Begründung auf Physiologische und Pathologische Gewebelehre.* Hirschwald Verlag, Berlin.
- Von Gerlach, J. (1858). *Mikroskopische Studien aus dem Gebiet der menschlichen Morphologie.* VDM Verlag, Saarbrücken.
- Wallin, I.E. (1925). On the nature of mitochondria IX. Demonstration of the bacterial nature of mitochondria. *Am. J. Anat.* 36: 131-149.
- Wenzel, E.M., Elfmark, L.A., Stenmark, H. and Raiborg, C. (2022). ER as master regulator of membrane trafficking and organelle function. *J. Cell. Biol.* 221: e202205135.
- Yewdall, N.A. (2022). Life brought to artificial cells. *Nature* 609 (7929): 900-901.

Pasado, presente y futuro de la criptología

Consuelo Martínez López
Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería

Resumen- En este trabajo presentaremos una panorámica de la evolución de la criptología a lo largo de la historia, viendo los cambios que se han ido produciendo, primero a un ritmo muy lento y luego, ya de modo reciente, de forma mucho más rápida. El objetivo es llegar a tener una visión general de los métodos más utilizados para cifrar y proteger la información.

I. INTRODUCCIÓN

Al ser humano le ha gustado, desde que existe la comunicación escrita, proteger cierta información que considera especialmente valiosa y, por otro lado, siente una inclinación natural a tratar de descifrar lo que se esconde tras una serie de símbolos, aparentemente, sin sentido. Este hecho se ha visto reflejado en numerosas películas y libros cuya trama presenta el camino recorrido por el protagonista para acercarse a la resolución de un enigma o el descubrimiento de un secreto guardado durante años

Por ello el proceso de cifrado de textos, es decir, de técnicas para enmascarar el significado del texto original y ocultarlo a la vista de curiosos, es casi tan antiguo como la escritura.

Por supuesto, sobre todo en siglos pasados, el uso más importante del cifrado de textos se circunscribe al ámbito militar o político. ¡Cuántos cifrados están detrás de las numerosas conspiraciones que ha habido a lo largo de la historia! Muchas de ellas desconocidas. Y en muchos casos la robustez del método de cifrado fue básica para el éxito de la conjura mientras que, en otros, probablemente muchos más, la debilidad de dicho cifrado les costó la vida a los conspiradores.

Los primeros métodos de cifrado son fundamentalmente métodos ingeniosos, que no requieren conocimientos científicos para su diseño. La pugna continua entre criptógrafos y criptoanalistas, buscando los primeros el diseño de cifrados inexpugnables y tratando los segundos de encontrar el mínimo punto débil que les permitiera atacar y romper cualquier nuevo cifrado, provocó un continuo cambio y sucesivos avances en este mundo, sin duda apasionante y, muchas veces, oscuro.

Diferentes métodos matemáticos o estadísticos, estudios lingüísticos, distribuciones de frecuencias y diseños de artilugios mecánicos que ayudaran en el cifrado fueron haciendo su entrada en escena. La aparición de los ordenadores y la necesidad de enviar grandes cantidades de información cifrada modificaron, de modo esencial, el aspecto de la criptografía. Hoy en día es una disciplina científica que se nutre de distintas fuentes, usa técnicas muy variadas y, en muchos casos, sofisticadas y tiene una base matemática sólida y profunda.

Pero comencemos haciendo un breve, y personal, recorrido histórico.

II. UN POCO DE HISTORIA

Herodoto, en su libro “*Las Historias*” ya menciona textos con escritura secreta. Según Herodoto fue precisamente la escritura secreta la que salvó a Grecia de caer bajo el poder de Jerjes, el rey de los persas. En este texto no vamos a ocuparnos de otros precedimientos para ocultar el mensaje, como rapar el pelo de un esclavo, escribir en su cuero cabelludo y esperar a que le crezca de nuevo el pelo, también mencionado por Herodoto. Estos sistemas para camuflar la información enviada, para que el adversario no la descubra, están en la misma línea que el uso de tinta que se hace invisible al secarse y requiere un proceso especial para que el mensaje se vuelva a hacer visible (y que todos hemos visto en películas de espías). Estos procedimientos no forman parte de las técnicas criptográficas; por eso no nos ocuparemos de ellos. La esteganografía es la disciplina que se ocupa de su estudio.

Un procedimiento para cifrar, que se usó ya en tempranas fases de la historia, consiste en escribir el mensaje usando las mismas letras, pero colocando estas letras en una posición diferente. Si esto se hace de un modo aleatorio, el legítimo receptor tendrá las mismas dificultades que cualquier intruso a la hora de descifrar el mensaje. Pensemos en un mensaje tan sencillo como «VOY LUNES A MD».

Este mensaje, escrito sin espacios, tiene solo 11 caracteres, lo que significa que se puede recolocar dando lugar a $11! = 36.590.400$ mensajes. Por tanto, el que envía el mensaje (emisor) y el que lo recibe (receptor) tienen que acordar una regla sencilla que permita en poco tiempo recuperar el mensaje enviado.

Por ejemplo, el mensaje:

VOYLUNESAMD

se puede escribir en dos líneas, alternando las letras del mensaje:

VYUEAD
OLNSM

Y luego lo podemos rescribir poniendo la segunda fila detrás de la primera: VYUEADOLNSM. (Cifrado de carril).

Al receptor, que conoce el tipo de transformación realizada, le es muy fácil recuperar el mensaje enviado.

El primer dispositivo criptográfico diseñado para realizar un cifrado por el método de permutación de sus símbolos es el *escítalo* (ó escítala). Consistía en una vara de madera sobre la que se enrollaba un pergamino. El emisor escribía el mensaje de forma longitudinal y al desenrollarlo se obtenía una nueva colocación de las letras del mensaje que no tenía ningún sentido. El receptor debía disponer de otro escítalo idéntico, sobre el que

enrollaba el pergamino con el mensaje una vez recibido. Al hacerlo, aparecían las letras del mensaje en su orden, permitiendo al receptor leer el mensaje enviado sin problemas.

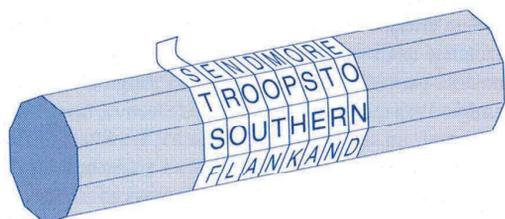


Figura 1. Escitalo

Otra forma de cifrar, conocida como cifrado de sustitución, consiste en reemplazar cada letra del mensaje por otra letra u otro símbolo. Aparece citado ya en el Kamasutra, en el siglo IV, donde se explica este tipo de técnicas y se recomienda a las mujeres el dominio del arte de la escritura secreta (para proteger los detalles de sus relaciones amorosas) junto a otras artes y habilidades, curiosas y sorprendentes en algunos casos, hasta un total de $64 = 2^6$.

A este tipo pertenece un cifrado utilizado por César para enviar un mensaje a Cicerón y que describe en la Guerra de las Galias. Lo que hizo fue sustituir las letras romanas por letras griegas, que suponía desconocidas para los galos.

Parece que César era aficionado a cifrar los mensajes y es bien conocido un cifrado que lleva su nombre, el cifrado de César. Consiste en sustituir cada letra del mensaje por la letra que se encuentra tres posiciones más adelante en el alfabeto, teniendo en cuenta que la última letra del alfabeto se sustituye por la tercera, la penúltima por la segunda y la antepenúltima por la primera.

Por supuesto, se pueden generar cifrados distintos reemplazando cada letra del mensaje por la que se encuentra k posiciones mas adelante, donde k puede tomar cualquier valor entre 1 y $n - 1$ en un alfabeto con n letras.

Estos tipos de cifrado son fáciles de ejecutar y permiten al receptor, que conoce la clave, recuperar el mensaje enviado sin gran esfuerzo. Se usó habitualmente durante el primer milenio de nuestra era y se consideraba que era un procedimiento de cifrado seguro.

Pero en un momento dado, los criptoanalistas se dieron cuenta de que las letras de un alfabeto (romano, griego, árabe) no tenían todas la misma frecuencia y que este hecho se podía utilizar para atacar a los cifrados por sustitución monoalfabética, como el utilizado por César. Parece que el primero que se percató de ese hecho, o al menos que dejó constancia escrita, fue Al Kindí, “el filósofo de los árabes”, que escribió casi 300 libros sobre temas variados como astronomía, lingüística, música, medicina, matemáticas, ... o criptoanálisis (aunque aún no se hubiera acuñado este término).

Si pensamos, por ejemplo, en el español la letra más frecuente es la **e**, seguida de la **a**. En cambio la **k** o la letra **w** son muy poco frecuentes. En un texto aleatorio de 10.000 letras

las vocales aparecen unas 4.600 veces. Se pueden encontrar tablas con las distribuciones de las letras en distintas lenguas escritas. Se conocen también distribuciones de grupos de dos o tres letras. Y cada lengua tiene alguna peculiaridad. Por ejemplo, en español la letra **q** solo va seguida de la letra **u**.

Se había encontrado así una vulnerabilidad en este tipo de esquemas, lo que obligó a los criptógrafos, una vez más, a buscar nuevos esquemas de cifrado mas fuertes, en los que un análisis de frecuencias no pudiera llevar al descifrado del mensaje.

Aunque la criptografía y el criptoanálisis disfrutaban de un buen desarrollo en el mundo árabe entre el año 800 y el 1200, dentro de Europa su estudio estaba casi reducido a los monasterios. Pero en el siglo XIV se empezó a extender su utilización, en parte porque científicos y alquimistas la usaban para proteger y mantener secretos sus descubrimientos. En el periodo renacentista también floreció el uso de la criptografía y del criptoanálisis, fuera este introducido por el mundo árabe o descubierto indepedientemente en Europa. La criptografía llegó a ser una herramienta usual. Los distintos estados tenían equipos de criptógrafos para diseñar esquemas de cifrados, que usaban en los mensajes que enviaban a sus embajadores y también equipos de criptoanalistas para tratar de descifrar mensajes de otros estados que habian conseguido interceptar. El Vaticano era uno de los centros mas activos en criptoanálisis, usando incluso los servicios de Giovanni Soro, reputado criptoanalista, nombrado secretario de cifras de Venecia en 1506.

No podemos finalizar este breve recorrido histórico sin recordar la figura de María Estuardo. Su vida y su entorno han sido ampliamente estudiados, se han escrito numerosos libros sobre ella e, incluso, se ha llevado su historia a películas. El enfrentamiento entre María y su prima Isabel I ha simbolizado el enfrentamiento entre católicos y anglicanos instalado en Inglaterra después de Enrique VIII.



Figura 2. Retrato de María Estuardo, reina de Escocia (1542-1587), realizado por François Clouet, Google Art Project

Después de haberse visto obligada a abdicar de la corona escocesa en favor de su hijo, María buscó refugio en Inglaterra, pero empezó a acariciar la idea de disputar el trono inglés a su prima Isabel I, alentada por un grupo de conspiradores, jóvenes nobles católicos ingleses que aspiraban a instaurar de nuevo el catolicismo en Inglaterra. Se comunicaban con María utilizando mensajes cifrados, con una cifra que creían robusta y segura. Isabel sospechaba de su prima, por lo que la mantuvo recluida en distintos castillos de Inglaterra. Los conspiradores habían enviado mensajes cifrados, como lo hacían habitualmente comunicando a María su intención de matar a la reina Isabel I y proclamar a María Estuardo reina de Inglaterra. Pero Thomas Phelippes, el criptoanalista de la reina Isabel I, había conseguido descifrar dichos mensajes, entregando de este modo a la reina la prueba que necesitaba para condenar a muerte a María. Una vez más, el uso de una cifra inadecuada pudo cambiar el rumbo de la historia.

III. PASADO

Antes de seguir presentando una panorámica muy básica y general de la criptología, deberíamos contestar a la pregunta: ¿Qué es la criptología? La criptología (del griego *criptos* = oculto y *logos* = tratado, ciencia) agrupa la criptografía y el criptoanálisis. La primera (aunque habitualmente se usa la palabra criptografía como sinónimo de criptología) se ocupa del diseño de procedimientos de cifrado de mensajes con el objetivo de mantener su confidencialidad. El criptoanálisis intenta descubrir los métodos de cifrado y romperlos, para poder acceder al contenido de los mensajes. Aunque parecen objetivos enfrentados, realmente ambas disciplinas se han desarrollado siempre en paralelo. Cualquier criptógrafo, antes de presentar un nuevo esquema de cifrado lo habrá sometido a un serio ataque criptoanalítico, para descubrir posibles vulnerabilidades.

Aunque la protección de información delicada es casi tan antigua como la escritura, como hemos tratado de visualizar en la sección anterior, su uso inicial se restringía a la información militar, política o diplomática. El desarrollo de ordenadores y comunicaciones electrónicas masivas incrementó, de modo espectacular, la demanda de métodos criptográficos para comunicaciones seguras, transacciones comerciales, banca electrónica y una infinidad de procesos que se sumaron a las necesidades tradicionales.

El esquema de cifrado y descifrado en un proceso criptográfico es el siguiente: dos comunicantes *A* (emisor) y *B* (receptor) quieren intercambiar un mensaje usando un procedimiento de cifrado ligado a una clave. Para ello, *A* transforma el mensaje en un texto cifrado (o criptograma) y lo envía a *B* por un canal público (entendiendo que distintos usuarios pueden acceder al canal, de un modo u otro, e interceptar el criptograma enviado). El receptor *B*, conocedor de la clave, recupera el mensaje original a partir del criptograma recibido. El objetivo ideal es tener un sistema de cifrado que permita descifrar el criptograma de modo sencillo si se tiene conocimiento de la clave, pero que haga imposible recuperar el mensaje original si se desconoce la misma.

El objetivo, casi único, de la criptografía hasta el siglo XX era preservar la confidencialidad del mensaje, mantener secreto el contenido de la información. ¡Y, como hemos visto, en muchos casos ese objetivo se convertía en una cuestión de vida o muerte!

Los métodos de cifrado clásico, con lenguaje de hoy en día, pertenecen a la denominada criptografía simétrica o de clave privada. En ellos, la clave de descifrado coincide, esencialmente, con la clave de cifrado. Naturalmente eso obliga a que emisor y receptor se pongan de acuerdo en la clave y cuiden de que nadie más consiga conocerla, con todas las dificultades y riesgos que ello puede implicar.

Atendiendo al procedimiento usado en el cifrado podemos dividir los sistemas clásicos en dos grandes grupos: sistemas de sustitución y sistemas de transposición.

En los cifrados por transposición los símbolos del texto en claro y del texto cifrado son los mismos, pero están en distinta posición. Por tanto, para recuperar el texto en claro hay que recolocar los símbolos del mensaje cifrado en su posición original. El cifrado usando un escitalo, como hemos visto, es un ejemplo de cifrado de transposición. El cifrado de carril, ya mencionado, es otro ejemplo de este tipo de cifrados.

En el cifrado de sustitución cada símbolo del texto en claro (mensaje a enviar) se sustituye por un elemento de otro conjunto (alfabeto) que puede coincidir o no con el alfabeto del texto en claro. Puede ocurrir que cada elemento del nuevo alfabeto represente a un único elemento del alfabeto utilizado para el texto en claro o bien pueda representar a varios. También pueden diseñarse procedimientos de cifrado por sustitución de tipos distintos. En algunos esquemas de cifrado cada elemento en el alfabeto del texto en claro se sustituye siempre por el mismo elemento del nuevo alfabeto, mientras que en otros esquemas los elementos del alfabeto del texto en claro pueden ser representados por distintos elementos según sea su posición en el mensaje. Ejemplo de estos cifrados es el mencionado cifrado de César.

Básicamente, todos los sistemas de cifrado clásicos utilizan uno de estos dos procedimientos o una mezcla de ellos.

III.1. MEJORAS EN EL CIFRADO POR SUSTITUCIÓN

En los cifrados por sustitución como el usado por César, cada letra del mensaje en claro se sustituye por una única letra en el texto cifrado. Por tanto cada letra del texto cifrado representa siempre a la misma letra del texto en claro. De ahí que se conozcan con el nombre de cifrados monoalfabéticos.

Como hemos señalado anteriormente, aunque estos cifrados se consideraron seguros durante mucho tiempo, cuando los criptoanalistas descubrieron que la frecuencia de las letras o grupos de letras en cada idioma varían de modo sensible, pudieron utilizar este hecho para explotar una clara debilidad de estos cifrados y romperlos. Por tanto los criptógrafos fueron conscientes de que se tenían que mejorar los esquemas de cifrado.



Figura 3. Disco de Alberti

Uno de los primeros en darse cuenta del problema y en buscar una posible solución fue León Batista Alberti, una figura destacada del Renacimiento, pintor, compositor, filósofo y poeta, entre otras cosas. Alberti estaba interesado en el tema del cifrado y, de hecho, diseñó un artilugio, conocido como *disco de Alberti*, que permite realizar muy fácilmente el cifrado y descifrado monoalfabético. Alberti notó que la principal debilidad de este tipo de cifrado es que se establece una biyección entre el alfabeto de los textos en claro y el de los textos cifrados. Por tanto, todas las propiedades lingüísticas del texto en claro se reproducen en su cifrado. Alberti sugirió utilizar más de un alfabeto e ir alternando el cifrado, lo que produciría que la misma letra del texto claro pudiera cifrarse de varias formas, dependiendo de su posición en el texto. Sin embargo, Alberti no llegó a traducir sus ideas en un nuevo sistema de cifrado.

Esta tarea le correspondió a Blaise de Vigenère, diplomático francés, que se inspiró en las ideas de Alberti para hacer su propuesta en el siglo XVI. La robustez de este cifrado se basa en que se pueden utilizar hasta 26 alfabetos distintos.

Veamos, con un sencillo ejemplo, cómo funciona este método de cifrado. Vamos a usar como clave la palabra GEOMETRIA y veremos como se cifra el mensaje: «NOS VEMOS EL DOMINGO».

Texto llano: NOSVEMOSELDOMINGO
 Clave: GEOMETRIAGEOMETRI
 Texto cifrado: TSGHIFFAERHCYMGXW

Notemos que cada letra se cifra como en el cifrado de César, pero para cifrar la primera *n* usamos como clave la *g* (es decir, desplazamos *n* siete posiciones, puesto que *g* está en la séptima posición), mientras que para cifrar la siguiente *o* usamos como clave la *e*.

Podemos ver que la primera *s* (en NOS) se transforma en una *g*, pero la segunda (en VEMOS) se transforma en una *a*. Por contra, tanto la *m* como la *o* en VEMOS se transforman en una *f*.

De este modo, el cifrado de Vigenère resulta inatacable usando el análisis de frecuencias, antes mencionado.

Durante mucho tiempo el cifrado Vigenère se consideró inexpugnable. De hecho, no aparece hasta el siglo XIX el primer ataque con éxito contra este cifrado. Se conoce como método Kasiski, porque fue Friedrich Wilhelm Kasiski, oficial del ejército prusiano, quien publicó su ataque en 1863. Su descubrimiento se basó en el hecho de que si un determinado grupo de letras se repite en el texto cifrado y provienen del mismo grupo de letras en el texto claro, probablemente lo hacen con una distancia que es múltiplo de la longitud de la palabra clave.

Parece que Charles Babbage, famoso erudito y criptoanalista inglés, consiguió también atacar el cifrado Vigenère usando las mismas ideas que Kasiski. De hecho, lo hizo un poco antes (según muestran sus escritos), pero sus resultados no fueron conocidos en su momento porque no los publicó. Así, el mérito de romper el esquema Vigenère se le atribuye íntegramente a Kasiski. Pero Babbage ha pasado a la historia por considerarse autor de un diseño precursor del ordenador actual.

Volviendo al método Kasiski, notemos que su aplicación necesita tener un texto cifrado de cierta longitud. Un texto corto aislado y cifrado con este sistema es prácticamente indescifrado. Ello sugiere que si la clave se hace muy larga, la seguridad del sistema de cifrado aumentará. Podemos pensar en usar para la clave de la comunicación un libro, como el Quijote, acordar con el comunicante un método para indicarle la página y la línea del libro que escogemos como inicio de la clave y cifrar usando como clave un trozo de texto del libro tan largo como el mensaje que queremos cifrar. Tratar de descifrar ese mensaje, sin conocer la clave, es muchísimo más difícil. Por supuesto, sin contar con los errores humanos que son los causantes, en la mayoría de los casos, de que se pueda llegar a conocer la clave.

Esta idea de utilizar varios alfabetos es la que subyace en el diseño de la *máquina Enigma*, que sigue la estela de la primera máquina criptográfica, el ya mencionado disco de Alberti. La máquina Enigma, diseñada por el ingeniero alemán Arthur Scherbius combinaba ingeniosamente varios componentes, llegando a constituir una eficiente máquina de cifrado que se convirtió en una poderosa herramienta del ejército nazi, consiguiendo un método de cifrado que parecía inexpugnable.

Los tres componentes esenciales de la máquina enigma son: un teclado para escribir cada letra del texto llano, una unidad modificadora que cifra cada letra del texto llano para constituir el texto cifrado y un tablero en el que se indica la letra del texto cifrado. Estos tres elementos están conectados por cables. El cableado interno de la unidad modificadora, el componente más importante de la máquina, determina cómo son codificadas las letras del texto llano. Cada vez que se pulsa una letra, el modificador hace un giro parcial, por lo que si escribimos la misma letra 3 veces se obtendría un cifrado distinto para cada una de ellas. Es decir, estamos frente a un cifrado polialfabético, por tanto de una complicación sensiblemente mayor que uno monoalfabético. El modificador tiene que hacer tantos giros como letras tiene el alfabeto para recuperar la posición original.

Si la máquina solo incluyera un modificador, al pulsar la misma letra muchas veces obtendríamos secuencias repetidas del alfabeto, lo que sería una debilidad del cifrado. Pero se incluyen hasta tres modificadores. El segundo modificador solo se mueve cuando el primero ha realizado un giro completo de 360 grados. Así, al seguir tecleando, aparece otra secuencia del alfabeto distinta de la anterior.

Cuando el operador desea enviar un mensaje secreto, lo primero que hace es elegir la posición de los modificadores para situarlos en una posición particular. Y hay 17.576 posibles posiciones para los tres modificadores. Por tanto, las posiciones iniciales son las claves del cifrado.

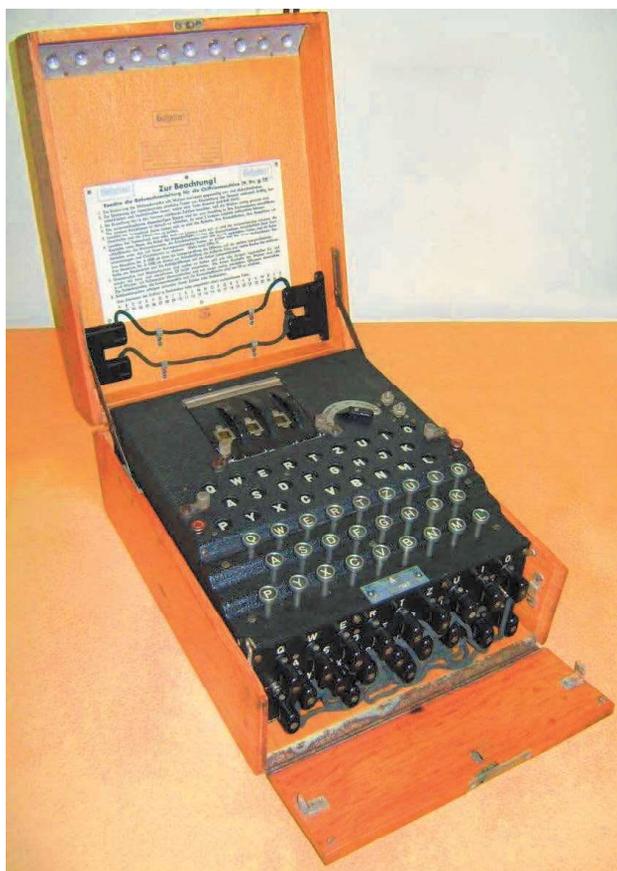


Figura 4. Máquina Enigma

No entraremos en el gigantesco esfuerzo de los aliados para conseguir atacar a la máquina Enigma. En ese esfuerzo conjunto destaca el trabajo realizado inicialmente por los criptoanalistas polacos (merece mención especial Marian Rejewski) y luego por el equipo inglés, que cogió el testigo y realizó un impresionante trabajo en Bletchley Park. El papel esencial desempeñado por Alan Turing y su diseño de las conocidas como ‘bombas’, precursoras de los actuales ordenadores, ha sido reconocido finalmente, cuando los documentos relativos al trabajo en Bletchley Park fueron desclasificados, siendo hoy en día

considerado el padre de los ordenadores. Pero debemos recordar que la captura de varios libros de claves de la máquina Enigma fue también un factor esencial para llegar a descifrar los mensajes. Sin duda el diseño de Scherbius consiguió un método de cifrado muy robusto y un medio mecánico muy rápido de cifrado y descifrado.

Podemos pensar en llevar el cifrado de Vigènere al caso extremo. Hemos visto que al aumentar el número de alfabetos utilizados para cifrar, aumenta la robustez del sistema de cifrado. ¿Qué ocurre si usamos una clave aleatoria para cifrar el mensaje y que tenga su misma longitud? ¿Y si además la clave se utiliza para cifrar una sola vez? Esta es la definición del cifrado Vernam (1917). Durante mucho tiempo se consideró que tiene seguridad total y fue Shannon, el padre de la teoría de la información, quien dió una demostración teórica de este hecho.

Shannon partía de dos hipótesis:

1. La clave secreta se utiliza una sola vez;
2. El criptoanalista solo tiene acceso al texto cifrado.

Con estas condiciones, un sistema criptográfico verifica las condiciones de secreto perfecto si el texto claro es estadísticamente independiente del texto cifrado. Shannon probó que para que pueda darse la condición de secreto perfecto hace falta que la clave tenga, al menos, la longitud del texto claro. Y el cifrado Vernam satisface la condición de cifrado perfecto.

Parece natural preguntarse: Si tenemos ya un esquema de cifrado que satisface la condición de secreto perfecto, ¿por qué no lo utilizamos siempre y no nos preocupamos más de este tema?

III.2. CIFRADO EN FLUJO

Aunque el cifrado Vernam tenga seguridad total, su uso implica muchos inconvenientes. Para enviar un mensaje se requiere generar una secuencia aleatoria de longitud igual a la del mensaje. Pensemos en la cantidad de mensajes cifrados que circulan actualmente por la red y el coste de generar y distribuir secuencias aleatorias de longitud arbitraria, dado que el receptor necesita disponer de exactamente la misma secuencia aleatoria usada por el emisor. Estas dificultades hacen que el uso del cifrado Vernam se reduzca a casos de máxima seguridad y cuando el mensaje, cuya información se desea proteger, sea corto. Se dice que el teléfono rojo Washington – Moscú en la época de la Guerra Fría empleaba este sistema.

En la práctica se utilizan generadores pseudoaleatorios y cifrado en flujo. Los generadores pseudoaleatorios utilizan algoritmos deterministas que, a partir de una clave corta (por ejemplo de 124 o 246 bits) que conocen solo emisor y receptor, ambos generan de modo independiente una secuencia de longitud arbitraria. Para enviar el mensaje cifrado el emisor suma esta secuencia generada con la secuencia del mensaje en claro escrito en binario. El receptor solo tiene que sumar la misma secuencia (generada por él) con la que ha recibido y puede recuperar el mensaje original.

La secuencia pseudoaleatoria generada por los comunicantes tiene que ser lo suficientemente buena, es decir, debe parecer

una secuencia aleatoria a los ojos de un intruso. Pero, ¿como sabemos que la secuencia es suficientemente buena?

Para empezar notemos que en estas secuencias pseudoaleatorias siempre hay un periodo T , es decir, después de T posiciones, la secuencia se repite íntegramente. Por ello es conveniente que el periodo de la secuencia que generemos sea al menos igual a la longitud del mensaje. En la práctica se generan secuencias con periodo mayor de 10^{18} .

Por otra parte las rachas de la secuencia tienen que estar bien distribuidas. Una racha de longitud k es una secuencia de k dígitos iguales en la secuencia. Por ejemplo, en el trozo de secuencia pseudoaleatoria siguiente aparecen en **rojo** las rachas de longitud 2 y en **negrita** las rachas de longitud 3.

... 10**100**10**11000**10100**1000**10100**1110**1010 ...

Se requiere que en una secuencia larga (de longitud igual al periodo T) aparezcan la misma cantidad de ceros que de unos, el mismo número de rachas de longitud 2 con ceros o con unos y, en general, el mismo número de rachas de longitud k con ceros que con unos. Además, si el número total de rachas es m , el número de rachas de longitud 1 debe ser, al menos, la mitad, $m/2$, el número de rachas de longitud 2 debe ser, al menos, $m/4$, el de rachas de longitud 3 debe ser, al menos, $m/8$ y así sucesivamente.

Además la comparación de coincidencias entre la secuencia y la que se obtiene al desplazar un número de posiciones menor que el periodo, no debe dar ninguna información sobre el periodo.

La secuencia tiene que ser imprevisible, es decir, aunque se conozca un trozo de la secuencia, no podemos predecir el término siguiente con probabilidad de acierto mayor que $1/2$, es decir, acertamos con la misma probabilidad sin conocer ningún trozo de la secuencia que si lo conocemos.

La generación de la secuencia por medios electrónicos debe ser fácil, para permitir cifrar y descifrar con mucha facilidad. Los esquemas de cifrado que se utilizan en la práctica son muy rápidos.

Aunque algunos de los métodos utilizados han mostrado que son débiles criptográficamente, por lo que ya no se utilizan y se siguen investigando actualmente nuevos métodos para generar secuencias pseudoaleatorias, podemos citar, a modo de ilustración, los siguientes:

1. *Generadores basados en congruencias lineales*

Se utilizan relaciones de congruencia del tipo

$$X_{i+1} = a X_i + b \pmod{m}$$

donde a, b y m son los parámetros que pueden usarse como clave secreta y X_0 es la semilla. Si estos parámetros se escogen de modo adecuado los números irán apareciendo, sin repetirse hasta que se haya cubierto el intervalo completo.

Por ejemplo, si tomamos $m = 16, a = 5, b = 3$ y $X_0 = 1$, obtenemos la secuencia:

{1,8,11,10,5,12,15,14,9,0,3,2,13,4,7,6,1,8, ... }.

En cambio, si tomamos $m = 16, a = 3, b = 5$ y $X_0 = 1$, obtenemos la secuencia:

{1,8,13,12,9,0,5,4,1,8,13, ... }.

Sin embargo, se demostró que estas secuencias no son seguras, porque conociendo un trozo suficientemente largo de ellas se pueden encontrar los parámetros de la clave secreta.

2. *Registros de desplazamiento realimentados*

Están constituidos por n etapas y una función de realimentación, que permite expresar cada nuevo elemento de la secuencia X_t en función de los n anteriores: $X_{t-n}, X_{t-n+1}, \dots, X_{t-1}$.

Los registros de desplazamiento pueden tener realimentación no lineal o lineal. En el primer caso, no hay un método sistemático para su manipulación y análisis.

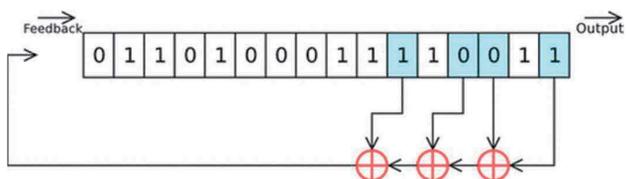


Figura 5. Registro de desplazamiento realimentado linealmente

En el caso de realimentación lineal la función de realimentación es lineal, es decir, tiene la forma

$$X_t = c_1 X_{t-1} + c_2 X_{t-2} + \dots + c_n X_{t-n}$$

con $c_n = 1$ y el resto de c_i iguales a 0 o 1.

A cada registro de desplazamiento realimentado linealmente se le puede asociar un polinomio $f(x)$ (polinomio de realimentación) de grado n con coeficientes en el cuerpo de dos elementos $\mathbb{Z}/2\mathbb{Z}$

$$f(x) = 1 + c_1 x + c_2 x^2 + c_3 x^3 + \dots + c_n x^n.$$

Las propiedades de la secuencia generada por este registro de desplazamiento dependen de las propiedades del polinomio de realimentación del registro. Así, si el polinomio $f(x)$ es primitivo, entonces la longitud de la secuencia no depende del estado inicial y el periodo es $T = 2^n - 1$. Si el polinomio $f(x)$ es irreducible (como polinomio en $\mathbb{Z}/2\mathbb{Z}[x]$), pero no primitivo, entonces solo podemos asegurar que T es divisor de $2^n - 1$.

Si $f(x)$ es reducible, entonces la longitud de la secuencia depende del estado inicial y el mayor periodo T es al menos n pero no puede alcanzar a $2^n - 1$.

El ataque de Berlekamp-Massey mostró la debilidad de los registros de desplazamiento lineales, por lo que actualmente solo se utilizan como parte del diseño de otros generadores de secuencias.

III.3. CIFRADO EN BLOQUE

Por contraposición al cifrado en flujo, el cifrado en bloque es otro cifrado de clave privada en el que el mensaje se divide en bloques y cada bloque se cifra por separado.

En los cifrados en bloque se aprecian (no necesariamente todos en cada esquema de cifrado) los siguientes 4 elementos: una transformación inicial, una función, criptográficamente débil, que se itera cierto número de veces, una transformación final y un algoritmo de expansión de clave.

La función inicial tiene como objetivo aleatorizar los datos. En algunos casos hay una segunda función diseñada para evitar tipos particulares de ataques.

Las vueltas intermedias se realizan con una función (no necesariamente lineal) de los datos y la clave. Se enlazan mediante sumas módulo 2.

La transformación final tiene como objetivo hacer que las operaciones de cifrado y de descifrado sean simétricas.

Finalmente, el algoritmo de expansión de clave permite que la clave inicial, que puede tener entre 32 y 256 bits, produzca un conjunto de subclaves que puede incluir en total miles de bits.

Vamos a describir el funcionamiento del DES, por ser uno de los más conocidos. El DES (Data Encryption Standard) es la variante, realizada bajo la supervisión de la NSA de EEUU del sistema LUCIFER presentado por IBM y que ganó el concurso convocado por el NBS (National Bureau of Standards) para escoger un algoritmo de cifrado para la protección de datos de un ordenador durante su transmisión y almacenamiento.

El DES es un algoritmo de cifrado en bloque, cuyos bloques tienen 64 bits y la clave tiene 56 bits (por tanto hay 2^{56} claves posibles, es decir, aproximadamente $7,2 \times 10^{16}$).

El DES divide el bloque en dos mitades, izquierda y derecha y trabaja alternativamente sobre cada una de ellas. En primer lugar se hace una permutación inicial fija, antes de dividir el bloque en las dos mitades. Luego se suma a la mitad izquierda una función de la parte derecha. Esta función depende también de la clave y requiere un proceso de expansión de clave. La parte derecha permanece invariante. A continuación, se intercambian la parte izquierda y la parte derecha y se repite el proceso 16 veces. Después de la vuelta 16 ya no se intercambian la mitad izquierda y la derecha. Se finaliza aplicando a los bits del bloque la permutación inversa de la inicial.

En el DES cada bit del bloque cifrado es una función de todos los bits de la clave y de todos los bits del bloque original. Cuando se altera un bit del bloque de entrada original, cambian aproximadamente el 50% de los bits del bloque cifrado. Si se cambia un bit de la clave, cambian aproximadamente la mitad de los bits del bloque cifrado. Existen 4 claves que no se deben usar, porque producen claves parciales idénticas para cada una de las 16 vueltas. Por otra parte, se deben descartar también otras 28 claves que hacen que solo aparezcan 2 o 4 claves parciales diferentes.

En general se considera que el DES es un buen sistema de cifrado, pero no de uso práctico. Se probó que el DES es atacable por *fuerza bruta*, es decir, realizando una prueba exhaustiva de todas las posibles claves del DES. Ello es posible porque la longitud de clave (realmente 56 por imposición de la NSA) es débil frente a la potencia actual de los ordenadores. En 1998 se construyó un ordenador, el *DES Cracker* que puede probar todas las claves posibles en 9 días. Por tanto, el tiempo medio que se

requiere para descubrir la clave es de cuatro días y medio. Notemos que este ordenador es capaz de probar $92,160 \times 10^6$ claves por segundo.

Por ello, durante algunos años se ha cifrado con el triple DES, que lo que hace es encadenar tres cifrados. Cifra primero con un DES de clave 1, luego descifra con un DES de clave 2 y luego vuelve a cifrar con el primer esquema DES de clave 1. Por tanto, para el triple DES la longitud de clave efectiva es 112 y el tiempo de cifrado se multiplica por 3.

Actualmente se utiliza el AES, de nuevo un esquema ganador de un concurso organizado por el NIST para sustituir al DES. A diferencia de éste, el AES puede utilizar claves de 128, 192 o 256 bits y opera sobre el bloque entero sin dividirlo en mitades y las transformaciones inicial y final no ocurren en el AES. El número de vueltas que realiza también depende de la longitud de la clave.

IV. PRESENTE

Por supuesto tanto los esquemas de cifrado en flujo como los de cifrado en bloque siguen teniendo vigencia y son muy eficientes. La rapidez de ejecución del cifrado en flujo hace que sea muy adecuado para la protección de grandes cantidades de datos. Aunque los hayamos expuesto, por continuidad histórica, en el capítulo anterior, siguen estando vigentes en el presente, pero compartiendo espacio con los que van a ser protagonistas indiscutibles de este capítulo.

Como hemos indicado anteriormente, un punto sensible en los cifrados de clave privada es el acuerdo e intercambio de clave y todos los inconvenientes colaterales: necesidad de recordar la clave, peligro de que sea interceptada si se conserva de modo físico, necesidad de cambiar la clave si cambia el emisor o el receptor, etc.

El aumento de comunicaciones a finales del siglo XX hacía necesarios nuevos sistemas de cifrado que permitieran, de modo seguro, que todos los usuarios de una entidad bancaria se pudieran comunicar con ella, o que los ciudadanos se pudieran comunicar con la administración. La idea revolucionaria, que cambió el uso de la criptografía, aparece propuesta en 1976 por Diffie y Hellman, en un trabajo de extraordinaria influencia posterior. La idea requiere el uso de las denominadas funciones de una vía para cifrar.

Supongamos que existe una función $f: M \rightarrow C$ que cumple que es fácil determinar la imagen de un elemento m de M , es decir hallar $f(m)$, pero si conocemos un elemento de C que es imagen de un elemento de M , es tan costoso calcular dicho elemento que es prácticamente inviable. Salvo que conozcamos una *trampa*, es decir, una información adicional que nos permita hacerlo (aunque no existe necesariamente una trampa para cada función de una vía).

Supongamos que el usuario A conoce una función de una vía f y una trampa que (idealmente) solo A conoce. Entonces A puede diseñar fácilmente un procedimiento de cifrado de clave pública que permita a cualquier otro usuario enviar mensajes a A de forma segura a través de un canal público.

Cada mensaje se identifica con un elemento de M , de forma conocida. Si B quiere enviar el mensaje m a A , calcula $f(m)$ y se lo envía a A . Recordemos que es computacionalmente sencillo calcular la imagen de m por f y la función f es conocida por todos los usuarios. Cuando A recibe $f(m)$, utilizando la *trampa* que solo A conoce, puede recuperar m . Cualquier otro usuario, distinto de A y B , que pueda interceptar el mensaje conoce $f(m)$, pero, como hemos dicho, es imposible recuperar m a partir de $f(m)$ sin conocer la *trampa*.

Pero, ¿existen funciones de una vía? La respuesta es que sí existen y se conocen varias en Matemáticas.

En su trabajo, Diffie y Hellman definen un protocolo de intercambio de clave mediante el que dos usuarios se pueden intercambiar una clave a través de un canal inseguro.

El protocolo tiene los siguientes pasos:

Paso 1. A y B seleccionan un grupo multiplicativo finito G y un elemento suyo g (ambos públicos).

Paso 2. A genera aleatoriamente un entero positivo a , calcula g^a y se lo envía a B .

Paso 3. B genera aleatoriamente un entero positivo b , calcula g^b y se lo envía a A .

Paso 4. A , que ha recibido g^b , calcula $(g^b)^a$ en G

Paso 5. B , que ha recibido g^a , calcula $(g^a)^b$ en G .

Al final del proceso A y B comparten un elemento secreto común, el elemento g^{ab} de G . Cualquier otro usuario que intercepte la comunicación a través del canal conoce los elementos g^a y g^b .

Pero como en principio no conoce ni a ni b no puede conocer el elemento g^{ab} . Si el grupo G es el grupo multiplicativo de los enteros no nulos módulo un primo p este problema (encontrar un algoritmo eficiente que permita calcular g^{ab} a partir del grupo G , g^a y g^b) se conoce como problema de Diffie-Hellman. Este problema está relacionado con el problema del logaritmo discreto: encontrar un algoritmo eficiente que permita encontrar el entero a conociendo G , g y g^a .

Hasta la fecha ambos problemas son intratables (con un ordenador clásico) y se conjetura que son computacionalmente equivalentes.

IV.1. ESQUEMA RSA

El diseño del primer esquema de cifrado que sigue las ideas indicadas por Diffie y Hellman en su trabajo se debe a Rivest, Shamir y Adleman en su trabajo publicado en 1978. Este esquema se conoce como RSA (las iniciales de sus autores) y se basa en resultados elementales y conocidos de teoría de números.

En los sistemas de clave pública todo usuario A tiene dos claves, una clave pública, conocida por todos los usuarios de la red, lo que permite que cualquier otro usuario pueda enviar mensajes cifrados a A y una clave privada, que A debe mantener en secreto, y que permite a A descifrar y recuperar los mensajes que le han sido enviados por el resto de usuarios.

Para construir la clave en el esquema RSA el usuario A sigue los siguientes pasos:

1. A elige dos primos p y q y calcula $n = pq$. En consecuencia, tanto A como los usuarios que quieran mandar un mensaje a A van a trabajar en el anillo \mathbb{Z}_n , de las clases de restos módulo n . Sus unidades (elementos que admiten inverso respecto a la multiplicación) forman un grupo \mathbb{Z}_n^* cuyo orden es $\phi(n) = (p-1)(q-1)$ (algo bien conocido por los matemáticos y que coincide con el número de enteros menores que n y relativamente primos con n). Notemos que A puede calcular fácilmente el orden del grupo de las unidades \mathbb{Z}_n^* puesto que conoce la factorización de n . Sin conocer dicha factorización, calcular el orden del grupo de las unidades \mathbb{Z}_n^* es un problema tan complicado como factorizar n , es decir, requiere un tiempo que puede ser inasumible. Para asegurarse de que la clave es segura, hay que elegir adecuadamente los primos p y q , que deben tener al menos 300 dígitos y cumplir una serie de propiedades.
2. El usuario A escoge un entero positivo e tal que $1 < e < \phi(n)$ y sea relativamente primo con $\phi(n)$.
3. Usando el algoritmo euclídeo de la división es fácil encontrar el inverso multiplicativo de e en \mathbb{Z}_n^* , es decir, encontrar el único elemento d , $1 < d < \phi(n)$ que cumple que $ed = 1 + t\phi(n)$.
4. La clave pública de A es el par (n, e) y la clave secreta es d .

Es importante resaltar que el esquema RSA se basa en el hecho de que la multiplicación (de primos) es un problema de una vía, pues la factorización de un número grande requiere mucho tiempo, incluso con un potente ordenador (clásico). En este caso, el problema equivalente es que dado un natural n y un elemento arbitrario e de \mathbb{Z}_n^* es computacionalmente muy costoso encontrar su inverso multiplicativo (o equivalentemente, es muy costoso calcular $\phi(n)$). Pero la trampa es conocer la factorización de n . Si conocemos la factorización de n conocemos también $\phi(n)$ y podemos encontrar el inverso de cualquier elemento de \mathbb{Z}_n^* con una sencilla aplicación del algoritmo euclídeo de la división.

Veamos cómo se realizan los procesos de cifrado y de descifrado.

Cifrado: Si otro usuario B quiere enviar un mensaje secreto a A , identifica, en primer lugar, el mensaje m a enviar con un número menor que n , siendo (n, e) la clave secreta de A . (Este procedimiento es conocido, de antemano, por todos los usuarios de la red). Calcula la potencia m^e y halla su resto módulo n . Este resto es el texto cifrado c ($c = m^e \pmod n$).

Descifrado: El usuario A recibe el texto cifrado c . Para descifrarlo solo tiene que calcular c^d , siendo d su clave privada.

Notemos que $c^d = (m^e)^d = m$, por ser e y d inversos en el grupo \mathbb{Z}_n^* .

IV.2. CRIPTOSISTEMA ELGAMAL

ElGamal propuso en 1985 un esquema de clave pública que se basa en el problema del logaritmo discreto en el grupo cíclico multiplicativo de un cuerpo finito \mathbb{Z}_p , siendo p un primo.

Para empezar, los mensajes se identifican con enteros positivos menores que p y se elige un generador g del grupo multiplicativo \mathbb{Z}_p^* .

Cada usuario, sea B , elige aleatoriamente un entero positivo b , que va a constituir su clave privada, mientras que la clave pública es g^b .

Si el usuario A quiere enviar un mensaje m al usuario B (cuya clave pública es g^b), el proceso de cifrado sigue los siguientes pasos:

1. A escoge aleatoriamente un número μ y calcula el elemento g^μ en \mathbb{Z}_p^* .
2. Considera la clave pública de B , g^b , y calcula los elementos de \mathbb{Z}_p^* siguientes: $(g^b)^\mu$ y $m(g^b)^\mu$.
3. A envía a B el par $(g^\mu, m g^{b\mu})$.

Para descifrar el mensaje B utiliza su clave privada b y calcula el elemento $(g^\mu)^b = g^{b\mu}$. Luego, simplemente necesita calcular $(m g^{b\mu})(g^{b\mu})^{-1}$.

Notemos que para descifrar el mensaje sin conocer la clave privada de B (es decir, b), se tendría que resolver el problema del logaritmo discreto en el grupo \mathbb{Z}_p^* y se sabe que, si p es suficientemente grande, este es un problema costoso computacionalmente (con un ordenador clásico).

En otros esquemas más recientes se ha sustituido el grupo cíclico \mathbb{Z}_p^* por el grupo de una curva elíptica, consiguiendo hacer el esquema de ElGamal más eficiente y con la misma seguridad que el inicial.

IV.3. CLAVE PRIVADA VERSUS CLAVE PÚBLICA

Sin ninguna duda, la criptografía de clave pública constituyó una revolución en la teoría de la comunicación que permitió el envío masivo de mensajes cifrados y permitió el comercio electrónico y todas las transacciones electrónicas sin las que no imaginamos nuestra vida hoy.

Aunque nos hayamos centrado en el cifrado y descifrado de mensajes, la criptografía de clave pública permite mucho más. Aparte de la firma digital y el voto electrónico (conocidos por todos y utilizado por muchos de nosotros) podemos citar entre otras las siguientes aplicaciones:

- **Autenticación de mensajes**, que permite asegurarnos de que nadie ha modificado alguna parte del mensaje enviado.
- **Identificación de usuario**, bien para acceder a una aplicación de Internet o para asegurar que la persona con la que nos comunicamos es quien dice ser.
- **Compartición de secretos**, que tiene por objetivo dividir un secreto entre varias personas, de modo que si k de ellas cooperan permiten recuperar el secreto, pero si hay menos de k el secreto no se puede recuperar.
- **Pruebas de conocimiento cero**, que permiten convencer a una persona de que tenemos cierta información sin revelar nada sobre ella.
- **Firma de contratos**, que permite firmar un contrato simultáneamente a través de la red.
- **Computación con datos cifrados**.

En la Criptografía de clave privada el objetivo es mantener la confidencialidad, es decir, mantener el mensaje protegido ante potenciales enemigos. En la criptografía de clave pública los objetivos son múltiples. Se trata de mantener no solo la confidencialidad, sino también la integridad del mismo, descubriendo si el mensaje ha sido manipulado y alguien ha introducido información que no estaba en él o bien es un mensaje fraudulento que no ha sido enviado por quien pretende ser el autor del mismo, sino por alguien que ha suplantado su identidad.

Pero la criptografía de clave pública no solo ha cambiado los objetivos de esta ciencia, sino que ha modificado el concepto de seguridad. En la criptografía tradicional (*de clave privada*) un cifrado se consideraba seguro si era *probablemente seguro*, es decir, parecía altamente improbable que alguien pudiera descifrarlo sin conocer su clave. María Estuardo estaba convencida de que el sistema de cifrado que usaba con sus seguidores era seguro, pero estaba equivocada y ese error le costó la cabeza. El ejército alemán creía que el cifrado con la máquina Enigma era irrompible, pero los aliados consiguieron romperlo e influir en el resultado de la Segunda Guerra Mundial. En los esquemas de clave pública, en ocasiones se requiere que la seguridad se pueda demostrar matemáticamente.

Por ello, hablando de la seguridad de esquemas de cifrado, se distinguen cuatro grandes tipos de seguridad:

1. Seguridad incondicional, es decir, el contrincante no puede romper el esquema ni aunque disponga de tiempo y recursos ilimitados. El cifrado Vernan es el único que se conoce de este tipo.
2. Seguridad computacional o práctica, que significa que un atacante con tiempo y recursos computacionales limitados no puede romper el esquema. A este tipo pertenecen los esquemas RSA o ElGamal.
3. Seguridad probable, es decir, el esquema parece seguro porque nadie ha conseguido romperlo a pesar de múltiples intentos. El DES estaría en este grupo.
4. Seguridad condicional, esquemas que parecen seguros si el que los ataca no cuenta con los medios necesarios.

Pero, como probablemente ya haya notado el lector, el tiempo que requiere realizar un cifrado de clave pública es mucho mayor que el que se requiere para cifrar con clave privada. Lo mismo puede decirse de la complicación computacional que implica cifrar con clave pública. Todos los cifrados de clave pública requieren el uso de ordenadores. Aunque hayamos visto que para agilizar y facilitar los procesos de cifrado *tradicionales* se diseñaron diversos artilugios como el disco de Alberti o la sofisticada máquina Enigma, el cifrado de clave pública no hubiera sido posible sin los ordenadores. De un modo u otro, todos los esquemas de cifrado con clave pública utilizan el hecho de que los ordenadores pueden realizar las operaciones que se requieren para cifrar en un tiempo asumible. Pero el tiempo que se requiere para descifrar un mensaje por *fuerza bruta* (es decir, sin conocer la clave privada) crece exponencialmente, llegando a ser, por ello, inasumible, imposible en la práctica.

Incluso, para disminuir el tiempo requerido para cifrar, se utilizan en la práctica métodos híbridos de clave pública y privada. Así por ejemplo se puede utilizar un método de clave privada, como el AES, para cifrar un mensaje de gran longitud y enviar la clave privada correspondiente cifrada con un esquema de clave pública, como el RSA. Para ello, el receptor recibe primero la clave del esquema de clave simétrica cifrado con su clave pública del esquema de clave asimétrica y procede a descifrar con la clave privada (de la que es el único conocedor) del esquema de clave asimétrica. Una vez recuperada la clave del esquema de clave simétrica puede proceder a descifrar todo el mensaje cifrado con ella. En todo momento, estamos utilizando ordenador como sinónimo de ordenador clásico

Parece natural preguntarse, ¿supondrá la existencia del ordenador cuántico el fin de la criptografía?

V. FUTURO

Creo que actualmente nadie duda de la necesidad de la criptografía, en general, y de la criptografía de clave pública en particular. La utilizamos para proteger las comunicaciones por Internet. En muchos documentos de identificación se incorpora una firma electrónica que necesita de criptografía de clave privada (por ejemplo, la firma digital del DNI español usa RSA).

Como hemos visto, la seguridad de los esquemas de clave privada se basa en la dificultad de ciertos problemas matemáticos, como la factorización de un número suficientemente grande o la resolución del problema del logaritmo discreto en ciertos grupos. Es decir, nos fiamos de que, en el momento actual, resolver ese problema con un ordenador, aunque sea muy potente, requiere tanto tiempo que lo podemos considerar irrealizable

Pero, ¿qué ocurriría si el ordenador cuántico se hace una realidad en nuestras vidas? ¿Podría ejecutar los procesos necesarios para romper los esquemas actuales de criptografía de clave privada, y pública, en un tiempo razonable? Es indudable que tenemos que estar preparados para el caso de que se produzca, de forma más o menos inminente (dependiendo de a quién se pregunte) esa eventualidad.

Además tendríamos que cambiar el modo de comunicarnos con un ordenador cuántico. El primer algoritmo de factorización para un ordenador cuántico representó un hito.

Y desde entonces la computación cuántica se ha convertido en un campo de trabajo frenético, en el que hay muchos científicos, mayoritariamente informáticos, trabajando.

Peter Shor fue quien en 1984 encontró un algoritmo de factorización cuántico que requiere, para su ejecución, un tiempo que crece polinomialmente con el tamaño del número que se desea factorizar, a diferencia de los algoritmos ‘clásicos’ que lo hacen exponencialmente. La primera consecuencia de este algoritmo es que la seguridad del RSA estaría seriamente comprometida por la existencia del ordenador cuántico. Al mismo tiempo publicó un algoritmo para la resolución del problema del logaritmo discreto, también creciendo polinomialmente con el tamaño del grupo. Por tanto, los criptosistemas basados en ElGamal se verían afectados del

mismo modo que el RSA por la existencia de un ordenador cuántico.

Es claro que se necesitan esquemas de cifrado que sigan siendo seguros frente a los ordenadores cuánticos. Estos esquemas se llaman esquemas postcuánticos. No parece viable que se pueda encontrar un problema algorítmico para el que se pueda probar su seguridad frente a ataques cuánticos. Por tanto, los esfuerzos se centran en encontrar problemas algorítmicos que sean probablemente seguros frente al ordenador cuántico, es decir, creemos que son seguros porque han resistido todos los ataques sufridos hasta el momento (como en el caso clásico).

Basados en ciertos argumentos de complejidad teórica, los expertos creen que los problemas NP-duros son resistentes frente a ataques con un ordenador cuántico. Recordemos brevemente lo que significan algunos nombres en teoría de la complejidad.

En computación un algoritmo se dice polinomial si su tiempo de ejecución, en unidades de tiempo, está acotado por una función del tamaño de la entrada n .



Figura 6. Ordenador cuántico

La clase de problemas de decisión que se pueden resolver en tiempo polinomial usando una máquina de Turing determinista se llama clase P. La clase de problemas de decisión que se pueden resolver en tiempo polinomial usando una máquina de Turing no determinista se denota NP.

La cuestión de si las clases P y NP coinciden o no es uno de los grandes problemas abiertos, cuya solución obtendría un millón de dólares de la Fundación Clay.

Un NP-problema C se dice completo si cualquier otro NP-problema se puede reducir a C en tiempo polinomial.

Por tanto, la clase de problemas NP-completos contiene los problemas más difíciles de la clase NP. Por ejemplo, el problema de la suma de conjuntos en \mathbb{Z} es NP completo. Se puede enunciar del siguiente modo: Dado un subconjunto \mathbb{S} de los números enteros, ¿existe un subconjunto no vacío de \mathbb{S} cuyos elementos sumen cero?

Un problema H es NP-duro si cualquier NP-problema se puede reducir a H en tiempo polinomial. Por tanto la clase de problemas NP-completos es la intersección de las clases de NP-problemas y de problemas NP-duros. Es decir, un problema NP duro es, al menos, tan difícil como cualquier NP-problema. Se sabe que hay problemas NP-duros que no son NP.

Vamos a revisar ahora algunos de los más prometedores problemas sobre los que se basarían esquemas de cifrado postcuánticos, es decir, esquemas de cifrado que podrían seguir siendo seguros con la existencia de un ordenador cuántico.

V.1. CRIPTOGRAFÍA BASADA EN RETÍCULOS

Empecemos considerando el espacio vectorial real de dimension n , \mathbb{R}^n , y sea k un entero positivo menor o igual que n y b_1, b_2, \dots, b_k vectores (es decir, n -tuplas de números reales) linealmente independientes de nuestro espacio vectorial. Construimos $\mathbf{B} = (b_1, b_2, \dots, b_k)$ la matriz de n filas y k columnas cuyas columnas son precisamente los vectores b_1, b_2, \dots, b_k anteriores. El retículo $L = L(\mathbf{B})$ es el conjunto de todas las combinaciones lineales enteras de los elementos b_1, b_2, \dots, b_k , es decir,

$$L(\mathbf{B}) = \left\{ \sum_{i=1}^k x_i b_i \mid x_i \in \mathbb{Z} \right\}.$$

La matriz \mathbf{B} se llama base de $L(\mathbf{B})$. Si $k > 1$, el retículo $L(\mathbf{B})$ tiene infinitas bases. Cualquier matriz $\mathbf{B}\mathbf{T}$, donde \mathbf{T} es una matriz de tamaño k con elementos enteros y determinante 1 o -1 (en lenguaje matemático, \mathbf{T} es un elemento del grupo general lineal $GL_k(\mathbb{Z})$) es una base del retículo $L(\mathbf{B})$ y todas sus bases tienen esta forma.

Pensemos que si $k = 2$, los elementos de un retículo dibujan una red en el plano afín. Si $k = 3$, tendríamos una red espacial. El entero k es la dimension del retículo $L(\mathbf{B})$.

El problema de retículos NP-duro que se usa en criptografía es el llamado problema del vector más corto, SVP de sus iniciales en inglés (*shortest vector problem*). Este problema plantea encontrar, dentro de un retículo $L(\mathbf{B})$ dado, un vector no nulo cuya norma (usualmente euclídea) sea minimal.

Otro problema relacionado es el del vector más cercano, abreviadamente CVP (*closest vector problem*). En este caso, fijado un vector \mathbf{w} de \mathbb{R}^n , el problema que se plantea es encontrar un vector \mathbf{v} en L de forma que la distancia de \mathbf{v} a \mathbf{w} sea minimal. Este problema es también NP-duro. Pero los problemas que se usan en criptografía no son exactamente estos. Supongamos que la longitud de \mathbf{v} , uno de los vectores más cortos del retículo L , es λ y que α es una función definida sobre los enteros positivos y que toma valores en los números reales mayores o iguales a 1. Entonces el problema α SVP busca un vector en el retículo cuya longitud sea a los sumo $\alpha(k)\lambda$. Análogamente, el problema α CVP busca un vector \mathbf{u}

que cumpla: $d(\mathbf{u}, \mathbf{w}) \leq \min d(\mathbf{t}, \mathbf{w})$, cuando \mathbf{t} recorre el retículo $L = L(\mathbf{B})$ y \mathbf{w} es el vector fijado inicialmente.

El problema de reducción de base de un retículo es otro problema importante. En este caso el objetivo es encontrar una base \mathbf{B}' de $L(\mathbf{B})$ formada por *vectores cortos* (se suponen fijados n, k y \mathbf{B}). Hay distintos tipos de reducciones, en unos casos hay algoritmos de tiempo polinomial para la reducción, como en la reducción de Lenstra, Lenstra y Lovács (LLL-reducción) y en otros se trata de un problema NP-duro, como en la reducción de Korkine y Zolotaref.

Los algoritmos más eficientes para resolver los problemas α SVP y α CVP realizan un proceso de reducción de base. De ahí la importancia de los algoritmos de reducción de base.

La idea subyacente a los esquemas basados en retículos es simple. Se selecciona un retículo $L(\mathbf{B})$ y se identifican los mensajes en claro con elementos de \mathbf{B} . Para cifrar el mensaje \mathbf{v} se toma un vector muy corto \mathbf{e} de \mathbb{R}^n y se cifra \mathbf{v} como $\mathbf{v} + \mathbf{e} = \mathbf{c}$.

Para descifrar \mathbf{c} habría que resolver el problema CVP con \mathbf{c} . Finalmente, el vector del retículo más cercano a \mathbf{c} es el texto en claro \mathbf{v} .

Desafortunadamente, para conseguir esquemas de cifrado seguros hay que modificar, de forma no trivial, los problemas de retículos en los que se basa. Además, suele introducirse estructura extra en el retículo, con el objetivo de reducir la longitud de clave y mejorar la eficiencia. Es el caso de KYBER, reciente ganador de la competición postcuántica del NIST y que hace uso del *aprendizaje con errores basado en módulos*.

De todos modos, los esquemas basados en retículos son prometedores, pues se pueden conseguir implementaciones sencillas y que el tiempo de cálculo y el espacio de almacenamiento sean pequeños. Por otra parte tienen una importante propiedad, que es que se les puede aplicar la reducción del caso peor al caso medio. ¿Qué significa esto? Recordemos el esquema RSA. Si queremos construir una instancia de dicho esquema (una realización particular), tenemos que elegir la clave pública, es decir, el par (n, e) , con cuidado. Se sabe cómo hacer esta elección para que la instancia concreta que manejamos tenga la seguridad que se espera. Por ejemplo n debe ser producto de dos números primos aleatorios, con aproximadamente el mismo número de dígitos. Pero para muchos esquemas no se sabe cómo se debe hacer la elección de la clave privada para que la correspondiente instancia sea segura. Pero si un esquema tiene la propiedad de que se le puede aplicar la reducción de caso peor al caso medio, no tenemos que preocuparnos por como elegimos la clave privada de una instancia concreta. Si el problema algorítmico en el que se basa es un problema NP-duro, cualquier instancia va a ser segura.

Finalmente otra importante propiedad que tienen los esquemas de cifrado basados en retículos es que muchos de los que se han diseñado cumplen la propiedad de ser cifrados homomórficos, lo que significa que se puede operar con textos cifrados: la suma del cifrado de dos textos es el cifrado de la suma de ellos y análogamente para el producto.

V.2. CRIPTOGRAFÍA BASADA EN FUNCIONES HASH

Una función *hash* (o función resumen) es una función que asigna a cadenas de bits de longitud arbitraria cadenas de bits de longitud fija n . Por supuesto tienen que cumplir ciertas condiciones de seguridad y de eficiencia. Las condiciones de eficiencia son muy importantes. Se precisa que haya implementaciones de software que permitan calcular el hash de largas cadenas de bits de modo eficiente. También es importante que la función hash sea compatible con implementaciones de hardware que permitan cálculos rápidos. En lo relativo a la seguridad, la propiedad esencial demandada es la resistencia a colisiones, que significa que es prácticamente imposible encontrar dos secuencias que tengan la misma función hash. Otra condición de seguridad es la resistencia a una segunda preimagen, que indica que, fijada una secuencia concreta y su función hash, no se puede encontrar (o es muy costoso hacerlo) otra secuencia que tenga la misma imagen por la función hash, lo que está relacionado con la exigencia de que la función hash sea una función de una vía. Los requerimientos de seguridad y eficiencia son, en cierta medida, incompatibles. Por ello no se conocen familias de funciones hash que sean eficientes y demostrablemente seguras.

Pero sí hay familias de funciones hash que son eficientes y que parecen seguras, ya que han resistido los ataques de criptoanálisis que se les han hecho, como HASH-3 o RIPEMD. De nuevo podemos plantearnos la pregunta: ¿Pueden sobrevivir las funciones hash ante ataques con ordenadores cuánticos?

El conocido como *ataque del cumpleaños* funciona con cualquier función hash y permite encontrar colisiones en un tiempo del orden de $2^{n/2}$ segundos. Por tanto, con los ordenadores actuales, se estima que para que una función hash pueda presentar resistencia a colisiones n tiene que ser, al menos, 256. El ataque cuántico existente obtiene colisiones en $2^{n/3}$ segundos. Luego se requiere que la longitud sea, al menos, 384 para que una función hash de esa longitud sea resistente a colisiones frente a ataques cuánticos.

Si lo que pretendemos es resistencia a la segunda preimagen, el ataque del cumpleaños no funciona. Por búsqueda exhaustiva se requiere un tiempo de 2^n segundos con un ordenador clásico. Un algoritmo de Grover permite un ataque cuántico que obtiene una segunda preimagen en un tiempo de $2^{n/2}$ segundos. Luego una función hash requiere tener longitud, al menos, 128 para ser resistente a la segunda preimagen ante ataques con un ordenador clásico y 256 si se ataca con un ordenador cuántico.

Las funciones hash son esenciales para los esquemas de firma digital. Cuando se tiene que firmar un documento muy grande, para hacer la firma digital más eficiente se utiliza una función hash y se firma digitalmente el resumen del documento por la función hash elegida.

Merkle diseñó en 1970 un esquema de firma digital cuya seguridad se basa en la de la función hash que usa. Utiliza un esquema de firma digital de un solo uso. Este esquema de verificación de firma revela parcialmente información sobre la clave de la firma, por ello solo puede usarse una vez. El esquema de Merkle construye un árbol binario completo,

cuya raíz es la clave pública y las hojas son las imágenes por la función hash de las claves de verificación de las firmas de un solo uso. Aunque la eficiencia y la seguridad del sistema de firma diseñado por Merkle ha ido mejorando en sucesivas versiones, su eficiencia es sensiblemente menor que la de las firmas digitales tipo RSA o ElGamal, que, aunque utilizan también funciones hash, basan su seguridad en la dificultad de ciertos problemas de teoría de números, como hemos mencionado anteriormente.

Una ventaja de este tipo de esquemas es que si una función hash resulta ser vulnerable ante ataques con un ordenador cuántico, se sabe cómo construir, a partir de ella, otra que sea resistente. Un inconveniente es el gran espacio de almacenamiento que requiere, dado que, al usar claves de verificación de firmas de un solo uso, el ordenador tiene que conservar la información de qué claves se han utilizado ya.

Hasta el momento no se conocen esquemas de cifrado basados en funciones hash.

V.3. ESQUEMAS BASADOS EN CÓDIGOS CORRECTORES

A diferencia de los códigos que se utilizan para cifrar, cuyo objetivo es proteger la confidencialidad de un mensaje, manteniéndolo oculto, salvo para el legítimo destinatario, los códigos correctores de errores pretenden asegurar la integridad de un mensaje que se transmite por un canal afectado de ruido y que puede sufrir errores en el proceso de transmisión. En este caso, lo que preocupa es que el receptor pueda recuperar el mensaje tal como se envió, en su totalidad. ¿Por qué es tan importante que el mensaje se recupere de forma íntegra? Si no nos preocupa que otros usuarios puedan también acceder al contenido del mensaje, siempre se podría volver a enviar si detectamos que se han cometido errores. En efecto, el primer paso es ser capaces de detectar que se han producido errores y el segundo es corregirlos. Pero no siempre es posible volver a enviar la información si se detecta que se han producido errores. Pensemos en un satélite artificial que envía imágenes de la luna a la tierra. Si se han producido errores durante el envío, no podemos volver a pedir que lo repita, porque el satélite ya no estará en la misma posición y las imágenes que había enviado no las puede enviar en un momento posterior.

Usualmente, para construir un código corrector de errores, se considera \mathbb{F}^n , el espacio vectorial de dimensión n sobre un cuerpo finito \mathbb{F} y el código \mathcal{C} es un subespacio vectorial suyo. Por ejemplo, pensemos en el código control de paridad. En este caso, los mensajes serían secuencias de $n - 1$ elementos de \mathbb{F} y se codifican como secuencias de longitud n con la propiedad de que la suma de las componentes de la n -tupla es 0. En este caso, una n -tupla cualquiera de \mathbb{F}^n , sea $(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n)$, pertenece al código \mathcal{C} si y solo si la suma de sus componentes es 0. Si se produce un único error, el vector que obtenemos no está en \mathcal{C} , por tanto detectamos que se ha producido un error, pero no podemos corregirlo sin saber la posición del error. Si se producen dos errores, podemos recuperar un elemento de \mathcal{C} y, en ese caso, no detectamos que se han producido errores. Por tanto, el código control de paridad no permite corregir errores y solo permite detectar un error.

En el caso general, cada mensaje a enviar se identifica con uno de los vectores del subespacio \mathbb{C} . Supongamos que \mathbb{C} tiene dimensión k . Los parámetros n y k se llaman, respectivamente, *longitud* y *dimensión* del código. Si al recibir un mensaje comprobamos que el elemento que hemos recibido no está en el subespacio \mathbb{C} , podemos asegurar que se han producido errores durante la transmisión. Por supuesto, siempre puede ocurrir que se produzcan errores, pero el número de ellos sea mayor que la capacidad correctora del código \mathbb{C} .

Todo código lineal tiene una matriz generadora \mathcal{G} . Se trata de una matriz de k filas y n columnas con la propiedad de que los elementos del código \mathbb{C} se obtienen al multiplicar todas las k tuplas de \mathbb{F} por la matriz \mathcal{G} , es decir,

$$\mathbb{C} = \{(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)\mathcal{G} \mid (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k) \in \mathbb{F}^k\}.$$

Se define el *peso de Hamming* de un vector \mathbf{u} de \mathbb{F}^n como el número de componentes distintas de cero del vector. La distancia de Hamming de dos elementos \mathbf{u}, \mathbf{v} de \mathbb{F}^n es el peso de Hamming de $\mathbf{u} - \mathbf{v}$ o, equivalentemente, el número de posiciones en las que \mathbf{u} y \mathbf{v} tienen un elemento diferente de \mathbb{F} . El menor peso posible d de un elemento no nulo $\mathbf{u} \in \mathbb{C}$ se llama distancia mínima del código. La distancia entre dos elementos cualesquiera de \mathbb{C} es mayor o igual que d .

El número máximo de errores que puede corregir un código de distancia mínima d es la parte entera de $(d - 1)/2$ y puede detectar hasta $d - 1$ errores.

Por tanto la terna de parámetros (n, k, d) determina las propiedades correctoras del código. Interesa que tanto k como d sean lo mas cercanos posible a n , para corregir muchos errores y de forma económica. Pero estos intereses son contrapuestos, ya que se verifica la denominada cota de Singleton:

$$k + d \leq n + 1.$$

Como hemos indicado el objetivo de los códigos correctores es detectar y corregir los errores producidos durante el envío de la información, siempre que el número de errores no supere lo que puede corregir por su capacidad. Si se han producido m errores, con $m < (d - 1)/2$, y recibimos una palabra $\mathbf{u} \in \mathbb{F}^n$, para recuperar el mensaje debemos encontrar la única palabra de \mathbb{C} que está a una distancia de Hamming de \mathbf{u} exactamente igual a m .

Por ello es importante disponer de buenos algoritmos de descodificación a la hora de utilizar un código corrector concreto. El problema de descodificación de un código lineal aleatorio es NP-completo. Este hecho tiene dos consecuencias inmediatas. En primer lugar, que no todos los códigos lineales se pueden utilizar de modo efectivo como códigos correctores y, por ello, hay que diseñarlos de modo adecuado, usualmente aprovechando ciertas propiedades algebraicas y/o geométricas. Y en segundo lugar, el problema de descodificación de un código lineal se podría utilizar para sustentar la seguridad de un esquema de cifrado resistente a los ataques de un ordenador cuántico.

La primera propuesta de un esquema de cifrado postcuántico basado en códigos correctores se debe a McEliece en 1976

y sigue sin haberse roto a día de hoy. Se considera seguro frente a ataques con un ordenador cuántico y ha sido finalista y candidato a la cuarta ronda de la competición postcuántica del NIST. Vamos a exponer las líneas generales de estos esquemas.

Para poder generar la clave de estos sistemas partimos de un (n, k) -código lineal \mathbb{C} sobre un cuerpo finito \mathbb{F} capaz de corregir t errores. Necesitamos conocer una matriz generadora suya, \mathcal{G} , que permita una descodificación rápida y eficiente. Se seleccionan aleatoriamente, con una distribución uniforme, dos matrices \mathcal{S} y \mathcal{P} cuyos elementos están en el cuerpo \mathbb{F} . La matriz \mathcal{S} es una matriz cuadrada, regular con k filas y la matriz \mathcal{P} es una matriz cuadrada de n filas que es una matriz permutación, es decir, en cada fila y cada columna suya aparece una vez el elemento 1 y todos los demás elementos son 0.

Estas matrices nos sirven para camuflar \mathcal{G} considerando la matriz $\mathcal{G}' = \mathcal{S}\mathcal{G}\mathcal{P}$ y el código lineal \mathbb{C}' que tiene \mathcal{G}' como matriz generadora. Este código \mathbb{C}' comparte algunas propiedades del código \mathbb{C} , pero parece un código lineal arbitrario. Finalmente, se toma como clave publica el par (\mathcal{G}', t) , mientras que la clave privada la forman las matrices \mathcal{G}, \mathcal{S} y \mathcal{P} .

Los mensajes se identifican con vectores de \mathbb{F}^k y se cifran como vectores de \mathbb{F}^n .

Para cifrar un mensaje $\mathbf{m} \in \mathbb{F}^k$, se elige un vector aleatorio $\mathbf{e} \in \mathbb{F}^n$ de peso menor o igual a t , y el texto cifrado se calcula como:

$$\mathbf{c} = \mathbf{m}\mathcal{G}' + \mathbf{e}.$$

Para descifrar el mensaje cifrado, el receptor legítimo del mismo usa la clave privada que conoce. Puesto que conoce \mathcal{P} , puede calcular \mathcal{P}^{-1} (de forma muy simple para las matrices permutación). Así computa:

$$\mathbf{x} = \mathbf{c}\mathcal{P}^{-1} = (\mathbf{m}\mathcal{G}' + \mathbf{e})\mathcal{P}^{-1} = \mathbf{m}\mathcal{S}\mathcal{G} + \mathbf{e}\mathcal{P}^{-1}.$$

Puesto que \mathcal{P} es una matriz permutación, los pesos de $\mathbf{e}\mathcal{P}^{-1}$ y \mathbf{e} coinciden, luego son ambos t .

Por tanto, la expresión anterior reduce el problema de descifrado de un texto a un problema de descodificación con un código lineal. Notemos que, en este contexto, tenemos un código lineal con matriz generadora $\mathcal{G}'' = \mathcal{S}\mathcal{G}$ que es capaz de corregir t errores. Se ha enviado un mensaje \mathbf{m} , se han producido a lo sumo t errores y recibimos \mathbf{x} . El objetivo es descodificar para recuperar \mathbf{m} . Para un atacante, el problema que se le plantea es (al menos se presume que es) imposible, porque el código cuya matriz generadora es \mathcal{G}'' es un código lineal, aparentemente arbitrario, y no se puede resolver en un tiempo razonable. Con la información adicional de la clave privada, el receptor puede transformarlo en un problema de descifrado en el código lineal bueno \mathbb{C} . Le han enviado un mensaje $\mathbf{m}' = \mathbf{m}\mathcal{S}$, se han producido a lo sumo t errores en el proceso de envío y, por tanto, tiene que recuperar \mathbf{m}' . Pero trabajando con \mathbb{C} se tiene un algoritmo eficiente de descodificación, por tanto se puede recuperar \mathbf{m}' y ya obtener \mathbf{m} solo requiere calcular $\mathbf{m}'\mathcal{S}^{-1}$.

La propuesta de McEliece propone trabajar con códigos Goppa binarios, que se construyen a partir de un polinomio, que condiciona algunas propiedades del código. Para estos códigos

existe una matriz generatriz G que permite una descodificación muy eficiente (y se sabe cómo construir la matriz G a partir del polinomio ligado al código). El esquema de McEliece es rápido, pero presenta el problema de que la longitud de las claves es muy grande. Varias propuestas posteriores de esquemas con la misma estructura, pero usando otro tipo de códigos correctores para los que también se conocen algoritmos eficientes de descodificación, no resistieron los ataques. Por ello se sigue trabajando en esta línea, buscando alternativas viables a la propuesta de McEliece.

Existen esquemas de firma digital basados en el mismo principio, pero presentan el mismo problema de excesiva longitud de la clave y no son muy eficientes. Por tanto queda trabajo por hacer en esta línea de investigación.

V.4. OTROS ESQUEMAS POSTCUÁNTICOS

Hay una notable investigación enmarcada en la denominada criptografía postcuántica. Aparte de los que ya hemos mencionado, hay esquemas basados en la resolución de ecuaciones cuadráticas en varias variables sobre cuerpos finitos, otros basados en volcanes de isogenias y se siguen buscando problemas que sirvan para construir esquemas eficientes y resistentes a ataques con un ordenador cuántico. No entraremos en los esquemas basados en volcanes de isogenias, que requieren nociones más elaboradas de geometría algebraica. Pero daremos unas pinceladas sobre los basados en ecuaciones cuadráticas en varias variables.

El problema en el que se basa su seguridad, el problema MQ, es un problema de geometría algebraica. Denotemos por \mathbb{F} un cuerpo finito, n y m son dos números naturales, x_1, \dots, x_n son indeterminadas y P_1, \dots, P_m son polinomios de grado 2 en dichas indeterminadas cuyos coeficientes están en el cuerpo finito \mathbb{F} . ¿Podemos encontrar en \mathbb{F} elementos $\alpha_1, \dots, \alpha_n$ que satisfagan todas las ecuaciones polinomiales? Es decir, nos preguntamos si podemos encontrar soluciones en \mathbb{F} al sistema de ecuaciones cuadráticas:

$$P_j(x_1, \dots, x_n) = 0, \quad j = 1, \dots, m.$$

Se sabe que este problema es NP-completo si n y m son aproximadamente iguales y mayores que 1.

Para construir un esquema basado en el problema MQ que acabamos de definir, y con la notación usada para ello, empezamos construyendo una aplicación

$$Q: \mathbb{F}^n \rightarrow \mathbb{F}^m$$

$$Q(\alpha_1, \dots, \alpha_n) = (P_1(\alpha_1, \dots, \alpha_n), \dots, P_m(\alpha_1, \dots, \alpha_n)),$$

La aplicación Q debe cumplir la propiedad de que dado un elemento arbitrario en la imagen de Q , debe ser fácil encontrar una preimagen suya. Esta aplicación, llamada *aplicación central*, formará parte junto con otras dos aplicaciones lineales afines T y S , con $T: \mathbb{F}^n \rightarrow \mathbb{F}^n$ y $S: \mathbb{F}^m \rightarrow \mathbb{F}^m$, que sirven para enmascarar Q haciendo que la composición $SQT: \mathbb{F}^n \rightarrow \mathbb{F}^m$ parezca una aplicación cuadrática arbitraria y, se supone, difícil de invertir. Esta composición, $P = SQT$, es la clave pública.

Para firmar un mensaje \mathbf{d} se sigue el siguiente proceso. Primero, usando una función hash $H: \{0,1\}^* \rightarrow \mathbb{F}^m$ se calcula su imagen por la función hash, $\mathbf{h} = H(\mathbf{d})$, y luego, consecutivamente, las antiimágenes: $\mathbf{x} = T^{-1}(\mathbf{h})$, $\mathbf{y} = Q^{-1}(\mathbf{x})$, $\mathbf{z} = S^{-1}(\mathbf{y})$. La firma del documento \mathbf{d} es \mathbf{z} y el receptor, para verificar la firma, solo tiene que comprobar que $H(\mathbf{d}) = P(\mathbf{z})$.

Existe una amplia variedad de esquemas de este tipo, que cumplen, en general, que tanto los procesos de firma como los de verificación de firma son muy rápidos. Uno de los principales problemas que presenta es el tamaño de la clave, que no se ha podido resolver a pesar de los múltiples intentos realizados.

También existen esquemas de cifrado basados en las mismas ideas, pero para ello hace falta que la aplicación central Q sea inyectiva. Por tanto, necesariamente $n \leq m$ en este caso.

Para cifrar un texto llano $\mathbf{x} \in \mathbb{F}^n$, simplemente se necesita hacer $\mathbf{c} = P(\mathbf{x})$ (con $P = SQT$). El propietario de la clave, que conoce la aplicación central Q que se sabe invertir, así como las aplicaciones afines S y T , recupera el texto cifrado calculando $T^{-1}Q^{-1}S^{-1}(\mathbf{c})$.

Existen esquemas de cifrado prometedores, como el denominado esquema ABC, que permiten cifrados y descifrados muy rápidos. Aparte del problema de la gran longitud de la clave, se pueden producir fallos en el descifrado en cantidad no despreciable. El mayor problema de estos esquemas es su seguridad. Muchos de ellos se han roto y no está clara la seguridad de los que no lo han hecho. Por tanto, hay aún un amplio campo de trabajo para mejorar los esquemas de este tipo.

El problema general de códigos, los problemas de retículos y el problema de encontrar soluciones a un sistema de ecuaciones cuadráticas en varias variables sobre cuerpos finitos son de naturaleza similar y todos ellos son NP-duros. Pero los problemas en los que se basan los esquemas de cifrado presentados son variaciones de los anteriores que se presuponen NP-duros, pero no siempre se sabe (se conoce, por ejemplo, para algunas reducciones en retículos). Las funciones hash presentan otras características y tienen la ventaja de que involucran un único parámetro. Partir de la existencia de una función hash segura parece una hipótesis natural, dado que cualquier esquema de firma digital las necesita y se sabe como construir un función hash resistente a partir de otra que ha sido atacada, aunque sea a costa de disminuir la eficiencia. Por tanto los problemas que plantean los esquemas basados en funciones hash son de tipo diferente de los planteados por los otros tres tipos de esquemas, que además precisan, en algunos casos, resolver el problema de cómo elegir las instancias concretas. Como hemos dicho, la propuesta inicial de McEliece utilizando códigos Goppa binarios ha sobrevivido (hasta ahora) a los múltiples criptoanálisis a los que se ha visto sometida, pero no así algunas propuestas posteriores.

Recopilando y comparando los esquemas postcuánticos que se han comentado en esta sección podemos decir que los esquemas de firma digital basados en funciones hash están bastante avanzados y algunos son bastante eficientes, pero no ocurre lo mismo con esquemas de cifrado. Los esquemas de

firma digital basados en las soluciones de los sistemas de ecuaciones cuadráticas en varias variables parecen una buena alternativa a los anteriores, son rápidos y ofrecen una firma corta, pero presentan el problema de la longitud de clave. Esquemas de cifrado basados en códigos correctores parecen una de las mejores opciones. Pero es necesario mejorar el problema de la cantidad de espacio de almacenamiento que presentan los actuales. Los esquemas basados en retículos también parecen una buena alternativa, sobre todo en algunos casos especiales, por ejemplo, cuando se precise criptografía homomórfica. Además tienen la propiedad, ya indicada, de permitir la reducción del caso peor al caso medio.

En resumen, hay alternativas resistentes a ataques cuánticos, pero hay que seguir trabajando para mejorar su diseño y perfeccionar aspectos relativos a la seguridad.

VI. CONCLUSIONES

A lo largo de este artículo hemos tratado de mostrar que el cifrado de textos escritos, con la finalidad de proteger la información que aparece en ellos, es una práctica que ha acompañado a la humanidad prácticamente desde el comienzo de la escritura y que el cifrado ha estado en continua evolución, debido fundamentalmente a la actividad de los criptoanalistas que, infatigablemente, han estado buscando los medios de atacar cualquier esquema de cifrado en uso. La actividad dentro de la criptografía ha estado siempre, inexorablemente, unida a la realizada en el ámbito del criptoanálisis (en muchas ocasiones realizadas ambas por las mismas personas). Es algo que los investigadores en este campo conocen bien y a lo que están acostumbrados.

También hemos visto que los métodos de cifrado han ido cambiando a lo largo de la historia. Durante muchos siglos, todos los métodos usados dependían de una clave, compartida por el emisor y el receptor y que debían mantener secreta. Los métodos de ataque, inicialmente, eran fundamentalmente fruto del ingenio de los atacantes y no requerían un profundo conocimiento matemático, si bien la mayoría de avances significativos están ligados a mentes acostumbradas a utilizar razonamientos matemáticos. Poco a poco, los esquemas se fueron haciendo más sofisticados, especialmente con el paso del cifrado de sustitución monoalfabético al polialfabético. Para atacar estos cifrados se necesitaron técnicas variadas, que requieren procedimientos matemáticos combinados con otros de carácter lingüístico. Y así se consiguió romper el cifrado de Vigenère, que había resistido numerosos ataques y se consideraba muy robusto. Los esquemas de cifrado de este tipo se fueron complicando, hasta el punto de necesitar utilizar sofisticados mecanismos para ayudar a realizar el cifrado y descifrado de un modo eficiente. La entrada en escena de la criptografía de clave pública representó una auténtica revolución y un cambio de mentalidad. Por una parte se lograron objetivos criptográficos como la firma digital, el comercio electrónico o el envío masivo de datos cifrados a través de una red insegura. Por otra parte, tanto los diseños de cifrado como las técnicas de descifrado pasaron a necesitar un amplio

conocimiento de conceptos y herramientas matemáticas. Y la criptografía se vio ligada, en gran medida, al desarrollo de los ordenadores. En la mayoría de los casos, los cifrados no se pueden hacer a mano, hay que utilizar ordenadores y un software, e incluso en muchas ocasiones un hardware, específico para ello. Pero la criptografía de clave pública no representó el fin de la criptografía de clave privada. Se siguen usando ambas, bien en contextos diferentes o bien de forma combinada dentro del mismo proceso, aprovechando lo mejor de cada una de ellas.

Por tanto, es natural pensar que el futuro de la criptografía, incluso en un escenario que la obligue a sobrevivir con la presencia de un ordenador cuántico, está asegurado. Parece que un ordenador cuántico no tendría un efecto tan devastador en esquemas como el AES, aunque sea preciso aumentar la longitud de las claves. Y también se cree que los esquemas vistos en la Sección V pueden seguirse utilizando en presencia de los ordenadores cuánticos, por ello se trabaja intensamente en mejorar las propuestas existentes y en buscar otras nuevas.

Antes de terminar es importante aclarar que nos referimos a cosas distintas cuando hablamos de criptografía cuántica que cuando hablamos de criptografía postcuántica. El objetivo de la criptografía cuántica es obtener una secuencia infinita, impredecible y compartida de bits, a partir de una clave corta compartida, una secuencia de unos cuantos bits, por ejemplo, 256.

A diferencia de lo que ocurre en la criptografía clásica, incluida la que denominamos criptografía postcuántica, en la criptografía cuántica no es aceptable una seguridad que se conjetura, porque ha resistido numerosos y variados ataques. La criptografía postcuántica está diseñada para distintos usos, esquemas de cifrado, de firma digital, de compartición de secretos, de votación electrónica, ..., y para aplicarla, se utilizan dispositivos electrónicos y ordenadores clásicos y software clásico, mientras que la criptografía cuántica tiene el único fin que hemos indicado y para ello se necesita una comunicación de fibra óptica entre los comunicantes, un software nuevo y un hardware nuevo. El coste de generar una secuencia totalmente aleatoria con un ordenador cuántico es muchísimo más alto que el de generar una larga secuencia pseudoaleatoria.

Aunque, tal como se ha descrito, el objetivo de la criptografía cuántica puede sugerir que se trata de un cifrado en flujo, esto no es así. En el cifrado en flujo, partiendo de una secuencia de unos pocos bits (128, 256 o 512), acordados por ambos comunicantes, se genera, a través de una fórmula matemática, una secuencia arbitrariamente larga (dependiendo del tiempo que dediquen los comunicantes para construirla) que también será conocida por ambos comunicantes (ya que la generan del mismo modo). Un intruso fracasa en su intento porque la información está enmascarada y no puede acceder a ella. Pero, aunque la fórmula matemática sea muy buena y la implementación no tenga ningún fallo, solo podemos conjeturar la seguridad del sistema. En la criptografía cuántica la secuencia es totalmente aleatoria y está generada, de forma continua, por un dispositivo físico. Un intruso fracasa en su intento, porque al intentar ver la información, la comunicación se interrumpe.

En todo caso aún hace falta tiempo para que los esquemas postcuánticos que hemos comentado estén perfeccionados y también para que se pueda disponer de ordenadores cuánticos, físicamente estables y que realicen los cálculos altamente laboriosos que se desea realizar con ellos. Tendremos que esperar para ver si los muy optimistas respecto a la computación y la criptografía cuántica estaban o no equivocados o si la realidad supera a la ficción.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Ignacio Fernández Rúa y a Santos González su lectura del primer borrador y sus comentarios, que claramente mejoraron esa primera versión y a Ángeles Gil por su activa participación en la mejora del aspecto final del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

Ajtai, M. (1996). Generating hard instances of lattice problems. *Proceedings of the Twenty-eight Annual ACM Symposium on Theory of Computing*, STOC'96: 99-108.

Bai, S. and Galbraith, S. (2014). An improved compression technique for signatures base learning with errors. *Topics in Cryptology*, Lecture Notes in Computer Science 8366: 28-47.

Bai, S. and Galbraith, S. (2014). Lattice decoding attacks on binary LWE. *Information Security and Privacy*, Lecture Notes in Computer Science 8544: 322-337.

Bennett, C.H., Bernstein, E., Brassard, G. and Vazirani, U. (1997). Strengths and weaknesses of quantum computing. *SIAM J. Comput.* 26 (5): 1510-1523.

Bernstein B.J. (2009). Introduction to post-quantum cryptography. In: Bernstein, D., Buchmann, J. and Dahmen E. (eds.) *Post-Quantum Cryptography*, Springer, Heidelberg, 1-11.

Bernstein, D., Lange, T., Peters, C. and Schwabe, P. (2011). Faster 2-regular information-set decoding. *Coding and Cryptology*, Lecture Notes in Computer Science 6639: 81-98.

Boneh, D. (1999). Twenty years of Attacks on the RSA Cryptosystem. *Notices Amer. Math. Soc.* 46: 203-213.

Boyar, J. (1989). Inferring Sequences Produced by Pseudorandom Number generators. *J. ACM.* 36: 129-144.

Chambers, W. G. and Gollmann, D. (1988). Generators for Sequences with Near-Maximal Linear Equivalence. *LEE Proceedings* 135: 67-69.

Diffie, W. and Hellman, M. (1976). New directions in cryptography. *IEEE Trans. Infor. Theory* 22: 644-654.

Diffie, W. (1988). The first ten years of public-key cryptography. *Proceedings of the IEEE* 76 (5): 560-577.

ElGamal, T. (1985). A Public Key Cryptosystem and a Signature Scheme based on Discrete Logarithms. *IEEE Trans. Inform. Theory* 31: 469-472.

Fuster-Sabater, A., De la Guía Martínez, D., Hernandez Encinas, L., Montoya Vitini, F. y Muñoz Masqué, J. (2004). *Técnicas Criptográficas de Protección de Datos*. Ra-Ma, Madrid.

Garey, M.R. and Johnson, D.S. (1979). *Computers and Intractability: A Guide to the Theory of NP-Completeness*. W.H. Freeman, San Francisco.

Gentry, C. (2009). Fully homomorphic encryption using ideal lattices. *Proceedings STOC'09*: 169-178.

Grover, L. K. (1996). A Fast Quantum Mechanical Algorithm for Database Search. *Proceedings of the Twenty-Eight Annual ACM Symposium on the Theory of Computing*: 212-219.

Hellman, M. (1979). The mathematics of public-key cryptography. *Scientific American* 24: 130-139.

<https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/ir/2022/NIST-IT.8413.pdf>

Heyse, S., Maurich, von I. and Güneysu, T. (2013). Smaller keys for code-based cryptography: QC-MDPC McEliece implementations on embedded devices. *Cryptographic Hardware and Embedded Systems*, Lecture Notes in Computer Science 8086: 273-292.

Khan, D. (1996). *The Codebreakers*. Scribner, New York.

Koblitz, N. (1987). Elliptic curve cryptosystems. *Mathematics of Computation* 48 (177): 203-209.

Lenstra, A., Lenstra, J. and Lovász, L. (1982). Factoring polynomials with rational coefficients. *Mathematische Annalen*, 261 (4): 515-534.

Lyubashevsky, V., Peikert, C. and Regev, O. (2010). On ideal lattices and learning with errors over rings. *Advances in Cryptology, Eurocrypt 2011*, Lecture Notes in Computer Science 6110: 1-23.

Massey, J. L., (1969). Shift-register synthesis and BCH decoding. *IEEE Trans. Informat. Theory*, IT 15: 122-127.

Matsuy, M. (1994). *Linear Criptanalysis Methods for DES Ciphers*. Proc. Eurocrypt'93, 386-397. Springer Verlag, Heidelberg.

McEliece, R. J. (1978). A Public-Key Cryptosystem Based On Algebraic Coding Theory. *Deep Space Network Progress Report* 44: 114-116.

McEliece, R. J. (1987). *Finite Fields for Computer Scientists and Engineers*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Meier, W. (1993). On the security of the IDEA Block Cipher. *Eurocrypt '93*: 371-385.

Menezes, A. (1993). *Elliptic Curve Public Key Cryptosystem*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Menezes, A., Oorschoot, P. van and Vanstone, S. (1997). *Handbook of Applied Cryptography*. CRC Press, Boca Raton.

Merkle, R. C. (1979). *Secrecy, Authentication and Public Key Systems*. PhD. Thesis, Stanford University.

Merkle, R.C. (1989). A certified Digital Signature. *Advances in Cryptology – CRYPTO 1989*, Lecture Notes in Computer Science 435: 218-238.

Micciancio, D. (2001). The hardness of the closest vector problem with preprocessing. *IEEE Trans. Inform. Theory* 47 (3): 1212-1215.

Misoczki, R., Tillich, J., Sendrier, N. and Barreto, P.S.L.M. (2013). MDPC-McEliece: New McEliece variants from moderate density parity-check codes. *Proceedings of ISIT, IEEE*: 2019-2073.

National Bureau of Standards (NBS) (1977). *Data Encryption Standards*. FIPS Publications 46, Washington, DC.

National Institutes of Standards and Technology (NIST) (2001). *Advanced Encryption Standard, AES*. FIPS Publications 197, Washington DC.

Persichetti, E. (2013). Secure and anonymous hybrid encryption from coding theory. *PQCrypto*, Lecture Notes in Computer Science 7932: 174-187.

Petzoldt, A., Bulygin, S. and Buchmann, J. (2010). Cyclic Rainbow: a multivariate signature scheme with a partially cyclic public key. *INDOCRYPT*, Lecture Notes in Computer Science 6498, 33-48.

Peters, C. (2010). *Information-set decoding for linear codes over GF(q)*. Post-Quantum Cryptography, Lecture Notes in Computer Science 6061, 81-90.

Regev, O. (2005). On lattices, learning with errors, random linear codes and cryptography. *Proceedings of the Thirty-seventh Annual ACM Symposium on Theory of Computing*, STOC'05: 84-93.

Rivest, R., Shamir, A. and Adleman, L. (1978). A Method for Obtaining Digital Signatures and Public Key Cryptosystems. *Communications of the ACM* 21: 120-126.

Rogaway, P. and Shrimpton, T. (2004). Cryptographic Hash-Function Basics: Definitions, Implications and Separations for Preimage Resistance, Second-Preimage Resistance and Collision Resistance. *Fast Software Encryption*, Lecture Notes in Computer Science 3017: 371-388.

Rueppel, R. (1986). *Analysis and Designs of Stream Ciphers*. Springer-Verlag, New York.

Sakumoto, K., Shirai, T. and Hiwatari, H. (2011). Public-key identification schemes based on multivariate quadratic polynomials. *Advances in Cryptology – CRYPTO 2011*, Lecture Notes in Computer Science 6841: 706-723.

Shamir, A. (1984). A polynomial time algorithm for Breaking the Basic Merckle-Hellman Cryptosystems. *IEEE Trans. Inform. Theory* 30: 699-704.

Shannon, C.E. (1949). Communication theory of secrecy systems. *Bell. Syst. Tech. J.* 28: 657-715.

Shor, P. W. (1997). Polynomial-time algorithms for prime factorization and discrete logarithms on a quantum computer. *SIAM J. Comput.* 26 (5): 1484-1509.

Singh, S. (1984). *Los códigos secretos*. Circulo de lectores.

Sorkin, A. (1984). LUCIFER: A Cryptographic algorithm. *Cryptologia* 8: 22-35.

Stehlé, D. and Steinfeld, R. (2011). Making NTRU as secure as worst-case problems over ideal lattices. *Advances in Cryptology EUROCRYPT 2011*, Lecture Notes in Computer Science 6632: 27-47.

Tilborgh, H. C. van (1988). *An Introduction to Cryptology*. Kluwer Academic Publisher, Boston.

Zeng, K. C., Yang, C.H. and Rao, T. R. (1990). Large Primes in Stream-Cipher Cryptography. *Proc. Auscrypt '90*, Lecture Notes in Computer Science 453: 194-205.

El microbioma humano: un micromundo en nuestro interior

Abelardo Margolles Barros^{1,2}

1. Instituto de Productos Lácteos de Asturias, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPLA-CSIC),

Paseo Río Linares s/n, 33300 Villaviciosa.

2. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA).

Av. del Hospital Universitario s/n, 33011 Oviedo.

Resumen- El estudio del microbioma humano ha cobrado gran relevancia en las dos últimas décadas gracias a su papel en nuestro desarrollo, la maduración de nuestros órganos y, en definitiva, el mantenimiento de un buen estado de salud. Hoy sabemos que no podemos vivir sin los microorganismos que habitan en nuestras cavidades corporales y, a su vez, somos el recipiente adecuado para que ellos realicen sus funciones: nos necesitamos mutuamente. La comunicación bidireccional entre los microorganismos de la microbiota y los tejidos humanos se transmite a través de mediadores moleculares que posibilitan la regulación de nuestra homeostasis y dificultan la aparición de enfermedades, e incluso condicionan la respuesta a dietas o tratamientos farmacológicos. En el futuro, el conocimiento del microbioma será un elemento fundamental para la aplicación de métodos de nutrición y medicina personalizada. En este artículo se revisan algunos de los avances científicos que nos han llevado a conocer el microbioma humano, destacando aquellos aspectos más relevantes para nuestra salud.

I. EL ORIGEN DE LOS MICROBIOS Y SU COEVOLUCIÓN CON LOS ANIMALES

Hace unos 4.500 millones de años se formó la tierra. Unos pocos cientos de años después, su corteza se enfrió lo suficiente como para albergar unas condiciones que permitiesen la aparición de la vida. En primer lugar, aparecen pequeñas moléculas orgánicas, cuyo origen todavía no está totalmente claro, pudiendo ser el resultado de procesos químicos o, quizá, llegando a la Tierra transportadas en meteoritos o cometas. Estas moléculas se fueron haciendo cada vez más complejas y en algún momento hace 3.500 – 4.000 millones de años, se organizaron para formar supraestructuras que podían realizar funciones bioquímicas, lo que daría lugar a los primeros seres vivos, microorganismos muy sencillos que eran capaces de reproducirse y evolucionar. Uno de estos microorganismos primigenios es el ancestro común de todas las formas de vida que conocemos hoy en día (en inglés: *Last Universal Common Ancestor* - LUCA), que evolucionaría para dar lugar a dos grandes grupos de microorganismos sin núcleo celular: las bacterias y las arqueas. Posteriormente se originarían los eucariotas, organismos nucleados que pueden ir desde sencillos microbios hasta seres pluricelulares como plantas o animales.

Los registros fósiles indican que, hace más de 3.000 años, los microbios ya eran capaces de formar comunidades microbianas complejas con cierto grado de especialización. La diversificación y el intercambio y complementariedad de funciones dentro de la comunidad microbiana ha sido

fundamental para posibilitar la colonización de diferentes entornos, algunos extremos como aguas muy salinas o aguas termales. Esta versatilidad funcional de las comunidades microbianas ha permitido colonizar y dar forma a los animales durante su evolución. La diversificación de los animales pluricelulares ocurre fundamentalmente durante los últimos 600 millones de años. Podemos decir que los animales son unos recién llegados al árbol de la vida ocupando aproximadamente el último 15% de historia registrada en la Tierra. Desde su aparición, los animales han mantenido interacciones estables con los microbios mediante relaciones simbióticas fundamentalmente de tipo mutualista, donde tanto los microorganismos como su hospedador se benefician de la relación. En el caso de los vertebrados, esto se evidencia en numerosos estudios que han comprobado los efectos de las poblaciones microbianas sobre su biología, que van desde el desarrollo del intestino y el sistema inmunológico, hasta la contribución al metabolismo energético. En compensación el hospedador ofrece a estos microorganismos un ambiente adecuado para que puedan sobrevivir, multiplicarse y evolucionar. Las respuestas del hospedador a la colonización microbiana se conservan evolutivamente entre los vertebrados, incluidos el pez cebra, los ratones y los humanos (Ley et al., 2008).

En los últimos 100 millones de años de nuestro planeta, con la aparición de los primates, esta coevolución microbio-hospedador ha sido mucho más dirigida y se ha orientado a delinear una comunidad microbiana altamente especializada en complementar aquellas funciones de nuestro cuerpo cuya información genética no está contenida en nuestro genoma, desembocando en la actual configuración del microbioma humano. En lo referente a sus funciones, estas resultan bastante similares en el microbioma humano y el de primates no homínidos, aunque normalmente los humanos tenemos una menor variedad de microorganismos en el intestino, lo que podría estar relacionado con un mayor consumo de alimentos de origen animal (Davenport et al., 2017). Por otra parte, la codiversificación entre los homínidos y sus bacterias intestinales muestra que las asociaciones simbióticas surgieron en un ancestro común a todos los grandes simios africanos y han persistido hasta nuestros días, adaptándose los diferentes microbios a sus respectivos anfitriones (Moeller et al., 2016).

Además de la coevolución con el hospedador, la microbiota se transfiere de forma vertical a lo largo de las generaciones trasladando una señal filogenética de las comunidades microbianas de madres a hijos (Dominguez-Bello et al., 2019). Durante el parto y el nacimiento se produce la primera exposición a una microbiota compleja, siendo ésta la principal vía de transferencia intergeneracional de microbiota en mamíferos. Así, heredamos la microbiota primordial de nuestras madres, abuelas y más allá en la línea materna.

En resumen, los microorganismos que actualmente encontramos asociados al ser humano han coevolucionado con nuestros ancestros desde hace cientos de miles años (Figura 1).

En términos evolutivos, los homínidos y su microbiota hemos sufrido una coespeciación; esto es, la evolución de varias especies en paralelo entre las que existe una estrecha asociación. Están perfectamente adaptados a nuestro cuerpo y son imprescindibles para mantener un estado saludable hasta el punto de que no podríamos sobrevivir en su ausencia: nosotros los necesitamos y ellos nos necesitan, somos lo que somos gracias a nuestra microbiota. Esto ha llevado a considerar el ser humano como un holobionte, que es un animal asociado a sus microbios, un “superorganismo” donde todos sus componentes, tanto humanos como microbianos, son interdependientes.

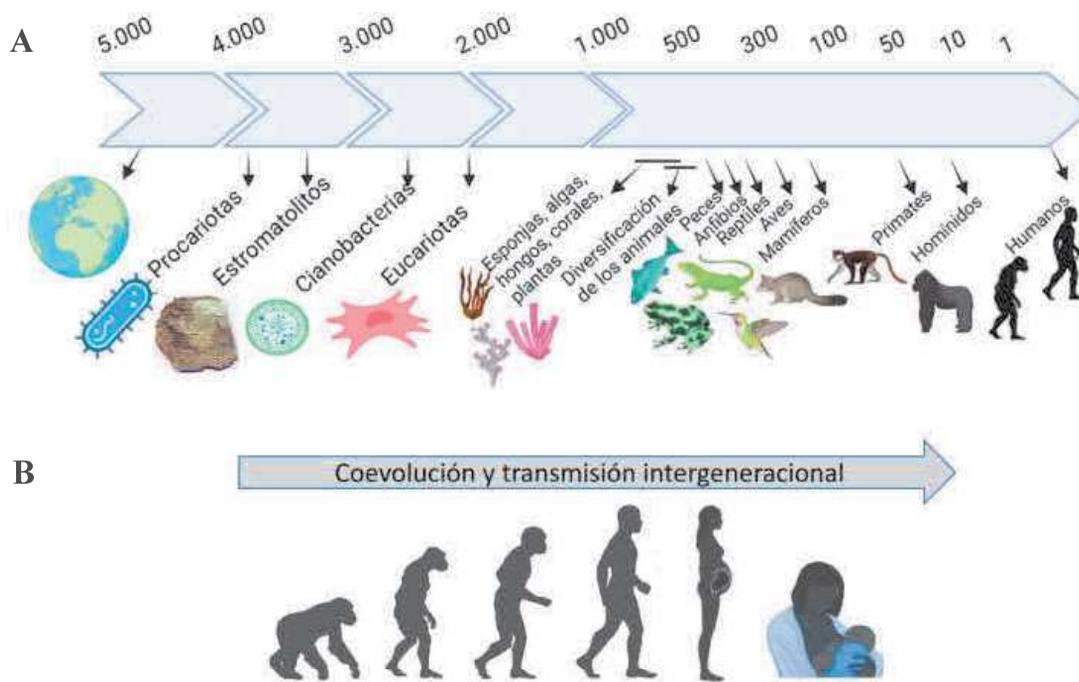


Figura 1: A) Cronograma con el origen y evolución de las diferentes formas de vida (en millones de años). B) Coevolución y transferencia intergeneracional de microbiota en mamíferos

II. UN POCO DE HISTORIA, CONCEPTO DE MICROBIOTA Y MICROBIOMA Y SUS MÉTODOS DE ESTUDIO

Muchos siglos antes de conocer la existencia de la microbiota humana, ya había indicios de que en nuestro ecosistema intestinal había algo que nos ayudaba a mantener un buen estado de salud. En el siglo I el historiador romano Plinio recomendaba el consumo de leches fermentadas para tratar trastornos gastrointestinales. Mucho después, en el siglo XVII aparecen las primeras publicaciones sobre el poder curativo de las heces y el científico Robert Boyle indicaba que las enfermedades «... no se entenderán nunca completamente sin adentrarse en la teoría de la fermentación».

A finales del siglo XIX y principios del siglo XX ya hay muchos científicos que centran su atención en los microorganismos beneficiosos y se empiezan a estudiar las primeras bacterias intestinales cultivadas en el laboratorio. Entre estos científicos estaba William Underwood, quien desarrolló estudios de bacteriología en el *Massachusetts Institute of Technology* y concluyó que las bacterias beneficiosas para la vida eran mucho más abundantes que las bacterias perjudiciales. Es durante esta época cuando se empiezan a obtener, de forma aislada, algunos de los microorganismos que pueblan nuestro intestino. Entre los primeros investigadores que fueron capaces de aislar y estudiar bacterias intestinales podemos citar al pediatra alemán Theodor Escherich, quien, a finales del

siglo XIX, describió la especie *Bacterium coli commune* (la actual *Escherichia coli*) demostrando su presencia como huésped normal del intestino. Unos años después, en 1917, Alfred Nissle aisló la cepa *E. coli* Nissle 1917, un probiótico ampliamente utilizado (los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador). Esta cepa fue aislada de las heces de un soldado que no había enfermado en una compañía donde se produjo un brote de gastroenteritis. El ginecólogo alemán Albert Döderlein observó también que la vagina de las mujeres sanas en edad fértil estaba colonizada por bacilos (lactobacilos) productores de ácido láctico que protegían a estas mujeres de las infecciones. En 1900, Ernst Moro, publicó la primera caracterización de un lactobacilo aislado de una muestra de heces. A la nueva especie la denominó *Lactobacillus acidophilus*. Casi simultáneamente, en 1899, un pediatra francés, Tissier, aísla por primera vez una bifidobacteria de una muestra fecal de un niño (Alvarez-Calatayud et al., 2016). También a principios del siglo XX, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina Elie Metchnikoff publica el libro “The Prolongation of Life. Optimistic Studies”. Metchnikoff observó que el consumo de alimentos fermentados por la bacteria *Bulgarian bacillus* tenía un efecto positivo en la salud. Este bacilo, hoy denominado *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, es uno de los fermentos del yogur. Es de destacar que los lactobacilos (tradicionalmente los microorganismos del género *Lactobacillus*, aunque su clasificación taxonómica se ha modificado recientemente) son, en general, microorganismos fácilmente cultivables y manipulables en condiciones de laboratorio, lo que favoreció el rápido avance del conocimiento de muchas especies pertenecientes a este género. Los lactobacilos, conjuntamente con las bifidobacterias, son los dos grupos de microorganismos más frecuentemente utilizados como probióticos.

Durante el siglo pasado se popularizaron términos como flora intestinal o microflora intestinal, términos que hoy nos resultan muy familiares, utilizados para referirse al conjunto de comunidades microbianas que viven en nuestro intestino y, normalmente, haciendo referencia a las bacterias intestinales que pueden ser cultivadas en condiciones de laboratorio. Actualmente estas palabras se encuentran en desuso. Las bacterias no son vegetales, se han empleado los términos flora o microflora, que se refieren a plantas, no a microbios, de forma inadecuada. La comunidad científica debe adoptar el término **microbiota** como el más adecuado para referirse al conjunto de los microorganismos que pueblan un hábitat determinado, con grupos de especies estables y otras variables. El término microbiota se utiliza por primera vez en el año 2001, para destacar la importancia de los microorganismos que viven asociados a nuestro cuerpo en los estados de salud y enfermedad. La microbiota autóctona de los animales (incluyendo a las personas), incluye a los microorganismos que viven sobre la piel y en las cavidades abiertas al exterior.

Frecuentemente en la literatura científica se utilizan los términos microbioma y metagenoma indistintamente, aunque son claramente diferentes. El término **microbioma** se refiere a todo el hábitat, incluyendo los microorganismos (bacterias, arqueas, eucariotas y virus), sus genomas, proteínas y metabolitos, así como las condiciones ambientales circundantes. Es decir, el microbioma no solamente incluye a los microorganismos y su contenido genético, sino también cualquier compuesto resultante de su actividad. Por el contrario, el **metagenoma** únicamente se refiere al contenido genético de los microorganismos: es el conjunto de genomas y genes de los miembros de una microbiota y se obtiene por secuenciación masiva de una muestra de ADN representativa de la comunidad microbiana.

El conocimiento del microbioma humano ha avanzado en paralelo al desarrollo de los métodos microbiológicos independientes de cultivo y de las técnicas ómicas. En el siglo XX se utilizaban fundamentalmente métodos de microbiología clásica para el estudio de la microbiota. Estos métodos, denominados métodos dependientes de cultivo, se basan en la capacidad del investigador para aislar y propagar los microorganismos en condiciones de laboratorio y así poder estudiarlos. Una vez aislados, se identifican a nivel de género y especie mediante pruebas fenotípicas, normalmente basadas en determinaciones morfológicas, fisiológicas y metabólicas.

Aunque los métodos dependientes de cultivo se siguen utilizando ampliamente en los laboratorios de microbiología, hay un gran inconveniente cuando son aplicados al análisis de la microbiota. Esto se debe a que una parte muy importante de los miembros de esta comunidad son muy difíciles o imposibles de cultivar y, al no poder cultivarlos, no podemos determinar su fenotipo. Por ello, las técnicas clásicas de cultivo no permiten tener una visión amplia y precisa de todos los miembros del ecosistema.

A partir de los años 90 y en paralelo al avance de las técnicas de biología molecular basadas en el análisis de macromoléculas (sobre todo ADN), se empiezan a utilizar los métodos independientes de cultivo en el estudio de los ecosistemas microbianos. Con la implementación de estos métodos se consigue detectar e identificar a los microorganismos sin necesidad de propagarlos. Esto es así porque la información contenida en su ADN nos permite asignar diferentes niveles taxonómicos a los individuos integrantes de la comunidad, así como, en algunas ocasiones, determinar sus potenciales funciones.

Sin ninguna duda, el empleo de métodos independientes de cultivo en ecología microbiana supuso un salto cualitativo y cuantitativo en el estudio del microbioma humano, ya que nos permitió “ver” y “conocer” a muchos microorganismos que no éramos (ni somos) capaces de aislar. Más recientemente, sobre todo en la última década, las denominadas técnicas ómicas también han empezado a aplicarse en el estudio del microbioma. Son técnicas de alto poder de procesamiento empleadas en el estudio de la totalidad o de un conjunto de moléculas biológicas (ácidos nucleicos, proteínas o metabolitos), bien sea en cultivos puros de microorganismos o en comunidades microbianas

complejas (Margolles et al., 2020). En concreto, entre las técnicas ómicas más utilizadas para descifrar la composición y las funciones de la microbiota se incluyen la metataxonómica (nos indica los tipos de microorganismos que forman parte de la comunidad), la metagenómica (estudia todos los genes y

genomas de una población microbiana), la metatranscriptómica (nos informa sobre los genes activos en la condición estudiada), la metaproteómica y la metabolómica (nos aportan información cualitativa y/o cuantitativa de las proteínas y metabolitos presentes) (Figura 2).

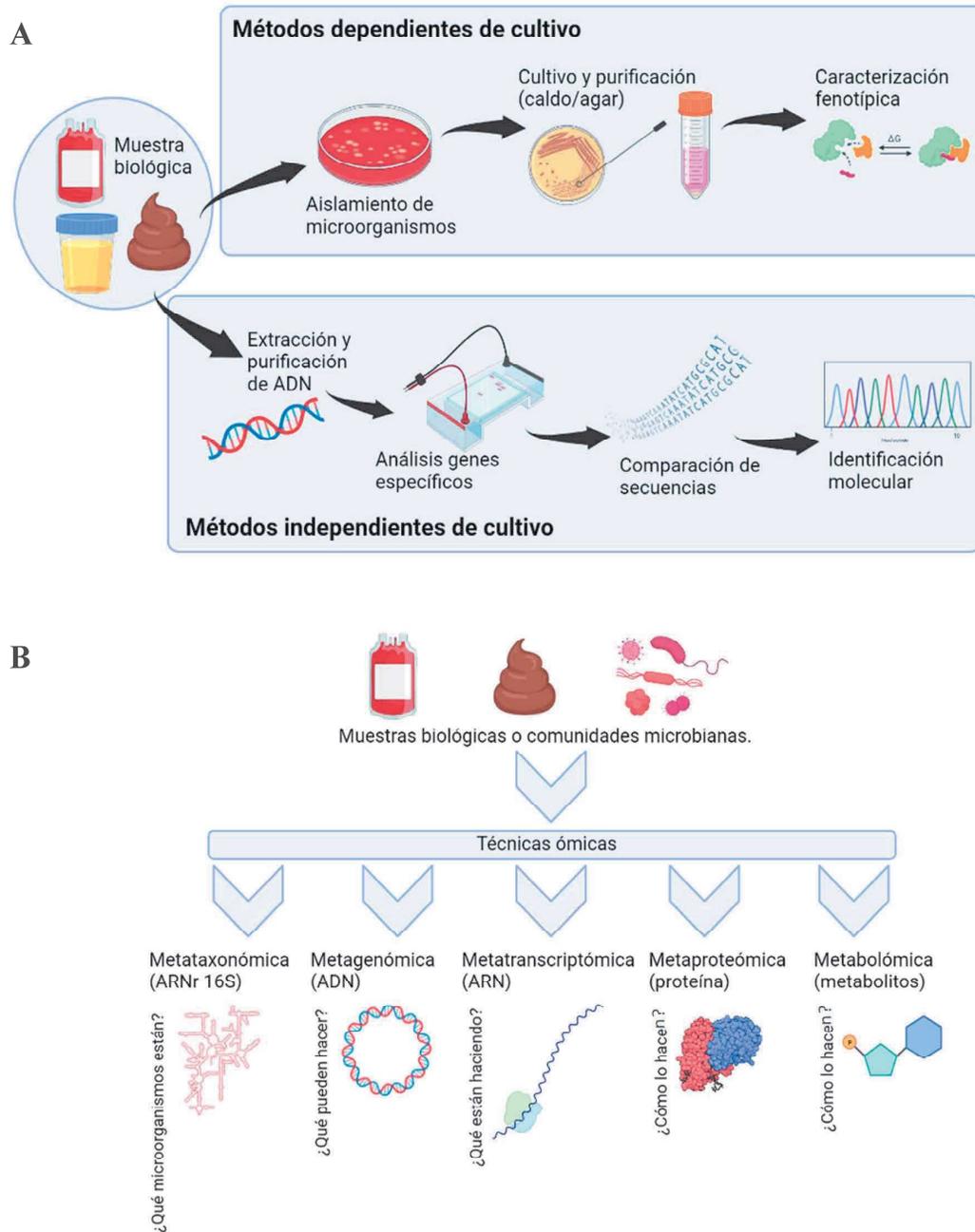


Figura 2. A) Diferentes pasos de los métodos dependientes e independientes de cultivo. B) Principales técnicas ómicas utilizadas en la caracterización del microbioma humano

De entre todas estas técnicas las que más impacto han tenido en el estudio del microbioma humano han sido las basadas en las tecnologías de secuenciación masiva de ADN (en inglés; *Next Generation Sequencing* - NGS). Los métodos NGS hacen uso de potentes secuenciadores de ácidos nucleicos que generan cantidades ingentes de secuencia partiendo de una moderada cantidad de ADN. En los últimos dos décadas la reducción de los precios de secuenciación y de los tiempos de análisis ha posibilitado la expansión de los estudios metagenómicos hasta el punto de que, hoy en día, se puede secuenciar el genoma de una persona o de una bacteria en menos de un día, a precios inferiores a 1000 y 100 €, respectivamente. Conviene recordar que a principios de siglo la secuenciación del genoma humano costó aproximadamente cien millones de dólares y el trabajo de muchos grupos de investigación durante varios años. La secuenciación del genoma de una bacteria también costaba varios millones de dólares y años de esfuerzo de numerosos investigadores. Gracias a la implementación de las tecnologías NGS en el estudio de los microbiomas, las limitaciones presupuestarias y de recursos humanos y materiales existentes anteriormente han pasado a ser un problema menor. Un ejemplo de los resultados que se han obtenido gracias a las técnicas NGS es la publicación del catálogo de genes de la microbiota humana, compuesto por millones de genes microbianos (Coelho et al., 2022), un número que sobrepasa en varios órdenes de magnitud al de los genes presentes en el genoma humano.

La integración de los resultados obtenidos con estas técnicas ómicas nos ofrece una visión de conjunto que permite esclarecer las interacciones que se dan entre los componentes de la microbiota, y entre estos y el hospedador. El empleo de estas técnicas nos ha ayudado a dibujar un mapa muy completo tanto de las poblaciones intestinales como de sus funciones, así como de las interacciones que ocurren entre los microorganismos de la microbiota y de ellos con nuestras células y tejidos. Hoy en día no concebimos la investigación del microbioma humano sin el empleo de las metodologías ómicas.

III. TENEMOS MUCHAS MICROBIOTAS Y TODAS RELACIONADAS

El cuerpo humano contiene al menos el mismo número de microbios que de células propias. Cuantitativamente, la microbiota humana está localizada sobre todo en el intestino grueso. En el colon podemos encontrar cerca de un billón de microorganismos por gramo de contenido intestinal, siendo este uno de los ecosistemas microbianos más densamente poblados de todos los que se conocen. No obstante, hay otras muchas partes de nuestro cuerpo en donde podemos encontrar comunidades microbianas que son características de cada localización (Figura 3). Algunas de ellas están compuestas por un número reducido de poblaciones, presentando muy poca diversidad (pocos microorganismos distintos), mientras que otras muestran una gran complejidad, con cientos de especies diferentes en cada persona. Aunque el objetivo de este artículo

no es realizar un análisis profundo de la taxonomía de los microorganismos que forman las microbiotas que encontramos en nuestro cuerpo, merece la pena destacar que todas estas comunidades microbianas están constituidas por diferentes configuraciones de bacterias, arqueas, hongos y virus, y que cuando hablamos de microbiota, a menos que se especifique lo contrario, nos referimos fundamentalmente a las bacterias, que es el grupo de microorganismos más estudiado. En este sentido, nuestras microbiotas están formadas por diferentes proporciones de cuatro filos mayoritarios de bacterias: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria.

Hasta hace pocos años se consideraba que los microorganismos estaban ausentes en muchas localizaciones corporales. Por ejemplo, los pulmones se consideraban un ambiente estéril. Actualmente hay evidencias de la presencia de microorganismos en las vías respiratorias inferiores, donde pueden jugar un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis. Otros ejemplos de microbiotas recientemente descritas son la microbiota de la leche humana, caracterizada por una baja diversidad y cuyas bacterias más representativas son los estafilococos y los estreptococos, siendo una de las principales fuentes de la colonización del lactante, y la microbiota biliar, una comunidad microbiana adaptada a resistir el efecto citotóxico de las sales biliares. La piel tiene también una microbiota característica y sus funciones están fundamentalmente orientadas a mantener una piel saludable y evitar enfermedades cutáneas. Por otra parte, en los últimos años ha despertado un gran interés la microbiota del tracto genital masculino y de la vagina. Se sabe que las bacterias más abundantes del semen son los estafilococos, estreptococos y corinebacterias, mientras que la mucosa vaginal de mujeres en edad fértil es muy abundante en lactobacilos. En ambos casos estas poblaciones microbianas parecen ejercer un importante papel en la fertilidad.

El sistema digestivo alberga la comunidad microbiana más abundante y compleja de nuestro cuerpo. Más bien son un conjunto de microbiotas, todas ellas interconectadas, aunque con diferentes configuraciones adaptadas a los diferentes nichos ecológicos en los que están presentes. La microbiota oral interviene en las primeras etapas de la digestión y contribuye al mantenimiento de nuestro estado inmunológico evitando enfermedades orales (caries y enfermedades periodontales) y estando relacionada también con algunas enfermedades sistémicas, como diabetes y enfermedades cardiovasculares. Si avanzamos a lo largo de nuestro tracto gastrointestinal, en el estómago y el duodeno encontramos poca abundancia de microorganismos, dado que el ácido gástrico, la elevada concentración de sales biliares y el rápido tránsito del contenido duodenal no favorecen su establecimiento. En el yeyuno y en el íleon disminuye la concentración de oxígeno y esto empieza a favorecer la aparición de poblaciones anaerobias, las cuales predominan en el colon, dado que el pH próximo a la neutralidad y la baja concentración de oxígeno favorecen su colonización.

La microbiota colónica, y más concretamente la microbiota fecal, es la más estudiada debido al fácil acceso a muestras biológicas y a su fuerte influencia en nuestros estados de salud y enfermedad. La diversidad de la microbiota es superior en esta localización que en cualquier otra parte del cuerpo. En personas adultas está compuesta principalmente por miembros de los filos Firmicutes y Bacteroidetes, siendo el filo Actinobacteria, fundamentalmente integrado por las bifidobacterias, el más abundante en niños lactantes.

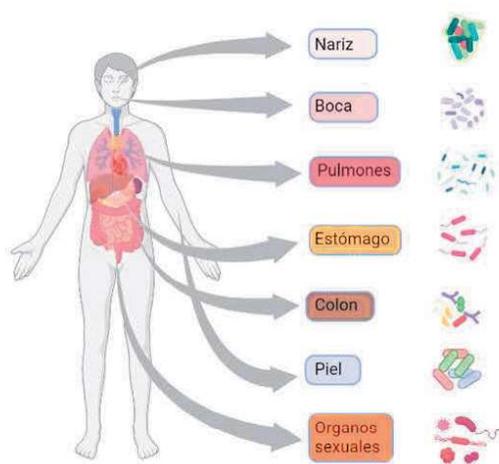


Figura 3. Principales microbiotas presentes en el cuerpo humano

Como acabamos de ver, existen diferentes localizaciones corporales en donde podemos encontrar comunidades microbianas, más o menos estables dependiendo del nicho ecológico en el que se encuentran. Es muy importante destacar que todas estas comunidades están estrechamente interconectadas y conjuntamente contribuyen al mantenimiento de nuestra homeostasis. Por ejemplo, la interrupción de la colonización microbiana de un bebé con un tratamiento antibiótico tiene efectos sistémicos que pueden influir en la salud más adelante en la vida. Así, puede promover el desarrollo de autoinmunidad, alergias o enfermedades metabólicas, que a su vez pueden impactar en las poblaciones microbianas de otros sitios del cuerpo. Por otro lado, los recientes avances en el estudio del microbioma cutáneo han revelado que se trata de una parte integral de la función barrera de la piel. Al mismo tiempo, hay un diálogo (molecular) entre el microbioma de la piel y nuestro sistema inmunitario, que influye (y es influido por) órganos distantes como el intestino, los pulmones y el cerebro. Numerosas evidencias indican también que los metabolitos microbianos producidos en el intestino tienen sus dianas en otros órganos del cuerpo, como el cerebro o el sistema cardiovascular. En resumen, la interconexión que existe entre los diferentes microbiomas condiciona el funcionamiento de nuestros órganos, así como nuestro estado de salud, y contribuye a considerar al microbioma humano como un conjunto de microbiomas

especializados, pero que no actúan de forma independiente (Kelly et al., 2022).

IV. LOS PRIMEROS COLONIZADORES DE NUESTRO CUERPO... Y LOS ÚLTIMOS

La microbiota es diferente en cada individuo. Existe una gran variabilidad interindividual que depende de la genética, estado de salud, dieta y entorno, entre otros factores. No obstante, la gran cantidad de estudios que se han publicado en las últimas dos décadas sobre el microbioma humano nos permiten definir una serie de características comunes de los grupos de microorganismos presentes en nuestro cuerpo a lo largo de las diferentes etapas de nuestra vida.

Cuando nacemos, nuestro intestino está prácticamente despoblado y la colonización microbiana empieza a producirse durante el parto. Aunque se detectan microorganismos en el meconio (materia que se acumula en el colon del feto durante la gestación), el bajo número de microorganismos que se detectan y el tipo de los mismos no parecen indicar que se produzca un asentamiento estable de poblaciones microbianas durante la gestación. Es en el momento del parto cuando se produce el contacto del recién nacido con los ambientes que darán forma a su microbiota. En este sentido, el tiempo de gestación de la madre juega un papel primordial. Los niños prematuros, en los que no se ha producido una correcta maduración del intestino y el sistema inmunológico, poseen una microbiota que, comparada con la de neonatos nacidos a término, se caracteriza por una mayor presencia de potenciales patógenos y una menor abundancia de bacterias anaerobias estrictas (aquellas que no toleran la presencia de oxígeno). Es muy importante mencionar también la impronta del estado metabólico de la madre en la salud de los niños y su microbiota. Así, los niños nacidos de madres obesas tienen más posibilidades de desarrollar obesidad durante la infancia. Se ha apuntado que este efecto podría estar relacionado con la transmisión de microorganismos obesogénicos (aquellos con mayor capacidad de captar energía de la dieta) de la madre al niño. Por otra parte, el tipo de parto condiciona en gran medida la composición de los primeros pobladores de nuestro intestino. Cuando se produce un parto natural, el recién nacido entra en contacto con los microorganismos vaginales y fecales de la madre. En este caso se puede comprobar que algunos microorganismos típicos de esas localizaciones, como los lactobacilos, pasan a formar parte de la microbiota del niño desde los primeros días de su vida. Por el contrario, cuando se produce un parto por cesárea, los neonatos son colonizados por microorganismos más típicos del ambiente y de la piel de la madre. Estudios recientes indican que las diferencias entre la microbiota de los recién nacidos que nacen por cesárea o por parto natural se pueden mantener durante el primer año de vida. Incluso algunos trabajos señalan que se siguen detectando diferencias durante la infancia y la adolescencia. Otra característica típica de los bebés nacidos por cesárea es que la colonización por bifidobacterias se produce

más tarde. Las bifidobacterias son microorganismos beneficiosos que colonizan a los recién nacidos desde las primeras etapas de su vida, pero el perfil de colonización por estas bacterias depende del tipo de parto y, sobre todo, del tipo de alimentación del recién nacido. Los bebés alimentados con leche materna tienen una microbiota intestinal muy rica en bifidobacterias, hasta el punto de que es frecuente que sean la población bacteriana mayoritaria. Estas bifidobacterias están especialmente adaptadas al intestino de los niños lactantes, ya que tienen un arsenal enzimático orientado a metabolizar las fuentes de carbono presentes en la leche materna, que son fundamentalmente la lactosa y los oligosacáridos de leche materna. Esto les da una ventaja adaptativa sobre otros microorganismos que no pueden utilizar esas fuentes de energía. Por el contrario, los niños alimentados con leche de fórmula no suelen presentar una abundancia tan elevada de bifidobacterias y tienen una microbiota más diversa, con mayor representación de otros grupos de bacterias, como los bacteroides y las enterobacterias (Milani et al., 2017).

El paso de la lactancia a la alimentación sólida produce importantes modificaciones en la microbiota, de gran importancia fisiológica. Se introducen por primera vez en la dieta los alimentos de origen vegetal, la carne y el pescado. Esto hace que disminuya la población de las bacterias que metabolizan los nutrientes de la leche para dejar espacio a otros microorganismos con otras capacidades metabólicas. En consecuencia, se empieza a establecer una microbiota madura, más parecida a la de la edad adulta, caracterizada por un aumento de la diversidad y de microorganismos anaerobios estrictos, una disminución de las bifidobacterias y el dominio de los filos Bacteroidetes y Firmicutes. Este proceso de maduración de la microbiota se produce fundamentalmente durante los tres primeros años de vida, aunque algunos estudios recientes indican que no se alcanza hasta la adolescencia. Se considera que la microbiota está madura cuando se asemeja a la microbiota típica de un adulto.

Una vez que la microbiota del intestino infantil se ha estabilizado tras los primeros años de vida, durante la adultez el ecosistema intestinal humano estará dominado por un pequeño número de filos. La mayoría de las bacterias son representantes de los filos Firmicutes y Bacteroidetes, encontrándose también miembros de los filos Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia en menores proporciones. A pesar de la gran variabilidad interindividual, las personas sanas comparten una microbiota común formada por unas decenas de especies que aportan características funcionales conservadas. Además de los microorganismos que normalmente constituyen el núcleo estable de la microbiota, existen otros que son característicos de las condiciones fisiológicas particulares de cada individuo (por ejemplo, sedentarismo vs ejercicio físico), mientras que otros fluctúan con gran facilidad dependiendo de los diferentes factores que puedan afectar a su composición (por ejemplo, dieta rica en grasa y proteína animal vs dieta rica en fibra vegetal). Independientemente de las variaciones que se puedan detectar

en la composición interindividual, podemos considerar que la microbiota tiene cierta estabilidad durante la etapa adulta, a no ser que se produzcan procesos disruptivos del ecosistema microbiano intestinal, como pueden ser las infecciones gastrointestinales, los antibióticos y la malnutrición. Estos procesos disminuyen severamente la diversidad de la microbiota produciendo alteraciones temporales o permanentes que, en algunos casos, como en la infección por *Clostridiodes difficile*, pueden tener consecuencias irremediables. Dicha infección se asocia al consumo de antibióticos que eliminan a las bacterias protectoras de la microbiota intestinal.

La vejez conlleva una serie de cambios que repercuten en el estado fisiológico y nutricional del individuo. Entre ellos, la disminución de la percepción sensorial y los cambios en el tubo digestivo afectan a la apetencia y las necesidades de nutrientes, modificando el patrón alimentario típico de un adulto. Por otra parte, los cambios en la composición corporal también afectan a nuestros requerimientos energéticos. Todo ello hace que nuestra microbiota se tenga que adaptar a un entorno diferente al que se encuentra en un adulto, y esto acarrea modificaciones tanto en el patrón de nuestra microbiota como en sus funciones. Se producen cambios en las poblaciones de bifidobacterias, disminuyendo las especies presentes en las etapas tempranas de la vida y aumentando otras más relacionadas con el proceso de envejecimiento, aumentan las bacterias que toleran la presencia de oxígeno, como los estreptococos, estafilococos, enterococos y enterobacterias, disminuyen los microorganismos productores de butirato (un nutriente esencial para los colonocitos que recubren nuestro intestino grueso) y aumentan los microorganismos degradadores de proteínas y los formadores de metano. El conocimiento sobre las características de la microbiota presente en individuos de edad avanzada inevitablemente nos lleva a pensar que, a través de intervenciones dietéticas o farmacológicas, podríamos modular esas poblaciones para intentar redefinir la microbiota de un anciano y hacerla más parecida a la de un adulto, con el objetivo de mejorar su estado de salud (Pellanda et al., 2021).

Como resumen de esta sección, podemos afirmar que la microbiota depende de la etapa de la vida en la que nos encontremos (Figura 4). En cada una de ellas tenemos una microbiota específica y adaptada a las condiciones particulares de la edad correspondiente, pero no por ello debemos deducir que la huella microbiana, aunque sea diferente en cada etapa, es menos adecuada. La microbiota de cada individuo complementa específicamente sus actividades funcionales, y nuestro metabolismo y fisiología no son los mismos en la lactancia y en la vejez. Uno de los grandes retos actuales de la comunidad de investigadores que trabaja en el microbioma humano es conseguir retrasar los procesos asociados al envejecimiento modificando nuestra microbiota en edades más tempranas, algo que, de momento, no se ha conseguido.

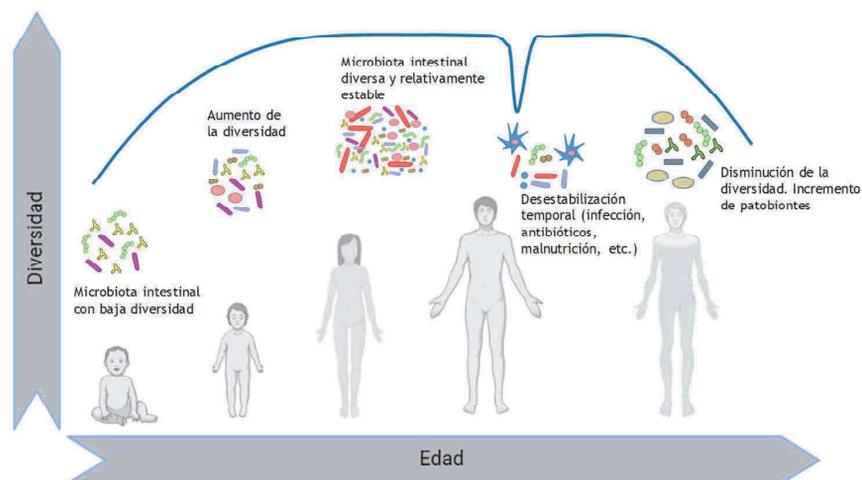


Figura 4. Cambios en la microbiota relacionados con la edad

V. FUNCIONES DE LA MICROBIOTA

Los efectos beneficiosos de la microbiota son irrefutables. Como forma parte de nuestro organismo, las funciones que están encriptadas en los genes de los microorganismos intestinales complementan a las aportadas por los genes de nuestro propio genoma, lo que plantea ciertas dificultades a la hora de determinar si son las células microbianas o las células humanas las que desarrollan algunas de nuestras actividades funcionales. Podríamos hacer diferentes clasificaciones de los tipos de funciones a las que contribuyen los microorganismos de la microbiota, todas ellas igualmente válidas. La propuesta en esta sección las engloba en cuatro grandes grupos: nutrición y metabolismo, desarrollo, función protectora e inmunidad (Figura 5).

La microbiota complementa nuestro **metabolismo**. De todos los hidratos de carbono que se incluyen en nuestra dieta, hay muy pocos que sean digeribles por nuestras propias enzimas. La gran mayoría necesitan enzimas procedentes de los microorganismos de la microbiota para poder ser metabolizados. Muchos de ellos, como los oligosacáridos y polisacáridos de origen vegetal, llegan al intestino grueso casi intactos. Allí son degradados y fermentados por la microbiota autóctona, produciendo ácidos grasos de cadena corta que inhiben el crecimiento de microorganismos patógenos o se integran en nuestro metabolismo energético. Además, la microbiota nos aporta algunos nutrientes esenciales, compuestos que no podemos sintetizar y que necesariamente han de ser suministrados en la dieta para poder mantener nuestras funciones fisiológicas. Entre ellos se encuentran las vitaminas K

y B. Las bacterias intestinales también intervienen en el metabolismo de compuestos bioactivos, tanto para activarlos como para desactivarlos. Dos ejemplos nos sirven para ilustrar esta actividad. El primero de ellos hace referencia al metabolismo de polifenoles, fitoquímicos entre los que están las isoflavonas de soja, con estructura similar a los estrógenos humanos. Estas se encuentran conjugadas en su estado natural, normalmente glicosiladas, y tienen una actividad biológica muy baja. La microbiota intestinal es capaz de actuar sobre estas isoflavonas naturales, desglicosilarlas y formar agliconas, generándose moléculas con un potencial estrogénico mucho mayor, como el equol. El segundo hace referencia al metabolismo de fármacos. Se han descrito diferentes efectos de la microbiota que implican un aumento o disminución de la actividad terapéutica de algunas drogas, o una modificación de su toxicidad. Por ejemplo, la microbiota puede contribuir al metabolismo del Clonazepam, una benzodiazepina con propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes, miorelajantes, sedantes, hipnóticas y estabilizadoras del estado de ánimo, y modular su efecto farmacológico. Otro ejemplo sería el incremento de la respuesta a las estatinas, fármacos ampliamente utilizados para disminuir los niveles de colesterol, en individuos con microbiotas enriquecidas con microorganismos del género *Bacteroides* (Zimmerman et al., 2019; Wilmanski et al., 2022).

La microbiota ejerce una **función protectora** defendiéndonos de los microorganismos perjudiciales a través de diferentes vías. Tiene la capacidad de impedir el asentamiento

de microorganismos patógenos en nuestra mucosa intestinal interfiriendo en su colonización, compitiendo eficazmente por el espacio disponible en el intestino y por receptores localizados en su superficie. La microbiota autóctona está perfectamente adaptada a vivir en el ambiente intestinal, lo que explica que numerosos patógenos se establezcan únicamente cuando se altera la microbiota normal. Algunas bacterias intestinales utilizan también herramientas específicas dirigidas a eliminar a sus más directos competidores. Es el caso de las bacteriocinas, compuestos de naturaleza proteica que atacan a bacterias relacionadas con las cepas productoras. Así, se ha comprobado que una bacteriocina de lactobacilos protege de la listeriosis matando a su agente causal, la *Listeria monocytogenes* (Corr et al., 2007). Entre los compuestos con actividad antimicrobiana generados por miembros de la microbiota autóctona se encuentran también los ácidos, como el ácido láctico producido por los lactobacilos y el ácido acético producido por las bifidobacterias, o el agua oxigenada (las mujeres con lactobacilos productores de agua oxigenada en su vagina tienen menor riesgo de padecer vaginosis). Utilizando modelos animales, se comprobó que las bifidobacterias que producen mucho ácido acético promueven una mayor supervivencia a la infección por *E. coli* O157:H7 que otras que producen menos cantidad (Fukuda et al., 2011).

La microbiota es fundamental en el **desarrollo y el correcto funcionamiento del intestino y del sistema nervioso**. En este sentido, los estudios con ratones libres de gérmenes (*germ-free*) han aportado información fundamental para entender las consecuencias de la ausencia de la microbiota en el desarrollo del animal. En estos animales, el desarrollo intestinal es aberrante (ciego de gran tamaño, superficie intestinal con menor número de vellosidades, etc.) y la tasa de recambio celular en el epitelio intestinal es menor. Además, la maduración del tejido linfóide asociado al intestino (*Gut-associated lymphoid tissue*, GALT) se produce de forma tardía y es incompleta. Respecto al sistema nervioso, la propia microbiota es una fuente muy importante de neurotransmisores y otros compuestos neuroactivos. Ratones que han nacido y crecido en ambiente libre de gérmenes presentan mayores niveles de ansiedad, una respuesta al estrés diferente y modificaciones en el desarrollo de su sociabilidad.

En las primeras etapas de la vida, nuestro **sistema inmunitario** está inmaduro. Todavía no ha entrado en contacto con una gran variedad de antígenos desconocidos para nuestras células inmunes. Tras el nacimiento, nos exponemos a estos nuevos antígenos provenientes del ambiente y de la dieta. Los microorganismos de la microbiota “entrenan” a nuestras células inmunes para prevenir reacciones contra antígenos inocuos, como los de la dieta, lo que permite desarrollar tolerancia a dichos antígenos en el aparato digestivo. Este fenómeno se conoce como tolerancia oral. Por otra parte, la microbiota modula nuestras respuestas inmunes, tanto las mediadas por el sistema inmune innato (nuestro primer sistema de defensa,

constituido principalmente por barreras físicas, químicas o biológicas) como las del adaptativo (que se adapta al reconocimiento de antígenos extraños a través de respuestas celulares). Por ejemplo, algunos microorganismos de la microbiota inducen la producción de defensinas (proteínas antibacterianas que actúan en la mucosa y en el lumen intestinal) o respuestas mediadas por receptores de reconocimiento de patrones (especializados en reconocer moléculas de microorganismos). La producción de inmunoglobulina A, un anticuerpo especializado en la protección de las mucosas, también se activa en presencia de microorganismos intestinales. De extraordinaria importancia fisiológica es la activación de los linfocitos T mediada por la microbiota, tanto respuestas efectoras (inducen una respuesta de células T colaboradoras o *helper*, denominadas Th, imprescindibles en la lucha contra patógenos) como reguladoras (favorecen las respuestas de células T reguladoras, las Treg, implicadas en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y en la tolerancia a los microorganismos intestinales). En resumen, la microbiota juega un papel imprescindible en el desarrollo, maduración y mantenimiento del sistema inmunitario, promoviendo su desarrollo en los niños y regulando la homeostasis inmunológica en los adultos (Hooper et al., 2012).

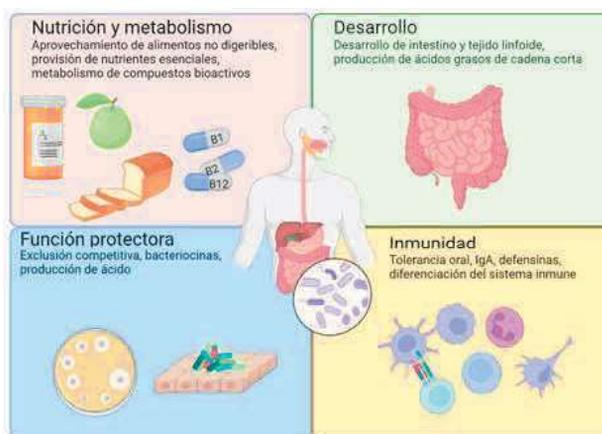


Figura 5. Funciones de la microbiota intestinal

VI. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

En la sección cuatro de este artículo ya hemos tratado los factores más importantes implicados en el desarrollo de la microbiota en las etapas perinatal y postnatal y los cambios producidos a lo largo de las diferentes etapas de nuestra vida. Por ello, en este apartado nos centraremos en una selección de factores, no directamente relacionados con la edad, para los que existe evidencia científica sólida sobre su efecto en la modificación de la microbiota (Figura 6). El impacto de diferentes enfermedades y estados fisiológicos será abordado en secciones posteriores.



Figura 6. Factores que influyen en la microbiota intestinal

Sin duda, la **alimentación** es uno de los factores que ejerce un mayor impacto en nuestra microbiota. Un cambio brusco de una dieta rica en grasa y proteína animal y baja en fibra (dieta occidental) a una dieta rica en fibra y proteína vegetal (dieta mediterránea), y viceversa, rápidamente se ve reflejado en profundas modificaciones en las poblaciones microbianas intestinales. ¿Por qué se producen estos cambios? La explicación más directa y sencilla es que los microbios de nuestro intestino, como ocurre con nosotros mismos, tienen preferencias por diferentes nutrientes. Así, la dieta occidental favorece el crecimiento de las poblaciones de microorganismos del género *Bacteroides*, mientras que la dieta mediterránea se vincula al predominio del género *Prevotella*. La investigación que relaciona la influencia de la dieta en nuestra microbiota ha sido muy prolífica y numerosas publicaciones científicas indican distintas asociaciones entre patrones dietéticos y diferentes microbiotas con características estructurales y funcionales concretas. La presencia de patrones microbianos estables está relacionada con hábitos dietéticos y esto ha revelado la existencia de varios tipos de microbiota intestinal, denominados enterotipos, categorizados de acuerdo a la abundancia relativa de los géneros predominantes. Hace algo más de una década se definieron los enterotipos 1 (abundante en el género *Bacteroides* y relacionado con la dieta occidental), 2 (abundante en el género *Prevotella* y relacionado con la dieta mediterránea) y 3 (abundante en el género *Ruminococcus*) (Arumugam et al., 2011). Esta clasificación ha generado una importante discusión en la comunidad científica ya que otros investigadores, o no fueron capaces de delimitar claramente estos grupos o bien han detectado incluso más enterotipos (como ha ocurrido en un estudio realizado en China). Por ello, actualmente existe un debate abierto sobre si realmente se pueden definir con concreción los enterotipos o lo que existe es una fluctuación en la abundancia relativa de diferentes poblaciones y un gradiente que no permiten establecer límites claros entre los diferentes grupos/enterotipos (Lu et al., 2021; Costea et al., 2018).

Independientemente de que la microbiota pueda ser clasificada en enterotipos relacionados con tipos de dieta, se puede afirmar que el consumo de determinados alimentos y sustancias ingeridas con la dieta tienen un impacto directo en nuestro microbioma. Por ejemplo, la ingesta frecuente de frutas y verduras se asocia con una mayor diversidad microbiana y menor inflamación intestinal, mientras que el consumo excesivo de edulcorantes o alcohol provoca cambios en poblaciones intestinales concretas (Alvarez-Calatayud y Guarner, 2022). También sabemos que las dietas occidental y mediterránea inducen la aparición de diferentes patrones en la microbiota intestinal. La dieta mediterránea es un patrón dietético frecuentemente recomendado por sus adecuadas características nutricionales e incluye un alto consumo de cereales, frutas, verduras y legumbres. Hasta hace poco tiempo no sabíamos cómo podría influir una dieta mediterránea en nuestra microbiota y sus efectos asociados. Sin embargo, gracias a estudios observacionales desarrollados en la última década hoy conocemos que existe una relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y niveles elevados de ácidos grasos de cadena corta fecales, *Prevotella* y microorganismos del filo Firmicutes degradadores de fibra. En individuos con una menor adherencia a la dieta mediterránea, se detectan mayores niveles de óxido de trimetilamina en orina, un metabolito relacionado con la aparición de placas de ateroma (De Filippis et al., 2016). También se han realizado estudios de intervención dietética, comprobando que la dieta mediterránea reduce el colesterol plasmático y provoca cambios en el microbioma intestinal, independientemente de la ingesta de energía, en sujetos con factores de riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular. En el estudio de Meslier et al. (2020) se realizó una intervención dietética en obesos y se observó, en los individuos que seguían una dieta mediterránea, un aumento en la riqueza de genes microbianos (un indicador de diversidad), en la población de microorganismos degradadores de fibra y en los productores de butirato. Este tipo de ensayos permiten plantear nuevas vías para mejorar la salud metabólica a través de intervenciones dietéticas basadas en la modulación del microbioma.

Los tratamientos con **antibióticos** son también responsables de modificaciones, en ocasiones irreversibles, en la microbiota intestinal. Con frecuencia, la actividad antimicrobiana de un antibiótico va dirigida a grupos microbianos amplios y no actúa específicamente contra el patógeno causante de la infección. Por esta razón los tratamientos antibióticos tienen efectos colaterales irremediables contra la comunidad bacteriana integrante de la microbiota, formada mayoritariamente por bacterias comensales y mutualistas. El daño en la microbiota afecta obviamente su propio metabolismo y, a la vez, repercute en el metabolismo energético de nuestro organismo, siendo el resultado una depresión metabólica en la que el metabolismo del colesterol, sales biliares, hormonas y vitaminas se ve afectado (Perez-Cobas et al., 2013). Además del efecto sobre nuestro metabolismo, otros estudios indican el gran impacto ecológico asociado a los tratamientos antibióticos. Así, se ha comprobado

que un cóctel de tres antibióticos de último recurso, meropenem, gentamicina y vancomicina, administrado durante 4 días, provoca en los primeros días de tratamiento una disminución abrupta de bifidobacterias y bacterias productoras de butirato. Varios microorganismos mutualistas desaparecen completamente a raíz del tratamiento y algunas especies, como *Bifidobacterium adolescentis*, una bacteria probiótica que se ha relacionado con efectos saludables, no se recuperan durante un periodo de seis meses después la intervención (Palleja et al., 2018). Estos efectos a corto-medio plazo están relacionados con las consecuencias perjudiciales de los antibióticos observadas a largo plazo, entre las que podemos destacar el riesgo de padecer diferentes enfermedades. Por ejemplo, existen estudios epidemiológicos que demuestran que los tratamientos antibióticos en los primeros años de vida están relacionados con el sobrepeso y la obesidad en la infancia, la adolescencia y la adultez, así como con dificultades en el desarrollo cognitivo o con procesos de inflamación intestinal.

La **genética** también contribuye a delinear el perfil de nuestro microbioma. Algunos de los estudios más relevantes sobre la influencia de la genética en nuestra microbiota se han realizado con hermanos gemelos, mostrando que hay una pequeña parte del microbioma que se hereda, pero también que sus microbiomas se hacen cada vez más diferentes con el tiempo, sobre todo cuando los gemelos no viven juntos. Otros estudios indican que la contribución de la genética del hospedador, aunque importante, no lo es tanto como los factores del entorno. Así, se ha demostrado que la microbiota intestinal no está significativamente asociada con la ascendencia genética en individuos sanos con varios orígenes ancestrales distintos que comparten un entorno relativamente común, y que la genética del hospedador tiene un papel menor en la composición del microbioma. Por el contrario, existen similitudes en las composiciones de los microbiomas de individuos genéticamente no relacionados que comparten un hogar (Rothschild et al., 2018). Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de mutaciones específicas en el genoma del hospedador puede tener una influencia directa en el microbioma. Por ejemplo, individuos con mutaciones en los genes del metabolismo de lactosa que no pueden degradar adecuadamente este disacárido tienen un microbioma intestinal enriquecido en bifidobacterias, ya que estas bacterias poseen los enzimas necesarios para romper la lactosa en glucosa y galactosa y ayudar a que este azúcar se metabolice correctamente en nuestro cuerpo (Bonder et al., 2016). En los últimos años se ha revelado también el papel de la regulación epigenética: modificaciones químicas heredables que llevan a la regulación de la expresión génica sin inducir cambios en la secuencia de ADN. Los microorganismos intestinales, bien sea a través de sus metabolitos (ácidos grasos de cadena corta, isotiocianatos, polifenoles modificados, etc.) o de moléculas microbianas reconocidas por nuestro sistema inmune inducen cambios epigenéticos asociados a la neurogénesis o a la inflamación intestinal (Alvarez-Calatayud y Guarner, 2022).

Los diferentes **hábitos y estilos de vida** también pueden modificar nuestra microbiota. Estrés, tabaco y otros hábitos poco saludables pueden generar disbiosis intestinales, que son desequilibrios de la microbiota que conllevan alteraciones en su composición y/o en sus funciones. Entre los hábitos saludables podemos destacar la actividad física, un factor relevante en la prevención de enfermedades crónicas que, además, modula nuestra microbiota. Incluso se ha intentado definir una microbiota asociada al alto rendimiento de deportistas. Por ejemplo, *Veillonella atypica* es una bacteria de la microbiota capaz de degradar ácido láctico, un metabolito que se produce en grandes cantidades en nuestro cuerpo después de hacer ejercicio físico intenso y que dificulta la recuperación muscular. Se ha postulado que la capacidad de *Veillonella* para metabolizar lactato puede reducir la concentración fisiológica de este compuesto (Scheiman et al., 2019). ¿Una microbiota rica en microorganismos degradadores de lactato podría favorecer así la recuperación muscular de los deportistas? Es una hipótesis plausible que necesita una demostración experimental.

Numerosos trabajos han generado una evidencia científica muy sólida en cuanto al efecto de los cambios en el estilo de vida sobre nuestra microbiota. Durante las últimas décadas se ha producido una migración masiva desde zonas rurales a zonas industrializadas en todo el mundo, lo que acarrea una serie de modificaciones en nuestro estilo de vida, como el consumo frecuente de alimentos procesados y de medicamentos o el empleo de desinfectantes. Trabajos que comparan la microbiota de poblaciones rurales africanas con poblaciones europeas o de poblaciones amazónicas con poblaciones de Estados Unidos ponen en evidencia grandes diferencias en la microbiota y una pérdida importante de diversidad. Esto último repercute a su vez en una pérdida del potencial metabólico, así como en la capacidad de respuesta de nuestro microbioma a estímulos externos perjudiciales, por lo que, normalmente, en individuos adultos, es un indicador de un microbioma poco saludable. Por ello, algunos autores consideran la microbiota de las poblaciones urbanas “subóptima” para la salud humana (Sonnenburg et al., 2019).

VII. SALUD Y ENFERMEDAD

Desde comienzos de siglo, año tras año se descubren nuevos indicios que relacionan al microbioma con enfermedades de diferente índole. Así, actualmente se han descrito más de cien enfermedades en las que se detecta un desequilibrio en la microbiota. Como sería demasiado extenso tratarlas todas en este artículo, en la presente sección nos enfocaremos únicamente en algunas de las enfermedades que han sido más estudiadas, citando trabajos pioneros que han significado un avance significativo del conocimiento. Los tipos de enfermedades que se han asociado a disbiosis intestinales se presentan en la figura 7. Las infecciones intestinales, concretamente la colitis pseudomembranosa causada por *C. difficile*, se tratarán en la siguiente sección.

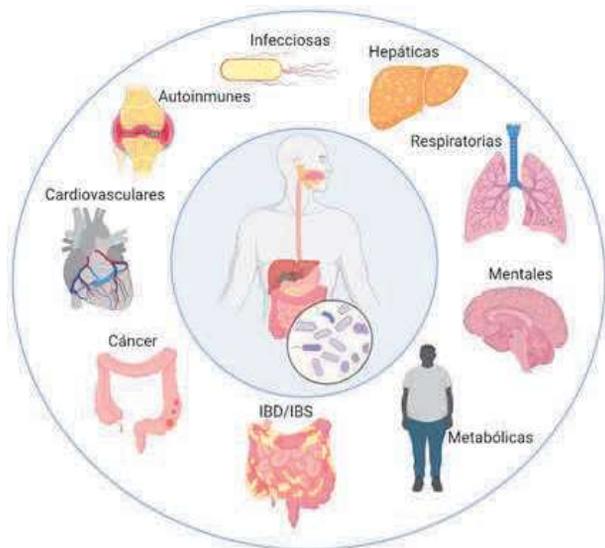


Figura 7. Enfermedades y estados fisiológicos relacionados con la microbiota intestinal

La **obesidad** es uno de los estados fisiológicos que más se ha estudiado. De hecho, muchos de los primeros trabajos que relacionan a la microbiota con la enfermedad se han realizado con individuos obesos. En este sentido, estudios pioneros desarrollados en Estados Unidos hace más de 15 años ya detectaron un desequilibrio en la relación que existe entre los dos filos mayoritarios de la microbiota, Bacteroidetes y Firmicutes, en individuos obesos (Ley et al., 2006). Se comprobó que los obesos tenían una mayor abundancia relativa de *Firmicutes* que los individuos con peso normal. Además, si los individuos obesos seguían una dieta hipocalórica durante un año, al final de la intervención dietética el equilibrio entre los dos filos bacterianos se restablecía, pasando a tener una microbiota similar a la de individuos con normopeso. Por otra parte, ensayos realizados con animales de experimentación mostraron que cuando se realizaba un trasplante de microbiota fecal de ratones obesos a ratones libres de gérmenes, se producía un incremento de peso mayor que si la microbiota trasplantada procedía de ratones con un peso normal. Se postuló que la razón de esa ganancia de peso era la presencia de una microbiota obesogénica; esto es, una microbiota que tiene más capacidad para captar energía de la dieta. Se han identificado también bacterias intestinales cuya presencia es más baja en obesos y su abundancia podría estar relacionada con una menor ganancia de grasa corporal y la mejora de indicadores metabólicos, como *Akkermansia muciniphila*. Respecto a la obesidad, es importante mencionar que no siempre los ensayos de experimentación animal han apoyado los resultados obtenidos en humanos. Por ello, existe cierta controversia en la comunidad científica sobre los grupos microbianos que están asociados al fenotipo de

obesidad. No obstante, estos trabajos pioneros abrieron una nueva vía de investigación en el campo de la microbiota que aún se mantiene muy activa hoy en día.

La relación entre **cáncer** y microbiota ha sido abordada por numerosos grupos de investigación a raíz de algunos trabajos que detectaron disbiosis en individuos con cáncer colorrectal. Hoy sabemos que hay perfiles microbianos específicos de cáncer colorrectal o cáncer de páncreas que podrían ser la base para el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico (Thomas et al., 2019). Recientemente, otro importante hallazgo ha revolucionado el campo de la inmunoterapia en cáncer ya que se ha demostrado que el microbioma intestinal afecta a la eficacia de algunos tratamientos inmunoterápicos. Se comprobó que las heces de los pacientes que respondían adecuadamente a la inmunoterapia, los respondedores, tenían una abundancia relativa superior de la bacteria *A. muciniphila*. Esto llevó a plantear la hipótesis de si esta bacteria podría tener un papel en el éxito del tratamiento. Para validar esta hipótesis, se emplearon ratones a los que se les había inducido un tumor. A estos ratones se les administraba la microbiota de individuos respondedores y la microbiota de individuos que no habían respondido al tratamiento (los no respondedores). Se comprobó que el tumor se reducía o desaparecía tras los tratamientos de inmunoterapia en aquellos ratones que habían recibido la microbiota de los respondedores, mientras que el tumor permanecía en el otro grupo de ratones. Éstos resultados abren nuevas posibilidades para modular el microbioma de individuos con cáncer y alcanzar un perfil microbiano de respondedor, sin duda una herramienta muy prometedora en medicina personalizada (Routy et al., 2018)

La relación de la **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)** con la microbiota también ha sido ampliamente estudiada. La EII engloba un conjunto de trastornos crónicos que se desarrollan con inflamación en diferentes partes del sistema gastrointestinal. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son sus dos tipos principales y ambos se han relacionado con perfiles aberrantes de la microbiota intestinal. En la EII se produce un aumento de la inflamación y del estrés oxidativo a nivel local, lo que repercute en una bajada de la abundancia relativa de microorganismos anaerobios estrictos. Muchos de estos microorganismos cuya población se ve mermada en EII, como la bacteria *Faecalibacterium prausnitzii*, son productores de butirato, un metabolito que juega un papel primordial en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal. De hecho, *F. prausnitzii* se ha postulado como un marcador de la enfermedad y como potencial probiótico para disminuir los síntomas asociados a la misma.

Entre las **enfermedades hepáticas** que se han asociado a disbiosis intestinal destacan la cirrosis hepática y el hígado graso. En la cirrosis, se han detectado miles de genes microbianos con diferentes abundancias relativas entre enfermos y controles sanos. Estos genes diferenciales se han utilizado como base para desarrollar chips de diagnóstico de la enfermedad, consiguiendo un índice de discriminación que permite identificar a los individuos con cirrosis de forma bastante precisa

(Qin et al., 2014). En el caso del hígado graso, una enfermedad de gran prevalencia a nivel mundial, se han observado disbiosis intestinales asociadas, fundamentalmente, al hígado graso no alcohólico, por lo que se ha sugerido que la modulación de la microbiota podría representar una opción terapéutica, dada la escasez de fármacos disponibles para su tratamiento.

Existen numerosas evidencias que asocian **enfermedades autoinmunes**, como artritis reumatoide, esclerosis múltiples y lupus eritematoso sistémico, a disbiosis intestinales. Investigaciones realizadas en el Instituto de Productos Lácteos de Asturias en colaboración con la Universidad de Oviedo han sido pioneras en este campo. Utilizando técnicas de secuenciación masiva hemos descrito por primera vez una disbiosis asociada al lupus eritematoso sistémico, caracterizada por un desequilibrio en las abundancias relativas de Bacteroidetes y Firmicutes y en la capacidad de metabolizar glicanos por las bacterias intestinales (Hevia et al., 2014). Los trabajos del IPLA y la Universidad de Oviedo identificaron también cepas de bifidobacterias, concretamente de la especie *Bifidobacterium bifidum*, que inducen respuestas inmunes deseables en el tratamiento de los síntomas de lupus.

Por último, en las dos últimas décadas se ha generado una gran cantidad de conocimiento científico sobre el papel que juegan los microorganismos intestinales en el funcionamiento de nuestro sistema nervioso. La existencia de una comunicación bidireccional entre el Sistema Nervioso Central y el tracto gastrointestinal (**eje intestino-cerebro**) se conoce desde hace siglos, pero el papel de la microbiota intestinal en ese diálogo, los mediadores moleculares de esa interlocución y, sobre todo, su influencia en nuestras capacidades cognitivas y emocionales, se están empezando a esclarecer en la actualidad. Esta comunicación se puede establecer por varias vías, entre las que podemos citar los sistemas nervioso y endocrino, los metabolitos producidos por los microbios intestinales o aquellos metabolitos del hospedador que pueden ser modificados por actividades enzimáticas de la microbiota. La utilización de modelos animales gnotobióticos (con una microbiota definida) o libres de gérmenes en el estudio de las interacciones microbiota-intestino-cerebro ha permitido concluir que la microbiota es crucial para el correcto desarrollo y maduración del sistema nervioso. Además, se ha demostrado que alteraciones del microbioma pueden tener un efecto en el comportamiento y en estados de depresión y ansiedad. En humanos, la evidencia actual indica que la microbiota intestinal puede jugar un papel en los trastornos del espectro autista o en la sintomatología asociada a enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson o el Alzheimer. Es obvio que la investigación que relaciona al microbioma humano con el eje intestino-cerebro ha despertado grandes expectativas en la comunidad científica, dadas las posibilidades que se abren para poder influir en el comportamiento o en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas a través de una modulación del microbioma intestinal.

VIII. LA MICROBIOTA CURA Y PRODUCE ENFERMEDADES. TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es un procedimiento dirigido a restablecer una composición saludable de la microbiota de un individuo receptor, mediante la administración de un preparado que contenga microorganismos intestinales, obtenido a partir de heces de un donante sano, con el objetivo de mejorar trastornos de salud relacionados con desequilibrios en la microbiota intestinal (Figura 8). La historia del TMF se remonta a la antigua China, donde ya en el siglo IV se utilizaba la denominada “sopa amarilla” en casos de intoxicación alimentaria grave y diarrea. En el siglo XVI, hay constancia de que los chinos habían desarrollado diferentes productos derivados de heces para tratar problemas gastrointestinales, fiebre y dolor. Posteriormente, en el siglo XVII, ya se publican tratados médicos en Europa destacando el poder curativo de las heces. Es a principios del siglo XX cuando se empieza a generar evidencia científica sobre la capacidad de los microorganismos intestinales para curar y prevenir enfermedades, tanto en humanos como en animales. Por ejemplo, en veterinaria se comienza a aplicar, de una forma relativamente protocolizada, la transferencia de material fecal de un animal sano a uno enfermo. En este sentido, hoy se sabe que algunas especies animales coprófagas tienen una elevada diversidad de microorganismos en su intestino y que esto les permite digerir una gran variedad de fuentes de alimentos. Pronto se comprobó también que la microbiota fecal de animales podía ser útil en enfermedades humanas. En la campaña de África del Norte de la Segunda Guerra Mundial era frecuente que los soldados alemanes sufriesen disentería, en muchos casos mortal. Los científicos alemanes observaron que las poblaciones locales consumían heces frescas de camello ante los primeros síntomas de la enfermedad, lo que les llevó a analizar esas heces y aislar una bacteria, *Bacillus subtilis*, que posteriormente utilizaron para tratar la disentería (Alvarez-Calatayud y Guarner, 2022; De Groot et al., 2017).

A mediados del siglo pasado ya tenemos certeza de que se realizaban TMFs en la práctica médica. No obstante, es en el año 2013, con la publicación del artículo de van Nood et al. en el *New England Journal of Medicine*, cuando realmente se da a conocer el potencial de esta metodología. En el artículo publicado por el equipo del Doctor Keller se realizó una intervención en tres grupos de pacientes que padecían colitis pseudomembranosa, una infección intestinal causada por *C. difficile*. Dos de los grupos recibían un tratamiento antibiótico (en uno de ellos el tratamiento antibiótico se acompañaba de un lavado intestinal). El tercer grupo, después de realizar el tratamiento antibiótico y un lavado intestinal, recibía un preparado de heces de un donante sano. El porcentaje de individuos del tercer grupo en el que se curaba la infección fue superior al 90%, aproximadamente el triple que en los grupos 1 y 2; el éxito fue tal que el estudio se paró para realizar un TMF también a los dos primeros grupos (van Nood et al., 2013).

En este estudio, la administración del preparado fecal se hizo a través de una sonda nasogástrica, pero posteriormente otros grupos de investigación comprobaron que el éxito del

tratamiento era similar cuando el TMF se realizaba con una colonoscopia o incluso por vía oral, utilizando cápsulas de microbiota liofilizada.

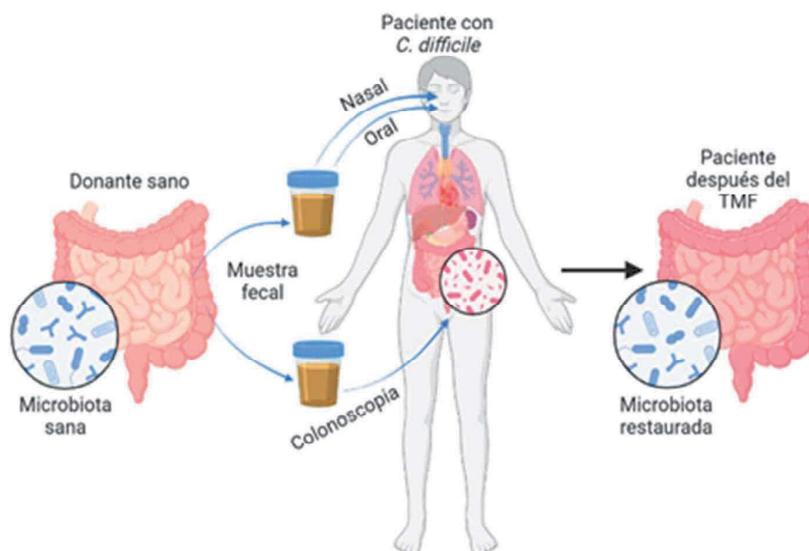


Figura 8. Trasplante de microbiota fecal y aplicación en el tratamiento de la infección causada por *C. difficile*

El estudio de Van Nood et al. fue el catalizador que sentó las bases para futuras aplicaciones del TMF en la práctica clínica. Muy pronto se comprobó que el TMF era una opción adecuada para tratar pacientes con colitis pseudomembranosa que no respondían a tratamientos antibióticos y algunas agencias reguladoras, como la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, permitió el TMF en el tratamiento de la infección causada por *C. difficile* siguiendo unas estrictas condiciones de control que incluyen, entre otras, una adecuada selección del donante para que la administración de la muestra conlleve un riesgo muy bajo para el receptor y maximice el efecto deseado. Posteriormente, se exploraron también aplicaciones del TMF en otras enfermedades, entre las que podemos citar la EII, el síndrome metabólico o el autismo, con mayor o menor éxito, aunque estas nuevas aplicaciones todavía no han recibido la misma aceptación que el tratamiento de la infección por *C. difficile* (Valdovinos y Guarner, 2019).

En los párrafos anteriores de esta sección se hace hincapié en las prometedoras posibilidades del TMF como método curativo o para reducir los síntomas de enfermedades, pero también puede causarlas. En este sentido, hay una pregunta que la comunidad científica se plantea desde hace tiempo y que todavía no tiene una respuesta definitiva, ¿la disbiosis es la causa o la consecuencia de la enfermedad? En el caso de *C. difficile* y otros patógenos intestinales parece bastante claro que la microbiota “infectada” es la causa de la enfermedad, pero para la mayoría de enfermedades que no están asociadas a una

infección no tenemos una respuesta. No obstante, en casos concretos, para demostrar causalidad y comprobar que una microbiota aberrante puede ser causa de determinadas enfermedades, el TMF en modelos animales ha sido concluyente. Así, algunos resultados nos sirven para mostrar que una microbiota “enferma” puede inducir enfermedad en individuos sanos. Por ejemplo, si eliminamos la microbiota de ratones enfermos con una patología similar al Parkinson, los síntomas desaparecen, pero vuelven a manifestarse cuando los ratones reciben un TMF procedente de personas con Parkinson (Sampson et al., 2016). También se ha visto que ratones propensos a tener la enfermedad de Crohn solo desarrollan inflamación intestinal cuando reciben una microbiota de ratones que ya padecen la enfermedad, pero no cuando esa microbiota proviene de ratones sanos (Schaubeck et al., 2016). Estos y otros ejemplos demuestran que, al menos en modelos animales, una microbiota “enferma” es capaz de inducir la aparición de síntomas de enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Estoy y estaré siempre en deuda con todas aquellas personas que han hecho posible que haya llegado hasta aquí, desde los que me guiaron durante mis etapas pre y postdoctorales hasta mis compañeros del grupo MicroHealth, incluyendo los más recientes integrantes, pasando por las personas que realizaron conmigo su Tesis Doctoral y/o alguna etapa postdoctoral. Todo

lo que sé sobre microbios se lo debo en gran medida a ellos. También quiero expresar mi agradecimiento a María del Rosario Rodicio, Catedrática de Microbiología de la Universidad de Oviedo, por su extraordinaria contribución a la revisión de este artículo.

REFERENCIAS

- Alvarez-Calatayud, G. and Guarner, F. (2022). *Microbiota, Probióticos y Prebióticos. Evidencia científica*. Editorial Ergon, Madrid.
- Alvarez-Calatayud, G., Marcos, A. and Margolles, A. (2016). *Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica*. Editorial Ergon, Madrid.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R., Fernandes, G.R. et al. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473: 174-180.
- Bonder, M.J., Kurilshikov, A., Tigchelaar, E.F., Mujagic, Z., Imhann, F., Vila, A.V., Deelen, P. et al. (2016). The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat. Genet.* 48: 1407-1412.
- Coelho, L.P., Alves, R., Del Rio, Á.R., Myers, P.N., Cantalapiedra, C.P., Giner-Lamia, J., Schmidt, T.S. et al. (2022). Towards the biogeography of prokaryotic genes. *Nature* 601: 252-256.
- Corr, S.C., Li, Y., Riedel, C.U., O'Toole, P.W., Hill, C., Gahan, C.G. (2007). Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 7617-7621.
- Costea, P.I., Hildebrand, F., Arumugam, M., Bäckhed, F., Blaser, M.J., Bushman, F.D., de Vos, W.M. et al. (2018). Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat. Microbiol.* 3: 8-16.
- Davenport, E.R., Sanders, J.G., Song, S.J., Amato, K.R., Clark, A.G. and Knight, R. (2017). The human microbiome in evolution. *BMC Biol* 15: 127.
- De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I.B., La Storia, A., Laghi, L., Serrazanetti, D.I. et al. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 65: 1812-1821.
- De Groot, P.F., Friessen, M.N., Clercq, N.C. and Nieuwdorp, M. (2017). Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes* 8: 253-267.
- Dominguez-Bello, M.G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R. and Blaser, M.J. (2019). Role of the microbiome in human development. *Gut* 68: 1108-1114.
- Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., Oshima, K., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., Tobe, T. et al. (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 469: 543-547.
- Hevia, A., Milani, C., López, P., Cuervo, A., Arbolea, S., Duranti, S., Turrioni, F. et al. (2014). Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio* 5: e01548-14.
- Hooper, L.V., Littman, D.R. and Macpherson, A.J. (2012). Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 336: 1268-1273.
- Kelly, P., Alderton, G., Scanlon, S.T. and Ash, C. (2022). A multiplicity of microbiomes. *Science* 376: 932-933.
- Ley, R.E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P.J., Ramey, R.R., Bircher, J.S., Schlegel, M.L. et al. (2008) Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 320: 1647-1651.
- Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S. and Gordon, J.I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444: 1022-1023.
- Lu, J., Zhang, L., Zhai, Q., Zhao, J., Zhang, H., Lee, Y.K., Lu, W. et al. (2021). Chinese gut microbiota and its associations with staple food type, ethnicity, and urbanization. *NPJ Biofilms Microbiomes* 7: 71.
- Margolles, A. et al. (2020). *Técnicas ómicas aplicadas al estudio de la microbiota*. Editorial Amazing Books, Zaragoza.
- Meslier, V., Laiola, M., Roager, H.M., De Filippis, F., Roume, H., Quinquis, B., Giacco, R. et al. (2020). Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut* 69: 1258-1268.
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrioni, F., Mahony, J., Belzer, C. et al. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 81: e00036-17.
- Moeller, A.H., Caro-Quintero, A., Mjunga, D., Georgiev, A.V., Lonsdorf, E.V., Muller, M.N., Pusey, A.E. et al. (2016). Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science* 353: 380-382.
- Palleja, A., Mikkelsen, K.H., Forslund, S.K., Kashani, A., Allin, K.H., Nielsen, T., Hansen, T.H., et al. (2018). Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat. Microbiol.* 3: 1255-1265.
- Pellanda, P., Ghosh, T.S. and O'Toole, P.W. (2021). Understanding the impact of age-related changes in the gut microbiome on chronic diseases and the prospect of elderly-specific dietary interventions. *Curr. Opin. Biotechnol.* 70: 48-55.
- Pérez-Cobas, A.E., Gosalbes, M.J., Friedrichs, A., Knecht, H., Artacho, A., Eismann, K., Otto, W. et al. (2013). Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 62: 1591-1601.
- Qin, N., Yang, F., Li, A., Prifti, E., Chen, Y., Shao, L., Guo, J. et al. (2014). Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 513: 59-64.
- Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., Kurilshikov, A., Korem, T., Zeevi, D., Costea, P.I. et al. (2018). Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 555: 210-215.
- Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C.P.M., Alou, M.T., Daillère, R., Fluckiger, A. et al. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359: 91-97.
- Sampson, T.R., Debelius, J.W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G.G., Ilhan, Z.E., Challis, C. et al. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 167: 1469-1480.e12.
- Schaubeck, M., Clavel, T., Calasan, J., Lagkouvardos, I., Haange, S.B., Jehmlich, N., Basic, M. et al. (2016). Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut* 65: 225-237.
- Scheiman, J., Luber, J.M., Chavkin, T.A., MacDonald, T., Tung, A., Pham, L.D., Wibowo, M.C. et al. (2019). Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat. Med.* 25: 1104-1109.
- Sonnenburg, J.L. and Sonnenburg, E.D. (2019). Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* 366: eaaw9255.
- Thomas, A.M., Manghi, P., Asnicar, F., Pasolli, E., Armanini, F., Zolfo, M., Beghini, F. et al. (2019). Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. *Nat. Med.* 25: 667-678.
- Valdovinos, M.A. and Guarner, F. (2019). *Microbiota y probióticos en gastroenterología*. Editorial Permmayer, México DF.
- van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E.G., de Vos, W.M., Visser, C.E. et al. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 368: 407-415.
- Wilmanski, T., Kornilov, S.A., Diener, C., Conomos, M.P., Lovejoy, J.C., Sebastiani, P., Orwoll, E.S. et al. (2022). Heterogeneity in statin responses explained by variation in the human gut microbiome. *Med (NY)* 3: 388-405.e6.
- Zimmerman, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R. and Goodman, A.L. (2019). Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science* 363: eaat9931.

Un paseo por la Vía Láctea. Pasado y futuro de nuestra Galaxia

Javier de Cos Juez

Instituto Universitario de Ciencias y Tecnologías Espaciales de Asturias (ICTEA)

Resumen- El otrora adorado titán Helio es hoy una de las principales fuentes de energía del planeta, tratamos de seguir su ejemplo en el ITER, regimos nuestras vidas en función de sus idas y venidas e invertimos ingentes cantidades de dinero en el desarrollo de instrumentos para su estudio. Sin embargo, la fascinación que sentimos desde los albores de la humanidad por este y otros astros va más allá de la mera dependencia energética, sobrecogiéndonos con fenómenos astronómicos de belleza indescriptible entre los que podríamos nombrar las puestas de sol, los eclipses o la aparición de cometas en el firmamento.

Les propongo que me acompañen en un viaje por el espacio y el tiempo, recordando a aquellos que abrieron nuestros ojos a las verdades del universo y sentaron las bases para que hoy podamos repasar las grandes incógnitas que ocupan a académicos y aficionados por igual.

I. INTRODUCCIÓN—DE LOS DINOSAURIOS A PTOLOMEO

Mucho antes de la historia escrita, las primeras poblaciones, sin importar su ubicación geográfica, su contexto cultural o sus creencias religiosas, dirigieron su mirada a los cielos con objeto de predecir las estaciones del año, reconociendo, de forma intuitiva, su relación con los cambios de comportamiento en las distintas formas de vida terrestres. No tardaron en surgir los primeros calendarios, construcciones cada vez más refinadas y precisas destinadas a describir los movimientos periódicos de los astros y sus particulares efectos sobre la naturaleza.

Algunas de estas rudimentarias cartas estelares han sobrevivido al paso del tiempo y nos permiten maravillarnos de la astucia e ingenio de nuestros antepasados, no siendo pocos los casos donde la propia técnica constructiva parece desafiar las capacidades de lo humano y abrir la puerta a la intervención divina.

Uno de los vestigios más antiguos de los que tenemos conocimiento se encuentra en el desierto de Nubia, al sureste de Egipto, en lo que hace unos cien mil años fuera una fértil sabana y hoy no es más que un mar de arena.

Fue en esa zona, en la playa de Nabta, donde surgieron los primeros asentamientos humanos, al menos, en el décimo milenio antes de Cristo. Sin embargo, habría que esperar hasta cinco milenios, tras esos primeros asentamientos, para el levantamiento de una extraordinaria construcción compuesta por seis alineamientos de piedras, dispuestas de modo radial, que podrían indicar la posición en el firmamento de algunas estrellas o marcar la posición de salida del sol durante el solsticio de verano.

En el momento de su descubrimiento muchos de los bloques de piedra que un día formaban parte de la estructura se

encontraban esparcidos por el suelo, pero aun así los cuatro pares de piedras de mayor tamaño, dispuestas en círculo, y los seis más pequeños, situados en su interior formando líneas paralelas, no dejan dudas sobre la intención general de la estructura, formándose aún hoy, asombrosos patrones de sombras sobre puntos específicos del suelo al momento de alinearse con el Sol.



Figura 1. Restos arqueológicos de Nabta Playa

También entre las más antiguas y por todos conocida, se encuentra la construcción de Stonehenge, en el sur de Inglaterra. Posiblemente edificada hace más de cinco mil años, está reconocida por muchos arqueólogos como el primer observatorio astronómico todavía en pie, y son varias las investigaciones que relacionan la posición de sus monolitos verticales con los distintos emplazamientos solares en momentos clave del año, tales como solsticios y equinoccios.

No deja de sorprender como, con la tecnología de la época, pudieron desplazar rocas, de alrededor de veinte toneladas de peso, a distancias que superaron los treinta y cinco kilómetros para construir una mega-estructura destinada a ser usada como calendario agrícola.

Especial mención merece la por muchos conocida como cuna de la astronomía, que no es otra que la región que hoy denominamos medio oriente, otrora Mesopotamia. Aunque la existencia de registros escritos es muy escasa, y se reduce a algunas tablillas recuperadas de los archivos de los templos, existe un grado de consenso suficiente como para afirmar que en el segundo milenio antes de Cristo, los pueblos sumerios que

habitaron el sur de Mesopotamia empleaban calendarios lunisolares de 12 meses con 30 días cada uno, eran ya conocedores de los planetas Mercurio, Venus, Júpiter y Saturno, y cuentan con el honor de ser la primera cultura en registrar un eclipse total de Sol, en concreto el acontecido el 3 de mayo de 1375 a.C. en lo que hoy conocemos como Siria.

También atribuible a los pueblos Sumerios, y gracias a la aparición de la escritura cuneiforme, hoy en día conocemos la estrecha relación que las deidades mesopotámicas mantenían con los planetas y objetos astronómicos, siendo los primeros en poblar nuestra esfera celeste de héroes mitológicos e imaginativas figuras, construidas a partir de la no menos imaginativa unión de cuerpos estelares, siendo este un legado que, a través primero de Griegos y posteriormente de Romanos, terminaría llegando a nuestra cultura occidental con el paso de los milenios.



Figura 2. Nanna dios Mesopotámico de la luna, mencionado en himnos e inscripciones entre los años 2047 y 1750 a.C.

El sur del continente americano, por su puesto en su época precolombina, ha sido cuna de diversas culturas entre las que se condensa una aportación al conocimiento astronómico temprano más que notable.

Deberíamos resaltar, de entre todas ellas, la cultura Maya, de la que se conservan múltiples registros, estando entre los más antiguos el eclipse lunar acontecido el 15 de febrero de 3379 a.C. Sorprendente es, así mismo, su detallado estudio de las revoluciones sinódicas de los planetas (o intervalo de tiempo necesario para que un cuerpo celeste vuelva a tener una posición análoga con respecto al Sol y a la Tierra) lo que en la actualidad se asocia a su concepción cíclica de la historia.

Notablemente infame por sus limitaciones es el calendario Maya, cuya dramática traslación al calendario Gregoriano y la coincidencia de su “final” con una actividad solar sin precedentes, ocasionó que propios y extraños vaticinaran fúnebres conclusiones a finales del 2012. Sin embargo, sus méritos sobrepasan con creces toda la mala prensa que sobre él pesa, destacando su nivel de detalle, con una fecha de inicio que se estima ronda el 8500 a.C. con años de 365 días y 18 meses de veinte días más un mes intercalado de tan solo 5, y que podría considerarse más preciso que el calendario utilizado hoy en día.

La arquitectura Maya es testigo mudo de la vinculación de esta cultura con la astronomía, siendo abundantes los restos

arqueológicos de edificios construidos con objeto de escenificar fenómenos celestes, como es el caso del Castillo de Chichén Itzá, donde, durante los solsticios, es posible observar la progresión de Kulkulkán, serpiente formada por las sombras que se crean en los vértices del edificio.



Figura 3. Calendario Solar Maya

Es obligado reconocer, en un repaso como el que nos ocupa, las importantes aportaciones con las que la cultura egipcia contribuyó al desarrollo de la ciencia astronómica. Destaca su sofisticado sistema de medición del tiempo que empleaba el Sol como referencia para la creación de precisos calendarios de 365 días muy semejantes a los que usamos hoy, más de 4000 años después. También destacan sus esfuerzos por identificar y describir las estrellas en el firmamento, lo que les llevó a trazar un completo mapa estelar. Algunas de sus monumentales pirámides de la cuarta dinastía fueron orientadas según las estrellas de diversas constelaciones o identificando los cuatro puntos cardinales. La precisión en la orientación de algunas de ellas, como es el caso de las de Gizeh, es tan alta que arroja errores por debajo de los 15 minutos de arco, lo que pondría en apuros a más de un avezado observador aún hoy en día si le priváramos del uso de instrumental GPS.



Figura 4. Pirámides de Giza. Construidas entre el 2600 y el 2400 a.C.

Abundantes textos extraídos de sus cámaras funerarias narran el deseo que sus ocupantes tenían de viajar al firmamento y ocupar una brillante posición junto a las que por aquel entonces denominaban “estrellas eternas”, y que hoy conocemos como circumpolares, pues permanecen visibles en nuestra bóveda celeste durante todo el año. Diversas publicaciones relacionan la constelación del cazador con Osiris una de sus más poderosas deidades, y destacan la influencia que estrellas como Sirio o constelaciones como Meskhetyu (Osa Mayor) tenían en sus ritos funerarios.

Por muchos denominada como la gran desconocida y caracterizada por su gran antigüedad, destaca la astronomía China, la cual, probablemente por su separación geográfica y cultural de Occidente, tuvo un desarrollo independiente.

Para los astrónomos chinos el universo debía ser representado como una gran naranja que colgaba de la estrella polar, lo que justificada lo invariable de esta estrella en lo que apuntar al norte se refería. En sus cartas estelares, el ecuador celeste se dividía en 28 “casas”, ascendiendo a 284 las constelaciones que poblaban los cielos. Fueron capaces de catalogar más de 1400 estrellas y lo hicieron de una forma tan rigurosa que aún hoy en día se usan los registros de los astrónomos de la corte imperial china para contabilizar los registros de cometas y supernovas, estando entre las obligaciones de estos imperiales astrónomos la predicción de eclipses. Obligaciones que no debían ser tomadas a la ligera si hemos de creer la leyenda de Hsi y Ho, los astrónomos de la corte cuyo desliz en lo que a predecir un eclipse se refiere, fue causa más que justificada de su ejecución, pues tal negligencia puso en riesgo la seguridad del imperio y del universo entero.



Figura 5. Zodiaco Chino con sus 28 casas

Sería preciso un artículo independiente para narrar cómo la concepción del universo chino evolucionó a través de los siglos hasta llegar a las teorías neoconfucionistas que contemplaban un Universo formado por dos sustancias: el yang y el yin, asociadas al movimiento y al reposo, respectivamente.

Esta milenaria y avanzada cultura astronómica contrasta, si hemos de creer la opinión de los expertos, con el tardío desarrollo de las ciencias planetarias chinas, siendo necesario llegar al siglo II a.C. para encontrar textos donde se presenta de

manera precisa la posición de estos cuerpos mayores de nuestro, por aquel entonces inexplorado, sistema solar.

Cualquier repaso a la evolución astronómica previa a nuestra era quedaría herido de muerte si no se dedicara especial atención a la antigua Grecia, siendo obligado resaltar las aportaciones de algunos de sus principales protagonistas que, por méritos más que justificados, merecen aparecer en este artículo con nombre propio.

De todos es sobradamente conocido el papel que los antiguos griegos jugaron a la hora de sentar las bases de la cultura occidental y, como no podía ser de otro modo, la astronomía no fue ajena a esta más que positiva influencia que se deja aún sentir en nuestros días.

Si hemos de escoger un personaje con el que abrir este apartado este será, sin lugar a duda, Aristarco de Samos (310 a.C. – 230 a.C.), pues fue el primero del que se tiene registro, y que postuló un modelo heliocéntrico para describir nuestro sistema solar, mostrando especial interés por determinar sus dimensiones, y aplicando para ello, una metodología impecable y aún válida en nuestros días. Lamentablemente, de sus múltiples obras solo se conserva “*Tamaños y distancias del Sol y de la Luna*”, del resto de trabajos se tiene conocimiento por comentarios y recopilaciones de otros autores de la época y posteriores.



Figura 6. Aristarco de Samos

A Aristarco se le reconoce como el primer astrónomo que analizó científicamente las relaciones entre distancias y tamaños de los distintos cuerpos del Sistema Solar. La falta de medidas precisas del radio de la Tierra, o de cualquier otra magnitud astronómica, le llevó a formular algunas estimaciones de tamaño incorrectas, y aún se debió esperar casi cincuenta años, a que Eratóstenes (276 a.C – 194 a.C.) fijara el valor del radio de la Tierra en unos 39.773 estadios. A pesar de que el estadio no era una medida estandarizada y el valor del usado por Eratóstenes nos es desconocido, si empleamos las variantes más probables, obtendremos un rango de valores para el radio terrestre comprendido entre 6.244 y 7.358 km, valores que poco se alejan de las mediciones modernas, que sitúan dicha magnitud en unos 6.380 km.

Particularmente interesante resulta la metodología empleada por Eratóstenes para estimar la citada magnitud, pues de manera simplificada podríamos decir que se basó únicamente en la longitud de las sombras producidas por un mismo objeto situado

en dos ubicaciones alejadas entre sí (Siena y Alejandría) en un momento concreto del año (el medio día del solsticio de verano).

Sus precisas mediciones le llevaron a estimar, también con asombrosa precisión, el ángulo de inclinación de la tierra, arrojando una cifra muy cercana a los 23,5° que registramos hoy en día.



Figura 7. Eratóstenes

Cuatro años antes de la muerte de Eratóstenes nacería en Nicea el que habría de sucederle en el prestigioso cargo de director de la biblioteca de Alejandría y, hoy en día, es reconocido como el más grande observador de la antigüedad: Hiparco de Nicea (190 a.C. – 120 a.C.). Las aportaciones de Hiparco a la ciencia de su era tienen difícil parangón, siendo considerado como el padre de la trigonometría por méritos propios. El dominio de la citada disciplina le permitiría estimar la distancia a la Luna en función del radio de la Tierra y descubrir la precesión de los equinoccios (cambio lento y gradual en la orientación del eje de rotación de la Tierra).

Entre sus aportaciones a la astronomía más significativas podríamos destacar su catálogo de estrellas, que recogía la posición y el brillo de alrededor de 850 de estos cuerpos celestes, y lo hacía con una precisión tal, que habrían de pasar más de 1500 años para ser superada. Especial mención merece, también, su escala de magnitudes aparentes, que es la base de la que usamos actualmente para caracterizar el brillo de las estrellas.

A Hiparco le debemos también la división de la Tierra en meridianos y paralelos, lo que unido a sus avances en lo que a trigonometría esférica se refiere, le permitieron localizar con precisión, cualquier punto de la superficie terrestre en base a su longitud y latitud.

Muchos le atribuyen la invención del primer teodolito lo que le permitiría la medida de ángulos con mayor precisión.

El impacto que Hiparco generaría en su época es más que perceptible en las obras publicadas, no solo por sus contemporáneos sino también por figuras significadas de comienzos de nuestra era, entre las que podemos destacar a Ptolomeo (85 d.C. – 165 d.C.), con el que cerraremos esta sección, que gustaba de citar, punto por punto, las palabras del de Nicea.

Ptolomeo es reconocido, por méritos propios, como uno de los grandes matemáticos, astrónomos y geógrafos griegos de todos los tiempos, si bien han trascendido a la historia más bien por sus errores que por sus aciertos.



Figura 8. Hiparco de Nicea

Al igual que ya hiciera Eratóstenes, Ptolomeo trató de estimar el tamaño de la Tierra, dato que incluiría en su obra “*Geografía*”, en la que también se incluía un conjunto de veintiséis mapas y un mapamundi. Dos cosas pintorescas llaman la atención de este trabajo de Ptolomeo, la primera, su falta de precisión en las medidas, bastante más alejadas de la realidad de lo que Eratóstenes consiguiera casi cuatrocientos años antes. La segunda, la dilación con que la obra llegó a occidente, no constando registro de la misma hasta el 1400, cuando Florentino dal Pozzo Toscanelli (1397 d.C. – 1482 d.C.) reelaboraría el mapamundi de Ptolomeo, asumiendo como propios los errores dimensionales por éste cometidos. Aunque no existe constancia científica, sí son muchos los indicios que apuntan a que Cristóbal Colón pudo tener acceso al mapa de Toscanelli, pudiendo haber sido los errores de Ptolomeo, que exageraba notablemente la extensión del continente euroasiático, los últimos responsables de que nunca se llegara a Cipango navegando hacia el oeste.

Sin embargo, su obra principal, destinada a cambiar y dominar la concepción del Universo de europeos y árabes por igual durante más de 14 siglos, sería conocida por los griegos como “*Magisté*”, o la máxima, y por los árabes como “*al-Magisti*”. Fue precisamente la traducción al castellano de esta versión árabe la que se conoce hoy en día por el título de “*Almagesto*”.

Dentro de los trece volúmenes de *Almagesto*, basándose en los descubrimientos de sus predecesores y bajo la especial influencia de los postulados de Hiparco, Ptolomeo presenta un modelo de Sistema Solar en el que la Tierra ocupa una predominante y estática posición central alrededor de la cual orbitan tanto el sol como los cinco planetas conocidos por aquel entonces. El sistema, propuesto y fundamentado en elaborados cálculos de notable complejidad, permitía describir, con precisión más que suficiente para la época, los movimientos aparentes de todos sus integrantes.

Así, la posición de la Tierra, ligeramente excéntrica con respecto a las circunferencias que la rodean, vería cómo únicamente el sol la orbitaría con un movimiento uniforme, mientras que planetas y Luna desarrollarían sus movimientos en consonancia con las pequeñas irregularidades observadas en la época.

Este modelo resistiría asombrosamente bien el paso de los años y sería la herramienta fundamental de interpretación cinemática del Universo hasta el mismo renacimiento, si bien es cierto que, en sus últimas etapas, y debido al incremento en la precisión de las medidas tomadas por los astrónomos medievales, sufriría modificaciones que incrementarían su nivel de complejidad y dificultaban su uso en gran medida.



Figura 9. Modelo Geocéntrico Ptolemaico

Otro de los tratados de Ptolomeo, que merece al menos sucinta mención es “*Óptica*”, una obra donde el autor, con la maestría que le caracteriza y en un total de cinco volúmenes, describe fenómenos como la reflexión y la refracción de la luz y teoriza sobre el comportamiento de espejos y dioptrios.

Más alejado de lo científico, pero con un valor recopilatorio incalculable y otro claro ejemplo de la erudición de Ptolomeo es su tratado sobre filosofía y prácticas astrológicas “*Tetrabiblos*”, que presentaba la astrología como un instrumento más para el estudio de la naturaleza, y cuyo impacto social se extendería a universidades y obras literarias por igual, llegando a influir, incluso, en estudios a priori nada relacionados con las estrellas, como es el caso de la medicina.

II. DE LA ERA OSCURA AL RENACIMIENTO

Sería terriblemente injusto decir que la edad media fue una época de estancamiento y de reducidas aportaciones a la astronomía, pues, si bien es cierto que Europa no fue la cuna de grandes avances, otras culturas como la árabe contribuyeron en significativa medida a la preservación y el avance de la ciencia que nos ocupa. De hecho, podemos afirmar que, tras el incendio

de la gran biblioteca de Alejandría, todo el conocimiento astronómico occidental quedó en sus manos.

Aunque siempre podremos reprochar al Califato Omeya la conquista de la península ibérica, debemos reconocerles su labor como punta de lanza en el desarrollo de la actividad astronómica en el mundo árabe. Así, no sin cierta controversia entre multitud de autores, se les atribuye la fundación en su capital, Damasco, del primer observatorio astronómico árabe en el año 700 de nuestra era.

De lo que sí existe certeza documental, y en la que es posible encontrar extensas descripciones de instrumental astronómico de precisión, es de la labor del califa Al-Mamún (786 d.C. – 833 d.C.) como fundador en 829 d.C. del observatorio astronómico de Bagdad, donde este afamado poeta e intelectual desarrollaría sus trabajos sobre la oblicuidad de la eclíptica y quién sabe si también compondría los poemas que servirían de inspiración a la más que conocida obra “*las mil y una noches*”.



Figura 10. Califa Al-Mamún

Entre los astrónomos más famosos del siglo IX podemos encontrar a Al-Farghani (805 d.C. – 880 d.C.), que bajo el patrocinio de Al-Mamún y junto con otros investigadores, participaría en el cálculo del diámetro de la Tierra y publicaría en el 833 la obra “*Elementos de Astronomía*” donde, inspirado en el *Almagesto* de Ptolomeo, describiría en detalle el movimiento de múltiples objetos celestes. Unos 20 años después, el propio Al-Farghani publicaría un completo y asombrosamente preciso catálogo de estrellas cuyo título podría traducirse como “*El libro de reunión de las estrellas*”.

Considerado como uno de los mejores traductores al árabe de los escritos Helenos, destaca Al-Sufi (903 d.C. – 986 d.C.), quien no solo se conformaba con traducir, sino que ampliaba y corregía los trabajos de sus predecesores griegos, siendo especialmente reconocida su traducción del *Almagesto*. Pero los logros de Al-Sufi se extienden mucho más allá de la mera traducción, contándose entre el grupo de científicos que hizo la

primera descripción de la agrupación de estrellas que hoy denominamos Magallanes, desconocidas en occidente, pues solo eran visibles desde Yemen, y sería preciso esperar a que Fernando de Magallanes y Juan Sebastián el Cano completaran la primera circunnavegación de la Tierra, en el siglo XVI, para ser observada por un europeo. También se contabiliza entre sus logros la primera referencia documentada de la galaxia de Andrómeda, descrita por él mismo como una pequeña nube (de hecho, la galaxia de Andrómeda sería considerada una nebulosa durante casi mil años, hasta que en 1864 Willian Huggins, tras un minucioso estudio de su espectro, descartó la interpretación de Al-Sufi y la caracterizó correctamente). Los esfuerzos de Al-Sufi por relacionar las constelaciones y estrellas griegas con sus denominaciones árabes permitió a investigadores futuros evitar errores en catálogos y recopilaciones, donde eran frecuentes hasta la fecha las confusiones y duplicidades. Resulta memorable su trabajo publicado en el 964 que lleva por título "*libro de las estrellas fijas*" donde, embebidas entre textos y números, es posible encontrar representaciones pictóricas de excepcional belleza.



Figura 11. Al-Sufi

Por la parte que nos toca, merece la pena reflejar el trabajo de Al-Zargali (1029 d.C. – 1087 d.C.) y su compendio conocido como "Las Tablas Toledanas" cuya utilidad se extendería por más de un siglo, siendo la principal fuente de referencia para astrónomos y aficionados en lo que a establecer el movimiento de los planetas se refiere.

Poco más tarde, alrededor del 1200 de nuestra era, comenzarían a aparecer los primeros escritos árabes donde se rechazaban los modelos de Ptolomeo y se comienzan a proponer estudios que apuntan al movimiento de todos los planetas, incluida la Tierra, alrededor de un cuerpo central.

No podríamos cerrar un repaso sobre la astronomía árabe sin nombrar al celebre matemático y astrónomo Nasir al-Din al-Tusi quien, en plena conquista mongola de Persia, conseguiría convencer a Hulagu, nieto del mismísimo Genghis Khan, para que le permitiera construir y financiara, en 1259, el observatorio que se convertiría en "la institución científica más avanzada del mundo euroasiático" y que sería mundialmente conocido y reconocido como el observatorio del Maragheh, cuyo prestigio se extendería hasta la mismísima China, que no tardaría en mandar a sus mejores estudiantes para formarse con los más de 400.000 volúmenes sobre astronomía y astrología de su biblioteca.

Además del edificio de alrededor de 300m² donde se ubicaba la excepcional biblioteca, el observatorio de Maragheh contaba con viviendas, un edificio para realizar trabajos metalúrgicos y, por supuesto, un edificio principal y cinco edificios circulares donde se alojaba todo el instrumental de observación destinado a la investigación astronómica. El propio Tusi, que sería director del observatorio hasta su muerte, en colaboración con afamados astrónomos chinos como Fao Munji, dedicaría su carrera científica a mejorar y corregir el modelo ptolemaico, en una época donde, como ya adelantáramos, la comunidad científica árabe ya discutía sobre la invalidez del mismo.



Figura 12. Restos del edificio principal del Observatorio de Maragheh

Habrían de pasar algo más de 200 años para llegar a lo que hoy en día conocemos como el renacimiento europeo y, si debemos escoger a un responsable de la consecuente revolución de la ciencia astronómica asociada a este periodo, ese será sin duda Nicolás Copérnico (1473 d.C. – 1543 d.C.).

Las aportaciones de Copérnico supusieron un profundo cambio en las convicciones filosóficas y religiosas de su época hasta el punto de que la más que justamente denominada revolución copernicana representó una ruptura con el pensamiento medieval que trascendería el ámbito de la astronomía y supondría una auténtica transformación histórica del ideario y bagaje cultural del siglo XV.

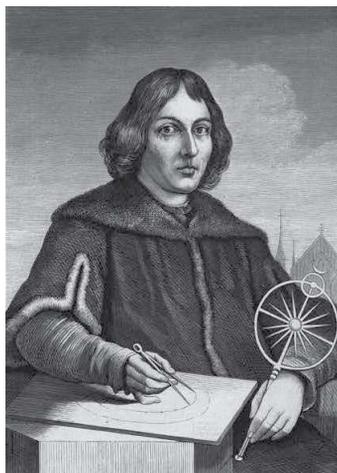


Figura 13. Nicolás Copérnico

Deberíamos resaltar que, Nicolás Copérnico, con unos orígenes complicados, a pesar de nacer en el seno de una familia de prósperos comerciantes polacos, y una temprana orfandad con tan solo 10 años, recibió una formación fuertemente sesgada hacia las humanidades bajo la supervisión de su tío, el canónigo de la catedral de Frauenburg, que orientaría a su sobrino a completar sus estudios de derecho canónico en las universidades de Cracovia y Bolonia. No es de extrañar, por tanto, que no exista constancia alguna de que este asombroso científico mostrase el más mínimo interés por las ciencias astronómicas en esta etapa temprana de su vida, es más, sus inquietudes nubles le llevarían a estudiar medicina en la Universidad de Padua y posteriormente a doctorarse en derecho canónico en la Universidad de Ferrara, donde adquiría habilidades que emplearía a lo largo de toda su vida pues, a pesar de no tomar las ordenes sagradas, se encargaría de administrar los bienes del cabildo y ejercer de canónigo hasta el fin de sus días. También llama la atención su interés por las ciencias económicas, llegando incluso a publicar un tratado sobre la reforma monetaria que vería la luz en 1528.

La primera constancia escrita del trabajo que haría de Copérnico uno de los astrónomos más relevantes de nuestra historia data de principios del siglo XVI, donde un número limitado de copias manuscritas, en las que se introducía sus ideas heliocéntricas, circularía entre los académicos más notables de la época, comenzando, de esta sencilla manera, a hacerse un hueco dentro de la comunidad astronómica internacional. Su creciente prestigio le llevaría a contribuir en la reforma del calendario juliano que tendría lugar en 1513, aunque aún deberían pasar 20 años para que sus revolucionarias propuestas llegaran al Papa Clemente VII, que las acogería con entusiasmo, convirtiéndose en uno de sus principales defensores. Sería necesaria su intervención y la de otros eclesiásticos, como el cardenal Schomberg, o el astrónomo protestante Georg Joachim von Lauchen, para animar a un prudente Copérnico reacio a difundir la obra, por aquel entonces ya terminada, que

supondría un cambio de paradigma y el comienzo de una nueva era, obra cuyo título ha sido traducido como “*Sobre las revoluciones de los orbes celestes*” y que, tras más de 14 siglos, sería la primera oposición documentada a las propuestas tolemaicas del “*Almagesto*”.

Las propuestas de Copérnico no entraban en total oposición con Ptolomeo y de él tomo la idea de un universo finito y esférico donde los distintos orbes celestes describían órbitas perfectamente circulares, pero introducía un cambio sustancial que permitiría eliminar las ya por aquel entonces insoportables complejidades matemáticas asociadas a la descripción de un sistema geocéntrico intrínsecamente erróneo. Muchas fueron las aportaciones relevantes que debemos agradecer a Copérnico y, sin duda, la formulación coherente de su teoría heliocéntrica destaca entre las mejores, aunque no se la pueda calificar de totalmente novedosa pues no sólo el seguidor de la escuela Pitagórica Aristarco de Samos, del que ya comentáramos sus contribuciones, propuso un modelo similar, también algunos pensadores del siglo XIV, tales como Nicolás de Oresme (1325 d.C – 1382 d.C.), Jean Buridan (muerto en 1366) o Alberto de Sajonia (1316 d.C. – 1390 d.C.), ya habían planteado un Universo con una Tierra en movimiento.



Figura 14. Tycho Brahe

Aunque solemos interpretar la revolución copernicana como un punto de inflexión en la ciencia astronómica, la historia nos confirma que la filosofía heliocéntrica no tuvo una difusión tan inmediata y drástica como nos pudiera parecer, y así lo demuestran las ideas de otra de las grandes figuras del “renacimiento astronómico”, Tycho Brahe (1546 d.C. – 1601 d.C.), firme defensor del geocentrismo hasta su muerte. Un geocentrismo que, no ajeno a los cambios de pensamiento de su época, le llevo a elaborar una curiosa propuesta donde la Tierra permanecía como centro del universo alrededor del cual orbitaban tanto el Sol como la Luna. Sin embargo, a diferencia de las ideas tolemaicas, el resto de planetas no orbitarían alrededor de la Tierra, sino que lo harían alrededor del Sol. No es, sin embargo, por esta curiosa solución de compromiso por lo que Tycho trascendería a la historia, sino que sería por su dilatada y precisa labor observacional por lo que se le reservaría un sillón entre los grandes astrónomos del siglo XVI.

Habiendo nacido en el seno de una familia perteneciente a la nobleza danesa, la formación temprana de Tycho Brahe distaría mucho de orientarse hacia las ciencias astronómicas, centrandose sus estudios universitarios en disciplinas tan aparentemente alejadas como la filosofía, la retórica o el derecho. Sería la observación directa de un eclipse solar en 1560 lo que le llevaría a interesarse de una manera autodidacta en el estudio de los cielos. Su fascinación por la observación de la bóveda celeste y su meticuloso proceso de registro de los datos observados, le permitiría, en 1573, publicar su primer gran trabajo donde, tras cuidadosos y profusos cálculos, pudo demostrar la ausencia de paralaje y de movimiento retrógrado de una supernova que él mismo había observado en la constelación de Casiopea. Este trabajo, que contradecía los postulados aristotélicos y que demostraba que la estrella en cuestión no podía estar situada dentro de las órbitas planetarias, le daría el prestigio y un reconocimiento que finalmente se traduciría en la cesión de por vida, por parte del rey Federico II, de la isla de Ven, situada en el estrecho de Sund que separa Dinamarca y Suecia. Sería en esa misma isla donde Tycho edificaría el castillo de Uraniborg, al que dotaría de un completo observatorio y donde ejercería una intensa labor observacional que destacaría por su nivel de precisión, obteniendo errores por debajo del medio minuto de arco. Dichas observaciones le permitieron corregir la práctica totalidad de parámetros astronómicos conocidos a la fecha, consiguiendo, así mismo, precisar la mayoría de las perturbaciones del movimiento lunar.

Sería, sin embargo, un importante revés en su vida, la muerte de Federico II y la pérdida de sus derechos sobre la isla de Ven, lo que a la postre le llevaría a trasladarse a Praga donde tendría la oportunidad de ejercer como mentor de un joven Johannes Kepler con el que pasaría el resto de sus escasos días, pues moriría al año de iniciar la colaboración, y al que le dejaría un legado que trascendería lo meramente observacional y representaría los cimientos de la carrera de Kepler.

Johannes Kepler (1571 d.C. – 1630 d.C.) muy al contrario que Brahe tuvo unos orígenes truculentos, hijo de un soldado de fortuna que contaba entre sus méritos haber servido en las huestes del duque de Alba y de una madre sobre la que pesaba la ignominiosa sospecha de practicar las artes arcanas, tuvo que, desde muy joven, superar su pasado con las únicas herramientas que la naturaleza le había otorgado, su inteligencia y su firme fuerza de voluntad. Tras pasar por el seminario, cursaría estudios de teología y astronomía en la alemana Universidad de Tubinga, bajo la influencia del firme seguidor copernicano Michael Mästlin, quien fomentaría el amor de Kepler por las ciencias del espacio y sentaría en él unos cimientos heliocéntricos que ni el mismo Brahe podría debilitar.

En 1594 interrumpiría sus estudios para ocupar una plaza de profesor de matemáticas en el seminario protestante de Graz donde se centraría en el análisis de las órbitas de los planetas y las velocidades variables que estos emplean en recorrerlas, lo que le llevaría a publicar su primera obra "*Mysterium cosmographicum*" que él mismo enviaría tanto a Galileo como

a Brahe y que le serviría para captar la atención de este último y ser invitado a Praga.



Figura 15. Johannes Kepler

Profuso y prolijo fue el trabajo de Kepler durante su estancia en la ciudad dorada, y fue precisamente en la capital de la República Checa donde postuló la que posteriormente sería reconocida como la primera aproximación satisfactoria de la ley de reflexión. Sin embargo, si hemos de destacar su aportación más relevante en su etapa de matemático imperial de Rodolfo II, cargo que asumió tras la muerte de Brahe, esa será su obra "*Astronomia nova*" donde, partiendo del extenso compendio de observaciones de su triste y tempranamente fallecido mentor, revisaría los esquemas cosmológicos de la época y formularía sus primeras dos leyes, que aún usamos a día de hoy y que, por un lado describían las órbitas elípticas de los planetas, y por otro definían las velocidades variables de los mismos en función de su cercanía al sol.

Habrían de pasar 10 años y la trágica pérdida de su mujer y uno de sus tres hijos para que Kepler, asentado en Linz y ejerciendo nuevamente de profesor de matemáticas, postulara su tercera y última ley en la obra "*Harmonices mundo*" en la que formularía la relación existente entre el periodo de revolución de un Planeta con su distancia medida al astro rey.

No son pocos los historiadores y astrónomos que consideran a Kepler como el más ilustre defensor y principal promotor del éxito de las teorías heliocéntricas, basando su criterio en el irrefutable trabajo matemático que, por medio de sus tres leyes, demostraba, sin lugar a duda, el papel errante de nuestro no siempre bien amado planeta. Sin embargo, todos estos estudiosos no lo tendrán fácil para defender sus teorías ante los que afirman de la existencia, por aquella misma época, de otra figura que, con un talante ingenioso, irónico y a menudo sarcástico, acumularía méritos para ser recordada como principal artífice de la ya mencionada revolución científica. Nos estamos refiriendo al también magnífico y en ocasiones polémico Galileo Galilei (1564 d.C. – 1642 d.C.) con el que Kepler mantendría una relación epistolar en la que no faltarían las mutuas muestras de respeto y reconocimiento.

El mero acto de tratar de condensar, en unos pocos párrafos, la vida y prodigios de las insignes figuras que con nombre propio pueblan estas páginas, se antoja como un permanente malabarismo entre lo injusto, lo imperdonable y lo ignominioso, obligándonos, también en el caso de Galileo, a múltiples e inexcusables omisiones que aún en su gravedad, no consiguen empañar la figura del que trascendió a la historia como padre del método científico.

Y es precisamente en su forma de avanzar en el conocimiento donde Galileo fundamentaría los cimientos de su reforma, enfrentando a la ciencia tradicional, generalmente especulativa y asentada en las teorías y conjeturas de grandes y afamados sabios, con una metodología basada en la experimentación, o lo que es lo mismo, en la observación de fenómenos en entornos cuidadosamente controlados y reproducibles.

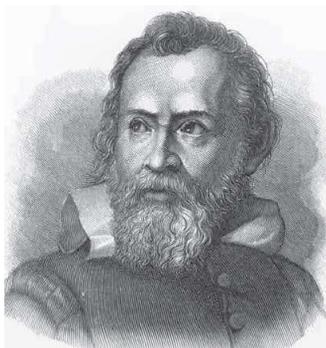


Figura 16. Galileo Galilei

Sería la rigurosa aplicación de su metodología y la vehemente defensa del rigor científico lo que provocarían sus primeros enfrentamientos con la iglesia católica con la publicación, en 1613, de su obra *“Historia y demostraciones sobre las manchas solares y sus accidentes”* donde, sobre la base de sus detalladas observaciones, contradecía las propuestas del jesuita alemán, Christof Scheiner, quien había afirmado, un par de años antes, que dichas manchas obedecían a la interposición de estrellas entre la tierra y el sol. Esta disparidad de ideas, así como una encarnizada polémica, que se extendería varios años, sobre quién fue el primero en descubrir las mencionadas manchas, convertirían a Scheiner en un encarnizado enemigo, que en nada favorecería la futura relación de Galileo con la Santa Inquisición.

No tardaría mucho en ser reclamado por Roma para discutir su, ya por aquel entonces, ferviente defensa del sistema copernicano. En esta primera ocasión, que tendría lugar en 1616, sería invitado con honores y tratado con el profundo respeto que el renombre alcanzado por Galileo merecía. Sin embargo, de poco o nada sirvieron los argumentos del científico ante unos inquisidores vehementes que alegaban, siguiendo los postulados del cardenal Roberto Belarmino, la inexistencia de una prueba científica concluyente que descartara el modelo geocéntrico,

y condenaban al modelo heliocéntrico como falso y opuesto a las Sagradas Escrituras. Así, lleno de frustración y con la imposición de no enseñar públicamente los principios de Copérnico, Galileo se refugió en el estudio de los satélites de Júpiter, por él descubiertos, y en el desarrollo de una nueva metodología para la estimación de longitudes en alta mar.

Serían, nuevamente, sus diferencias con otro jesuita, Orazio Grassi, sobre la naturaleza de los cometas y la inmutabilidad de los cielos, lo que le llevarían a publicar, en 1623, el trabajo *“El Ensayador”* donde se describía, con la excelencia de un virtuoso, su interpretación científica de la naturaleza, y detallaba lo que desde entonces denominamos método científico. La gran acogida de este trabajo, editado por la prestigiosa academia Lincei, y dedicado al, por aquel entonces “tan solo” cardenal Maffeo Barberini, que en más de una ocasión le había mostrado su afecto, animó a Galileo, tras la elección de Barberini como sumo pontífice, a publicar en 1632 su gran obra *“Diálogo sobre los dos máximos sistemas del mundo”*.



Figura 17. Diálogo sobre los dos máximos sistemas del mundo

Este trabajo, que paradójicamente consiguió superar todos los filtros de la autoridad eclesiástica para su publicación, redactado en forma de coloquio y bajo una pretendida neutralidad que no consiguió burlar a la inquisición, expresaba de forma tan patente la superioridad de los postulados heliocentristas que en tan solo un año provocaría el segundo requerimiento de Galileo, en esta ocasión en términos mucho menos reposados, por parte del Santo Oficio. Cuentan los registros que un cansado y anciano Galileo, que rondaba la setentena de edad, hubo de sobrellevar un humillante proceso que se extendió por más de veinte días y que atribuía a sus textos tal nivel de blasfemia que ni siquiera los postulados de Lutero o Calvino habían llegado nunca a alcanzar.

La causa contra Galileo, sentenciado como culpable, se saldó con este de rodillas, abjurando de sus postulados, y con su obra proscrita e incluida en el catálogo de libros prohibidos, situación en la que permanecería por casi un centenar de años. Tan benévola como dudosa es la leyenda que narra a un Galileo rebelde, que tras su sentencia y condena golpeaba con firmeza

el suelo y bramaba a la cara de sus detractores “y *sin embargo se mueve*”. Fuera cual fuera el correcto devenir de los acontecimientos, lo cierto es que Galileo hubo de pasar el resto de sus días condenado al ostracismo en su quinta de Arcetri, donde la amargura que le producía el rechazo de muchos de sus seguidores, que nunca le perdonaron apostatar de sus convicciones, no le impidió avanzar en el conocimiento, algo para lo que claramente había nacido.

Sería unos pocos años después, en 1638 cuando Galileo publicaría “*Discursos y demostraciones matemáticas en torno a dos nuevas ciencias*”, obra por muchos interpretada como la más grande del autor, y donde se asentaban las bases físicas y matemáticas del tiro parabólico y se postulaban las leyes de caída de cuerpos en el vacío. Este trabajo final de Galileo habría de convertirse en la base fundamental de la mecánica, sobre la que trabajarían todos los científicos de la siguiente generación y que culminaría con los postulados de Isaac Newton, con el que cerraremos nuestro periplo por el renacimiento.

Sin embargo, es de justicia y necesario, en cualquier revisión de los avances astronómicos de la humanidad que se precie, dedicar, siquiera unas líneas, a un descubrimiento que en ocasiones se atribuye injustamente a Galileo que, si bien este no fue el progenitor del instrumento, sí que fue quien lo perfeccionó y lo adaptó a sus usos científicos. Nos estamos refiriendo, como ya habrá adivinado el lector, al otrora denominado como anteojo y hoy en día conocido como telescopio refractor, con el que Galileo pudo observar diferentes formaciones geológicas y cráteres de impacto en la Luna o examinar, por primera vez, las que vendrían a ser conocidas como las lunas galileanas de Júpiter.



Figura 18. Fresco de Giuseppe Bertini donde es posible ver a un Galileo que le muestra su anteojo al Dux de Venecia

Sírvanos este telescopio, basado en las propiedades ópticas de las lentes, para introducir a otra de las grandes figuras de nuestra era que, entre sus múltiples y afamados logros, cuenta con el desarrollo de un modelo distinto de telescopio, en este caso basado en las propiedades ópticas de los espejos, y al que podríamos denominar como anciano progenitor de todos los grandes anteojos que pueblan nuestros modernos observatorios.

Resulta obvio decir que el inventor del telescopio reflector, conocido como Newtoniano es Isaac Newton (1642 d.C – 1727 d.C.), como obvio es afirmar que Newton es, sin ningún lugar a vacilación, el colofón perfecto para cerrar con broche de oro este apartado dedicado a la astronomía del renacimiento. Nuevamente sin siquiera el menor resquicio de duda, podremos afirmar que fueron muchas las aportaciones de Newton a la óptica y a la astronomía, aunque si nos viéramos obligados, Dios no lo quiera, a circunscribirle a una única disciplina, esta sería sin duda la física, pues es tal el impacto de Newton en esta ciencia que propios y extraños, en textos y lecciones, no dudan de hablar de la Física Newtoniana cuando hacen referencia a la física clásica.



Figura 19. Isaac Newton

De las palabras del propio Newton y de los registros biográficos parece deducirse que una de las etapas más fructíferas de su vida aconteció en su etapa formativa, durante su estancia en el Trinity College de Cambridge, donde, a pesar de recibir una formación principalmente centrada en los principios filosóficos de Aristóteles, se despertó su interés por las matemáticas y la investigación experimental. Fue precisamente en ese periodo, comprendido aproximadamente entre 1661 y 1667, cuando concibió sus primeras ideas sobre la atracción gravitatoria, sus teorías sobre la descomposición de la luz blanca en colores o sus primeras aproximaciones al método de fluxiones y las series infinitas, trabajo este último que no daría por finalizado hasta 1671, y que no publicaría hasta 1736 y en donde exponía los fundamentos del cálculo infinitesimal. Sería también por aquella época, si hemos de creer la transcripción que hiciera Voltaire de las palabras de la sobrina de Newton, cuando tendrían lugar los primeros pensamientos Newtonianos sobre la gravedad, suscitados por el, incontables veces dramatizado, desprendimiento de la célebre manzana.

A pesar de que sus aportaciones al campo de las matemáticas reúnen méritos suficientes para considerarse más que relevantes, Newton nunca aparentó atribuirles la importancia que merecían, pareciendo más bien que les asignaba únicamente la función de ser herramientas indispensables para demostrar el orden natural

de las cosas. Prueba de ello es que la temática que eligió impartir durante su periodo docente fue la óptica, disciplina esta que pareció captar su plena atención desde 1666, fecha en la que comenzó a teorizar sobre la naturaleza compuesta de la luz.

No sería, sin embargo, hasta 1672 que presentaría en la Royal Society, pocos días después de su elección como miembro de tan prestigiosa institución, su primera ponencia acerca de sus, nunca mejor dicho, brillantes avances sobre la propia sustancia de la luz. Si bien la Royal Society no dudó en incorporar entre sus filas a un Newton todavía joven, en justo reconocimiento por la invención de su telescopio reflector, también fue la promotora del informe que redactaría Robert Hooke y que sería el germen de una agria polémica que se extendería hasta la muerte del propio Hooke y que, si hemos de creer a los historiadores, sería la responsable de que Newton no publicase su obra "*Optica*" hasta el triste fallecimiento de su adversario en 1702.



Figura 20. Réplica del telescopio reflector de Isaac Newton

Sería el mismo Hooke, alrededor de 1679, siendo por aquel entonces el secretario de la Royal Society, quien animaría a Newton a retomar su vinculación con una sociedad a la que había abandonado para profundizar en sus conocimientos sobre cálculo diferencial y en su pasión por la alquimia y el estudio de la biblia. No pudo Newton resistirse a la tentación de debatir las propuestas de Hooke sobre el movimiento de los planetas, materializándose sus diferencias de opinión en una fértil correspondencia, que concluiría, por un lado, con la formulación por parte de Newton de la ley de gravitación universal y, por otro, con la reivindicación por parte de Hooke sobre la autoría de ese mismo descubrimiento.

Aunque la historia terminó dando la razón a Newton, lo cierto es que las contribuciones de Hooke al descubrimiento fueron patentes, pues sería él el primero en defender que la trayectoria que habría de trazar un cuerpo que se moviera bajo la influencia de una fuerza inversamente proporcional al cuadrado de la distancia describiría una elipse perfecta, y no una espiral como Newton defendería en primera instancia. Sería otro gran científico de la época, Edmond Halley, que por aquel

entonces ya se había percatado de la periodicidad en la órbita del cometa que habría de llevar su nombre, quien zanjaría la polémica y conseguiría convencer, a un Newton reacio a divulgar, para que publicara el que se convertiría en su trabajo más importante "*Principios matemáticos de la filosofía natural*" donde, entre otras muchas perlas, se describirían las reputadas Leyes de Newton. Debemos estar eternamente agradecidos a Halley, no solo por sus dotes de persuasión, pues fue él el que presentó el trabajo, se encargó de su edición y corrió personalmente con los gastos de impresión que conducirían, en el verano de 1687, a que esta joya del conocimiento viera la luz.

Si hemos de ajustar los confines del renacimiento astronómico a los de la era moderna, y nos vemos obligados a limitar como integrantes de este apartado a aquellos que hicieron sus aportaciones con anterioridad a la revolución francesa, deberemos concluir nombrando, aunque solo sea de pasada, las aportaciones de Charles Messier (1730 d.C. – 1817 d.C.), famoso por su intenso trabajo de recopilación sistemática de cúmulos estelares y nebulosas, que le permitiría crear el catálogo que llevaría su nombre y al que nos referimos de manera constante aún en nuestros días. Nada importa que el catálogo surgiera como un subproducto secundario de su verdadera pasión, que no era otra que el registro de cometas, donde, teniendo en cuenta las limitaciones de su época, alcanzó a identificar la nada desdeñable cifra de 13 de estos objetos de origen transneptuniano. Siendo las nebulosas y los cúmulos objetos difusos que podrían ser confundidos con sus preciados cometas, Messier dedicaría largas noches de observación a registrar con exactitud, su posición y forma, con objeto de evitar futuras confusiones.



Figura 21. Charles Messier

III. LOS AVANCES DE LA EDAD CONTEMPORÁNEA

La tarea de seleccionar figuras significadas, o más bien descartar individuos de innegable talento en favor de genios que cambiaron una era, se convierte en una labor cada vez más complicada a medida que las nuevas aportaciones se disparan, favorecidas por un clima de constantes avances tecnológicos y científicos. Es también muy cierto que vivir en los comienzos del siglo XXI supone sentirse en medio de un torbellino de

actividad astronómica, donde cada día la prensa nos regala descubrimientos y misiones espaciales que cambian nuestra visión del Cosmos, que ya no percibimos como una quimera inalcanzable, corriendo el riesgo de pensar, al menos los más jóvenes, que el paso de los dos siglos que le precedieron transcurrió cual un adormecido pasear por el conocimiento. Nada más lejos de la realidad, como bien sabemos los que vivimos el crepúsculo del siglo XX y no percibimos el XIX como algo tan alejado.

Un brillante ejemplo de los que cambiaron el rumbo de la historia, en la misma frontera del cambio de era, fue Friedrich Wilhelm Herschel (1738 d.C. – 1822 d.C.). De origen alemán y afincado en Inglaterra, mostró una inclinación tardía hacia la astronomía, a la que se acercó tras un exitoso pasado en el mundo de la música, donde llegó a participar en numerosos conciertos tanto como instrumentista como compositor. Fue en 1773, según relatan las biografías autorizadas, cuando la vida de Herschel tomó un cambio de rumbo tras la lectura, parece ser, de la obra de James Ferguson simplemente titulada “*Astronomía*”. Desde entonces, la pasión de Herschel por los cielos fue incuestionable, y no tardó siquiera un año en adquirir prestigio internacional en lo que a la construcción y pulido de espejos se refiere.

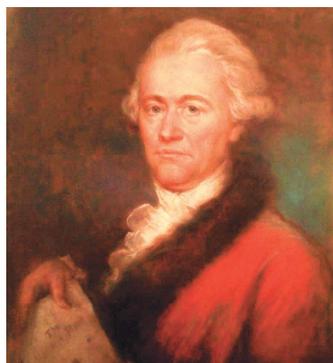


Figura 22. William Herschel

No sólo fue singular su erudición en la fabricación de telescopios, también lo fue su ferviente defensa de los sistemas reflectores en un entorno en el que la comunidad científica se decantaba por gigantescos y nada manejables refractores. El tiempo terminaría dando la razón a Herschel, aunque aún deberían de pasar más de cien años para que se abandonara la idea de emplear la configuración de Galileo en telescopios gigantes, tal como lo demuestra el telescopio de Yerkes, último vestigio de una generación que, con un tubo de 75 toneladas, vio la luz en mayo de 1897.

Fue precisamente con uno de sus primeros telescopios con el que Herschel inició su actividad investigadora, centrandose sus primeras observaciones en el estudio de estrellas dobles, interesándose principalmente en la determinación de su paralaje (o desviación angular de la posición aparente de estos cuerpos

binarios en función del punto de vista elegido) con el objeto de determinar su distancia a la tierra. Fruto de estas tempranas observaciones surgiría su primer catálogo, que integraba alrededor de mil estrellas dobles, y gracias al cual pudo constatar el comportamiento orbital de estos sistemas que giran alrededor de un punto común, algo que hasta su confirmación solo podía afirmarse a nivel teórico.

Sería unos años después, en 1781 cuando Herschel, que no había parado de construir y perfeccionar sus instrumentos, descubriría un objeto en la bóveda celeste que a ojos de un observador menos avezado hubiera podido pasar por un cometa pero que, tras horas de meticuloso estudio, pudo determinar como un nuevo planeta que vino a llamarse Urano. Como era de esperar, tal incuestionable descubrimiento encumbró y dio notoriedad internacional a un Herschel, que no tardaría en ser nombrado caballero de la corte y astrónomo real por un impresionado y orgulloso Rey Jorge III, algo que en nada reduciría la iniciativa de Herschel que seguiría durante muchos años desgranando ciencia y construyendo telescopios más potentes. Otro ejemplo de la erudición e inquietud del personaje que ahora nos ocupa fueron sus trabajos sobre el movimiento propio del Sol, astro al que dedicó particular atención, constatando su naturaleza gaseosa y realizando mediciones detalladas de sus manchas.

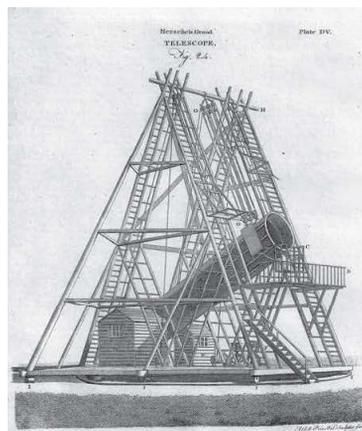


Figura 23. Telescopio de 40 pies diseñado y construido por William Herschel

De entre los más de 400 telescopios que Herschel construyó en su vida, cabe destacar el que hoy conocemos por el nada ambiguo nombre “Telescopio de 40 pies” que vio su primera luz en agosto de 1789 y que, con sus 1,2m de diámetro en su espejo principal y con una distancia focal de 12 metros, mantuvo el honor de ser el más grande de su época por muchos años. El diseño de este telescopio, basado principalmente en la propuesta de Newton, incluía una modificación que mejoraba la luminosidad del instrumento, eliminando la necesidad de un pequeño espejo secundario e inclinando ligeramente el espejo principal.

No buscaba Herschel con la construcción de semejante ingenio superar récord alguno y no tardó en sacar partido de la enorme inversión que supuso la instalación del "40 pies" en Slough (Berkshire). Gracias a este mastodónico artefacto conseguiría Herschel ser el primero en observar dos de las lunas de Urano e incrementar el número de satélites conocidos en Saturno de cinco a siete. También se cuentan entre los logros de Herschel, conseguidos por la mediación de este telescopio, su caracterización morfológica de la Vía Láctea, siendo el primero en proponer una forma anular, si bien en sus propuestas el Sol estaba erróneamente ubicado cerca del centro del disco. Gracias también al "40 pies", Herschel aumentó el número de nebulosas conocidas, unas 100 por aquella época, a la nada desdeñable cifra de 2500 y fue el primero en postular que estas nebulosas estaban compuestas por estrellas. El tiempo le volvería a dar la razón en este aspecto y, con el paso de los años, algunos de estos cuerpos difusos pasarían a ser denominados galaxias, en consonancia con su naturaleza.

El estudio de la vía láctea fue una de las grandes pasiones de Herschel a la que dedicó 20 años de su vida, habiendo realizado un conteo de más de 90.000 estrellas, entre las que destacaban varios objetos interesantes. Su hijo, John Herschel, continuaría el trabajo de su padre tras su muerte, realizando sus observaciones en el hemisferio sur y reuniendo todos los objetos registrados en el famoso catálogo, aún usado hoy en día, "*New General Catalogue*" (NGC).

Los comienzos del siglo XIX fueron también el escenario donde brillantes matemáticos aplicaron sus conocimientos a la astronomía, de entre ellos podríamos destacar a tres meritorias figuras, Lagrange, Laplace y Bessel. El primero por sus trabajos destinados a ampliar el conocimiento de la dinámica de los objetos del sistema solar y el descubrimiento de los puntos de libración, que terminaría llevando su nombre, y que describen los 5 puntos de un sistema orbital, donde un cuerpo sometido únicamente a la fuerza de la gravedad puede permanecer de forma indefinida. El segundo por idear y contrastar matemáticamente la teoría que superaría los problemas que la física de Newton encontraba en su aplicación a la mecánica estelar y, por supuesto, por ser el padre de la ecuación de Laplace que nació para describir la atracción gravitacional que ejerce un asteroide sobre un cuerpo externo, y que hoy en día es de gran utilidad en campos como la hidrodinámica o la electricidad. Bessel, por su parte, pudo presumir con orgullo de ser pionero en la medición precisa de la distancia de las estrellas, y durante su etapa como director del observatorio de Königsberg determinó la posición y movimiento de más de 50.000 de ellas, tarea para la que desarrolló su propio sistema de referencia, y en la que tuvo en cuenta los efectos de difracción introducidos por la atmósfera terrestre. Entre sus muchos logros podríamos citar, también, que fue el primero en registrar las irregularidades en el desplazamiento de Urano, allanando, de esa forma, el camino para el futuro descubrimiento de Neptuno. Al igual que ya pasara con Laplace, las funciones de Bessel, también conocidas como cilíndricas, no son de exclusiva aplicación en la mecánica

gravitacional y encuentran su utilidad en otras disciplinas tales como la propagación del calor o de las ondas electromagnéticas.

La segunda mitad del siglo XIX también mantuvo su cuota de talento bien nutrida, y de entre la escalada de aportaciones podríamos destacar a tres físicos que abrirían las ventanas del nuevo siglo y llenarían de aire renovado los salones de la ciencia astronómica.

El primero de ellos fue el francés Léon Foucault (1819 d.C. – 1868 d.C.) que, como parece viene siendo ya costumbre, centró sus primeras etapas formativas en una materia, en principio, nada relacionada con la astronomía como es la medicina, aunque lo cierto es que no tardó en reorientar su vida hacia diversos campos de la física y al, por aquel entonces incipiente, arte de fijar imágenes en placas sensibles de plata, cobre y cristal, que sus compatriotas Niépce y Daguerre acababan de inventar. De hecho, Foucault fue el primero en obtener una fotografía del Sol iniciando de esta forma una nueva era de la astronomía.



Figura 24. Sello conmemorativo emitido por el Gobierno Francés en 1958

Muchos fueron los experimentos que Foucault llevó a cabo en su corta vida, truncada de manera precipitada por una esclerosis múltiple que nos privó de su talento cuando contaba con tan solo 49 años. Uno de los más notorios, y el que le procuró la fama internacional, lo ideó tras observar cómo un péndulo oscilaba siempre en un mismo plano, aunque el instrumento rotara. Este sencillo artilugio le permitió demostrar el movimiento de rotación de la tierra y fue instrumental en la formulación de su ecuación, que relacionaba la latitud de la Tierra con el periodo de rotación del plano. Sin embargo, Foucault no se conformó con un mero desarrollo matemático, sino que buscó demostrar su descubrimiento por todo lo alto, y nunca mejor dicho, pues en 1851 descolgó, desde la misma cúpula del Panteón de París, un cable de resistente acero, de más de 65 metros de longitud, del que pendía un enorme globo también de acero de casi 30kg de peso, y en cuya base estaba ingeniosamente alojado un apéndice punzante que realizaba marcas en una base de arena especialmente colocada para la ocasión. Tal como ya predijeran sus ecuaciones, el péndulo, que empleaba 16 segundos en completar su recorrido, realizaba en cada una de sus pasadas, unas marcas equidistantes

exactamente 2mm debido al movimiento de rotación de la tierra, y constataban que, además de talento para la ciencia, Foucault sabía cómo organizar un buen espectáculo.

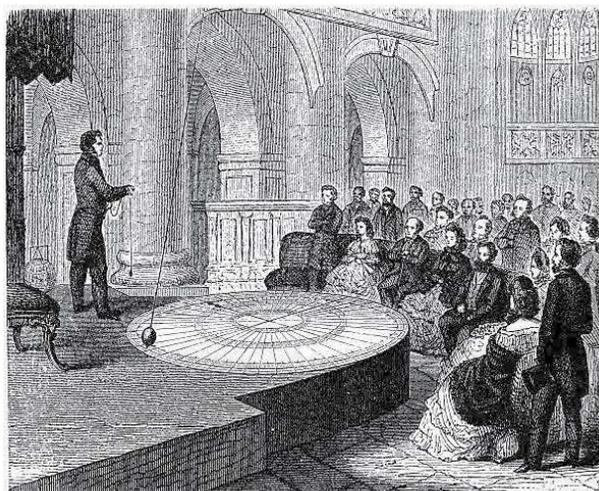


Figura 25. Reproducción pictórica del experimento de Foucault

Su talante inquisitivo y experimental le llevó a descubrir las que hoy en día se conocen como corrientes de Foucault y que se inducen al desplazar un disco de cobre dentro de un campo magnético, o a inventar el instrumento que hoy denominamos giroscopio, que resulta fundamental en el posicionamiento y control de, por ejemplo, los grandes satélites espaciales.

Finalmente cabe mencionar los notorios resultados alcanzados por Foucault en cuanto a lo que la medición de la luz se refiere. Así, consiguió demostrar que la luz se propaga más rápidamente por el aire que por el agua, lo que puso en jaque a la teoría que defendía la naturaleza corpuscular de la luz y apoyaba a aquellos que le atribuían una naturaleza ondulatoria. Habríamos de esperar aún unos 70 años a que de Broglie zanjara la discusión, dando la razón a ambas escuelas de pensamiento y afirmando que la dualidad onda-corpúsculo que presenta el fotón no solo no es un comportamiento excepcional, sino que es una propiedad intrínseca de la naturaleza.

No cabe ninguna duda de que Foucault fue una fuente de luz que iluminó el camino de las generaciones venideras, siendo especialmente interesante el experimento que realizó en 1862 donde, por medio de un espejo que oscilaba a gran velocidad, logró realizar una medición de la velocidad de la luz con una precisión tal, que tardaría más de 40 años en superarse, y que solo se desviaba un 0,6% con respecto al valor que hoy en día manejamos.

Debo confesar en este punto que me asaltaron las dudas a la hora de contemplar la inclusión de Max Planck (1858 d.C. – 1947 d.C.) en nuestro repaso por la historia de la astronomía, pues si bien sus aportaciones a esta ciencia no pueden considerarse directas, resultaría complicado explicar el

funcionamiento del universo sin entender, primero, el comportamiento de las partículas fundamentales o, dicho de otro modo, la cosmología resultaría ininteligible si prescindieramos de la mecánica cuántica.

Fue en los mismos albores del siglo XX, en 1900, cuando un todavía joven Planck formularía sus teorías sobre pequeñas, fundamentales e indivisibles cantidades de energía a las que denominaría “cuantos”. Sus ecuaciones describían con precisión la distribución espectral de la energía para el caso de la radiación del denominado cuerpo negro. Propuso, así mismo, que el valor de dichos “cuantos” sería igual a la frecuencia de las ondas multiplicada por una constante universal que no tardaría en tomar el nombre de constante de Planck.



Figura 26. Max Planck

Estas aportaciones, que supusieron en más de un sentido el nacimiento de una nueva rama de la física, fueron reconocidas por la comunidad internacional con el premio nobel de física en 1918 y hasta el mismísimo Einstein, asiduo colaborador de Planck, diría de él “*Es un hombre a quien le fue dado aportar al mundo una gran idea creadora*”. De hecho, sería el trabajo de Planck el que permitiría a Albert Einstein (1879 d.C. – 1955 d.C.) publicar, en 1905, sus postulados sobre lo que se vendría a denominar efecto fotoeléctrico.

Aquel año, el 1905, pasaría a la historia como el “*annus mirabilis*” o “*año milagroso*” de Einstein, al que por supuesto, no podríamos dejar sin una sección especial en estas páginas. Quizás la calificación de milagroso pueda parecer exagerada, pero lo cierto es que ese mismo año, Einstein publicaría tres portentosos trabajos más. Uno de ellos, se centró en la descripción teórica en términos estadísticos del movimiento browniano y, además de encumbrarle a la categoría de doctor, se sumó al previamente comentado sobre el efecto fotoeléctrico, asegurándole su premio Nobel en 1921. Los otros dos trabajos, tan innovadores como controvertidos, se centrarían en describir la teoría de la relatividad especial, postulando que la velocidad de la luz es una constante de la naturaleza independiente del estado de movimiento del cuerpo que la emite o la percibe y establecerían la famosa relación entre la energía asociada a cierta cantidad de materia y su masa, que se plasmaría en una de las ecuaciones más famosas de nuestra era $E = mc^2$. Prueba de la controversia suscitada por estos nuevos planteamientos dentro

de la comunidad científica es que, a pesar del prestigio alcanzado por Einstein y del amplio reconocimiento que sus pares le otorgaban, estos postulados no formaron parte del ya mencionado noble galardón que habría de conseguir en 1921.

Como tampoco lo formaron los trabajos que desarrolló entre los años 1914 y 1916, donde sus esfuerzos se centraron en formular la teoría general de la relatividad, atreviéndose incluso a afirmar que la gravedad no era una fuerza sino un campo ocasionado por la existencia de una masa en el continuum espacio-tiempo, o lo que es lo mismo, el tiempo y el espacio sufren una curvatura cuando se encuentran cerca de un objeto masivo. No fue suficiente tampoco que, tan solo tres años después, el astrofísico Arthur Stanley Eddington corroborara empíricamente los postulados de Einstein al fotografiar un eclipse de sol y constatar, visualmente, cómo la luz proveniente de una estrella lejana se desviaba ligeramente de su camino en las inmediaciones de nuestro astro principal.

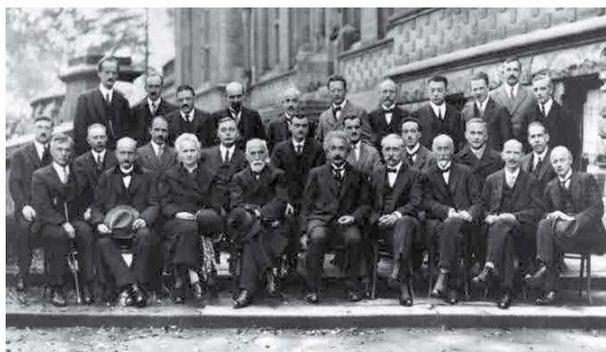


Figura 27. Albert Einstein junto con, entre otros, Curie, Schrödinger, Heisenberg, Bohr y Planck (Solvay Conference 1927)

El Hallazgo de Eddington, quien sería uno de los principales difusores de las teorías de Einstein en el entorno de habla inglesa, y la publicación del acontecimiento en el periódico de gran tirada *The Times*, que lo presentaría como el Newton del siglo XX, catapultarían a Einstein hacia la figura mediática que aún hoy resulta fácil encontrar en pósters y camisetas.

Existen algunos episodios de la vida de Einstein que, para su desgracia, no fueron tan afortunados. Fue en 1939, en pleno estallido de la segunda guerra mundial y ante el temor de que el ejército alemán desarrollara la temida bomba atómica cuando Einstein, acompañado de Leo Szilard y Eugene Paul Wigner, urgiría al por entonces presidente Roosevelt a financiar un programa de investigación en energía nuclear. De poco serviría el arrepentimiento que en Einstein suscitarían las funebres consecuencias que el fatídico desarrollo tecnológico ocasionaría sobre las ciudades de Nagasaki e Hiroshima, o sus fútiles intentos de impedir el uso futuro de tan infames artefactos, a la postre, Einstein pasaría a la historia como uno de los padres de la bomba atómica, a pesar de ser un profundo y convencido pacifista.

La frustración ocasionada por la poca atención que los políticos prestaron a sus reclamaciones en pro de la humanidad, se sumaría a sus, por aquel entonces reiterados, fracasos por demostrar lo que para él hubiera sido el colofón perfecto a su carrera científica, la teoría de “campo unificado”, a través de la cual, y de forma infructuosa, trato de identificar las leyes que habrían de regir el comportamiento fundamental del universo, desde las minúsculas e indivisibles partículas más elementales hasta los gigantes cúmulos de galaxias.

No todo fueron frustraciones en sus últimos días, que pasó en la Universidad de Princeton disfrutando de la discusión de los principios de la mecánica cuántica con el mismísimo Bohr, hasta un fatídico 8 de abril de 1955 donde, por causa de una hemorragia interna, moriría a los 76 años de edad.

En una época donde las mujeres tenían un acceso complicado a la ciencia o eran relegadas a trabajos poco remunerados y nada reconocidos, destacó la figura de Henrietta Leavitt (1868 d.C. –1921 d.C.). Henrietta, al igual que otras muchas “calculadoras” del Observatorio del Harvard College, tenía la tediosa misión de examinar concienzudamente placas fotográficas y realizar multitud de cálculos mecánicos. Esta tarea, a priori nada agradable y por la que cobraba tan solo un cuarto de dólar a la hora, le permitió identificar un tipo de estrellas variables, denominadas hoy en día de forma genérica Cefeidas, pues las estudiadas por Henrietta pertenecían a la constelación de Cefeo, cuyo brillo y luminosidad variaban de forma periódica. Dotada de una mente brillante, Henrietta no tardaría en percatarse de que la luminosidad de los citados astros aumentaba cuanto mayor era su periodo, estableciendo una relación unívoca entre ambos parámetros. El trabajo de Henrietta sería publicado en 1912, bajo la autoría de su supervisor Edward Pikerin quien, al menos, tendría la decencia de reconocer que la publicación había sido preparada por Leavitt. Una vez que la relación entre periodo y luminosidad fue correctamente calibrada, lo que ocurrió tan solo un año después, de la mano del astrónomo danés Ejnar Hertzsprung, fue que se abrió la puerta para el cálculo preciso de la distancia de una estrella pulsante cefeida en función de su periodo y, en definitiva, se sentaron las bases para que nuestro siguiente protagonista, Edwin Hubble (1889 d.C. – 1953 d.C.), realizase otra de las aportaciones más significativas de nuestra era.

Y si Einstein cambió nuestra forma de entender la gravedad, le correspondería a Edwin Powell Hubble no solo cambiar la forma de ver nuestro universo, sino que llegaría a expandirlo hasta su auténtico tamaño.

Con una formación inicial centrada en leyes, y a la que incluso llego a dedicar un año de ejercicio laboral, nada hacía predecir que este estadounidense, nacido en Marshfield, terminaría llevando a cabo las observaciones que confirmarían las propuestas teóricas del sacerdote belga Georges Lemaître (1894 d.C. – 1966 d.C.), y que sentarían las bases de lo que sería la teoría del Big Bang.

No sería Hubble el único astrónomo que apoyaría las propuestas de Lemaître, siendo en estas lides notoriamente

destacable la labor de George Gamow (1904 d.C. – 1968 d.C.) y su modelo de explosión, que por una parte explicaba la formación del helio en el universo y, por otra, predecía la aparición de una radiación de fondo asociada al fenómeno.

El talento natural de Hubble por las ciencias del espacio se vio confirmado tras cursar estudios de astronomía en la Universidad de Chicago, donde también realizaría el doctorado y no tardaría en conseguir su primera aportación significativa al descubrir, dentro de nuestra galaxia, nubes de hidrogeno que alojaban estrellas en su interior.

El prestigio adquirido por este importante descubrimiento le permitiría obtener un puesto observacional en el observatorio del monte Wilson. Sería en ese mismo observatorio donde, entre los años 1922 y 1924, se centraría en el estudio de las cefeidas de Henrietta. Este tipo particular de estrellas, que podríamos denominar “candelas estándar”, le permitirían demostrar, en base a la ya comentada relación entre su periodo de pulsación, luminosidad y distancia, la existencia de nebulosas fuera de nuestra galaxia. Un estudio más detallado de las mencionadas nebulosas le llevó a determinar que se trataban en realidad de galaxias semejantes a la Vía Láctea. Todos estos descubrimientos supusieron un cambio de paradigma, que expandiría la noción existente del universo y sentaría las bases de la cosmología moderna y la investigación extragaláctica.



Figura 28. Edwin Hubble durante una de sus múltiples observaciones en monte Palomar

Meticuloso y concienzudo, no se conformó con el descubrimiento y, tras su publicación, se dedicó al análisis de la estructura y a la clasificación morfológica de dichas galaxias, proponiendo unas tipologías cuyo uso sigue empleándose en la actualidad. Pero no fue ese el único fruto de su meticuloso estudio, de hecho podríamos decir que ni siquiera fue el más relevante, pues sus detalladas observaciones le permitieron concluir que esas nebulosas extragalácticas se estaban alejando de la Vía Láctea, y lo hacían a mayor velocidad a medida que se incrementaba su distancia, o lo que es lo mismo, que la velocidad de recesión es proporcional a su distancia, siendo, además, la relación que existe entre ambos parámetros una constante que no tardaría en llamarse constante de Hubble, a pesar de que fuera Lemaître el que la estimara por primera vez

dos años antes que Hubble. Sería sin embargo más precisa la estimación de Hubble que fijaría el valor de la constante entre los 50 y 10 km/s por megaparsec, rango coherente con los alrededor de 70 km/s por megaparsec considerados a día de hoy.

Nuevamente introdujo Hubble, con este descubrimiento, un cambio de paradigma desde un Universo, hasta la fecha considerado inmóvil, hacía un Universo en constante expansión.

Una gran parte de las observaciones de ese universo en expansión, realizadas por Hubble durante sus más de 30 años dedicados a la científica contemplación de los cielos, fueron recopiladas y publicadas con carácter póstumo en 1962 bajo el título de “*Atlas Hubble de las galaxias*”

Sin alejarnos tanto y manteniéndonos en los confines de nuestro sistema solar cabe citar las aportaciones de Jan Hendrik Oort (1900 d.C. – 1992 d.C.), el cual, en 1927, tras la meticulosa observación y estudio del movimiento propio de gran cantidad de estrellas, fue el primero en demostrar el movimiento rotacional de nuestra Galaxia, llegando a determinar la masa de la misma que cifró en la nada despreciable cifra de 200.000 millones de masas solares. Sus observaciones le permitieron, así mismo, determinar las dimensiones de la Vía Láctea a la que le atribuyó un diámetro de alrededor de 100.000 años luz, lo que quiere decir que, si fuéramos un fotón que se desplaza a más o menos 300.000 km/s, tardaríamos unos 100.000 años en recorrer, de punta a punta y en línea recta, nuestra Galaxia. Además, situaría con bastante precisión la posición relativa del sistema solar con respecto al centro de la Galaxia que estimaría en unos 30.000 años luz.



Figura 29. Oort junto a la Reina Juliana en la inauguración del radiotelescopio de Dwingeloo en los Países Bajos (1956)

Siendo todos estos descubrimientos considerados a nivel internacional como hallazgos de primer orden, no constituyeron el núcleo de la investigación de Oort, que demostró, a lo largo de toda su carrera, una absoluta pasión por las ondas de radio. Pasión que llegaría a convertirle en uno de los padres de la radio-astronomía, ciencia que impulsaría incluso en los difíciles años

de la segunda guerra mundial, en la que se vería obligado a abandonar su cátedra en la Universidad de Leiden (Países Bajos) cuando el ejército alemán comenzó a trasladar a algunos de sus compañeros a campos de concentración. A pesar de su desaparición, al menos a ojos del temido invasor, Oort seguiría en contacto con su equipo, y continuaría con un trabajo que vería su apogeo en 1954, cuando el grupo de investigadores liderado por Oort publicaría un mapa que describía como se distribuían las nubes de gas por el medio interestelar de nuestra galaxia. El mapa permitía, gracias a la emisión de hidrogeno de las nubes, contemplar la forma de los brazos espirales de la Vía Láctea y determinar su periodo de rotación que cifraría en 225 millones de años.

Sus estudios le permitieron comprobar las emisiones de gas intergaláctico provenientes del centro de la galaxia, llegando a afirmar que el comportamiento de esas nubes de gas era coherente con el que tendrían si su origen fuera una gran explosión.

En 1950, Oort propuso que los cometas con períodos orbitales muy largos tendrían su origen en una vasta nube de pequeños cuerpos que orbitarían alrededor del Sol, a una distancia de aproximadamente un año luz. Habría de acontecer la influencia de un agente externo, por ejemplo, el acercamiento de otras estrellas, para que la nube se viera alterada, ocasionando que las órbitas de algunos cometas cambiasen de trayectoria y terminaran pasando cerca del sol. La existencia de esta teórica región, pues por ahora no ha sido observada, ha sido aceptada por la comunidad científica, y en honor a aquél que por primera vez propuso su existencia, hoy en día recibe el nombre de Nube de Oort.

Y como no todo iban a ser aportaciones de allende nuestras fronteras dedicaremos algunas líneas a Joan Oró Florensa (1923 d.C. – 2004 d.C.) el cual, desde sus etapas más tempranas, mostró un acervado interés por la biología y el origen de la vida, que le llevó a cursar estudios de Ciencias Químicas en la Universidad de Barcelona y trasladarse, unos años después, a Houston, donde obtendría el título de doctor en Bioquímica por la Baylor University. Estos títulos le abrirían las puertas de la Houston University donde, desde 1963, ostentaría una cátedra en el departamento de Ciencias Bioquímicas y Biofísicas, departamento del que sería nombrado director y donde desarrollaría una actividad investigadora centrada en el análisis de determinados compuestos orgánicos en meteoritos y muestras lunares también frecuentes en sedimentos terrestres. Mostró especial interés por el metabolismo del ácido fórmico, lo que fue el punto de partida para el estudio del origen de la vida o para descifrar la ausencia de la misma en Marte.

Sin embargo, sería unos años antes, en 1959, cuando uno de sus éxitos más notorios vería la luz tras obtener la síntesis de la adenina, molécula fundamental para el desarrollo de la vida tal como la conocemos, a partir de un compuesto altamente venenoso, el ácido cianhídrico.

Fue un firme defensor de las teorías de la Panspermia que, grosso modo, argumentan la posibilidad de que la materia

orgánica, responsable del origen de la vida en la Tierra, pudiera haber llegado del espacio exterior a lomos de meteoritos y cometas que hubieron de impactar en las etapas iniciales de la formación de la Tierra.

Pero no toda su labor se desarrolló en el continente americano y, en 1980, regresaría a su Cataluña natal, donde participaría en numerosos proyectos centrados en las energías renovables, trabajaría como profesor en la Universidad Autónoma e incluso ocuparía un escaño en el parlamento de Cataluña. Actividades todas ellas que tan solo consiguieron apartarle de su auténtica pasión un por un breve periodo de tiempo.

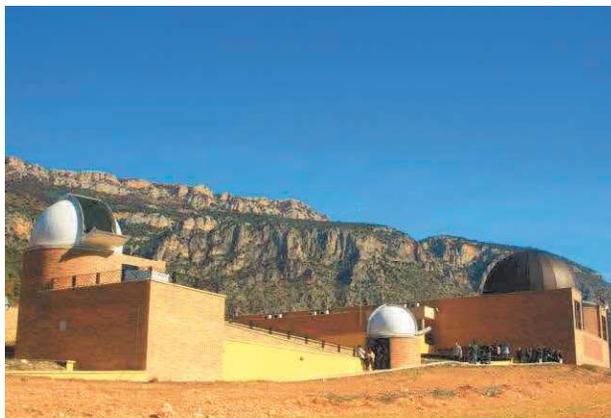


Figura 30. Observatorio del Montsec del que Oró fue uno de sus principales impulsores

Durante su carrera profesional formó parte de numerosos proyectos de la NASA, de entre los que podríamos destacar los análisis de roca lunar que realizó dentro de la misión Apollo, o su contribución a la misión Viking, donde fue el máximo responsable del diseño e implementación de la instrumentación destinada a analizar la composición de la atmósfera y la superficie de Marte.

Ni siquiera la jubilación, en 1994, pudo frenar las inquietudes de Oró, que regresaría a Cataluña y compaginaría una intensa actividad divulgativa con su labor de promotor de las instalaciones que habrían de convertirse, gracias a su insistencia y dedicación, en el observatorio del Montsec. Lamentablemente, Oró no llegaría a ver su sueño hecho realidad, pues fallecería 6 años antes de la inauguración del observatorio, en 2010. En un solemne acto de reconocimiento a la labor de Oró, el telescopio más grande del observatorio sería bautizado con su nombre.

La segunda mitad del siglo XX y los comienzos del XXI están plagados de descubrimientos asociados a los avances tecnológicos de la época. Podríamos destacar algunos, como el descubrimiento, en 1967, de los púlsares, descubiertos por Jocelyn Bell (1943 d.C) bajo la supervisión de su director de tesis, el recientemente fallecido premio nobel Antony Hewish (1924 d.C. – 2021 d.C.). Jocelyn detectaría por primera vez

impulsos de microondas provenientes de un cuerpo situado entre dos de las estrellas más brillantes de nuestro cielo de verano, Vega y Altair y habría de convencer a un exceptivo Hewish de la magnitud del descubrimiento. A pesar de que, en este caso, el descubrimiento fue posible gracias a las mejoras que el propio Hewish había diseñado para sus radiotelescopios, la Real Academia Sueca de Ciencias cometería una terrible injusticia al galardonar únicamente a Hewish y minusvalorar la, sin ningún lugar a dudas fundamental, contribución de Jocelyn.

Otro descubrimiento tan singular como inesperado fue el obtenido por el físico especializado en radio, de origen alemán y asentado en Estados Unidos, Arno Allan Penzias (1933 d.C.). Los cimientos del descubrimiento de Penzias se sentarían en 1961, tras su incorporación a las filas de los laboratorios Bell con el encargo de desarrollar una antena que permitiera encontrar las líneas de emisión de las moléculas de OH. Sus éxitos en esta empresa inicial, su objetivo de construir una antena más grande, y la contratación por parte de los laboratorios de otro radioastrónomo recién llegado de Caltech, Robert Willson (1936 d.C.), fueron el caldo de cultivo para que, gracias al sustancial incremento de precisión alcanzado por sus nuevos instrumentos, aconteciera, en 1965, la detección de una enigmática radiación cuya procedencia no parecía estar asociada a nuestra galaxia. La sorpresa de Willson y Penzias iba en aumento a medida que comprobaban la persistencia, y aparente omnipresencia, de la señal que observaban en cualquier dirección, sin importar a dónde apuntaran la antena, y en todo momento, a cualquier hora del día o de la noche, ni la época del año. Las propiedades de la señal, extremadamente homogénea y de muy baja temperatura, tan solo 3 grados Kelvin, es decir, 270 grados Celsius bajo cero, mantuvo el nivel de desconcierto de ambos investigadores, que interpretaban la señal como de origen cósmico desconocido, hasta que Penzias comentó su inusual hallazgo con Bernie Burke, colaborador, amigo y conocedor de los trabajos que desarrollaba en Princeton Robert Dicke (1916 d.C. – 1997 d.C.).

La trayectoria de Dicke no podía ser más propicia para afrontar la reunión que le sentaría en una misma mesa con Willson y Penzias y que daría origen a uno de los descubrimientos más significativos de los años 60, descubrimiento que sería reconocido con el premio nobel de física en 1978 y que Dicke no llegaría a compartir a pesar de su instrumental participación.

Dicke, que ya había desempeñado un papel clave en el desarrollo del radar de microondas desde comienzos de los años 40, etapa en la que inventó varios dispositivos entre los que podríamos destacar un radiómetro de microondas que se ha convertido en un componente integral de la mayoría de los radiotelescopios modernos, comenzó a interesarse, sobre todo en la década de los 60, por los postulados gravitacionales de Albert Einstein, llegando incluso a llevar a cabo una serie de estudios sobre el tema, el más notable de los cuales fue un experimento que probó el principio de equivalencia (es decir, que la masa gravitatoria de un cuerpo es igual a su masa

inercial), que forma la piedra angular del concepto de gravitación de Einstein.



Figura 31. Penzias y Willson frente a la antena Horn que detectó el fondo cósmico de microondas

Tan solo un año antes de que Willson y Penzias detectaran su misteriosa señal, Dicke, acompañado de varios compañeros, ya había planteado la posibilidad de que el universo estuviera saturado de una radiación, que debería estar en la longitud de onda de las microondas, y que sería el remanente de la intensa radiación térmica que necesariamente habría de vincularse a un teórico origen explosivo del cosmos, tal como ya hubiera predicho Gamow.

Con todos estos antecedentes, no debió ser muy complicado para Dicke identificar los datos que Penzias y Willson le presentaban, como esa radiación que, tras un teórico y turbulento periodo inicial de unos 400.000 años, habría de inundar el universo cual eco de la gran explosión. Eco que no tardaría en recibir el nombre de fondo cósmico de microondas y que vendría a confirmar la, por aquel entonces no unánimemente aceptada, teoría del Big-Bang.

La tecnología siguió avanzando, el hombre llegó a la Luna, y se empezó a saturar nuestro entorno espacial cercano con satélites que nos ayudan a ubicarnos, facilitan nuestras comunicaciones, o exploran nuestro vecindario inmediato en ávida busca de un conocimiento que nos lleve al siguiente escalón del desarrollo y resuelva, de un mágico plumazo, los problemas que la humanidad padece o cree padecer, y que nos sitúan en el punto de aventurar los grandes retos que habremos de acometer en nuestro futuro más inmediato.

Sin embargo, no quisiera terminar esta sección sin antes mencionar las aportaciones de un último científico, al que en este caso tuve el inmenso placer de conocer en persona, y por tanto, con todas mis sinceras disculpas a los nunca olvidados pero no presentados, finalizaremos esta sección de la astronomía contemporánea con un ejemplo de erudición y superación representado en la figura única de Stephen Hawking (1942 d.C. – 2018 d.C.).

Hawking es considerado como uno de los físicos teóricos más brillantes de la historia. Su trabajo sobre los orígenes y la estructura del universo, desde el Big Bang hasta los agujeros negros, revolucionó toda un área de conocimiento, a la par que sus libros más vendidos han atraído a muy diversos tipos de lectores y han sido fuente de múltiples vocaciones científicas.

Con una fecha de nacimiento aparentemente premonitrice, el mismo día que se celebraba el 300 aniversario de la muerte de Galileo, llevo la normal vida de un alumno aventajado que se habría de licenciar por el University College de Oxford en físicas y matemáticas, y que se trasladaría a Cambridge para realizar una tesis en cosmología. Nada hacía predecir que, a principios de 1963, tan solo un año después de empezar sus estudios de doctorado, sería diagnosticado de ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica) una enfermedad de las neuronas motoras que auguraba una escasa esperanza de vida, cifrada por los médicos en tan solo dos años, y que no parecía compatible con la finalización de su doctorado. Sin embargo, contra todo pronóstico, y en un flagrante acto de rebeldía contra las ciencias de la salud, Hawking alcanzaría exitosamente el grado de doctor en 1966. Lamentablemente, el resto de su vida no sería un camino de rosas y, a medida que la enfermedad se propagaba, Hawking fue perdiendo movilidad hasta verse confinado a una silla de ruedas, siendo para él, el mero acto de hablar, una tarea cada vez más desafiante, hasta que en 1985, tras una traqueotomía de emergencia, perdió totalmente el habla. Desde ese momento, Hawking precisó de un dispositivo generador de voz que, combinado con un programa de software, hubo de hacer las veces de su voz electrónica.

A pesar de los obstáculos fisiológicos que Hawking encontró en su camino, su vida estuvo llena de éxitos y reconocimientos, como el que le fue otorgado en 1979, cuando fue nombrado "Lucasian Professor of Mathematics at Cambridge", la cátedra académica más famosa del mundo y en la que le precedieron figuras tan insignes como Sir Isaac Newton o Paul Dirac, o el Premio Príncipe de Asturias de la Concordia que le fue concedido en 1989.

A lo largo de su carrera, Hawking estudió las leyes básicas que rigen el universo. Propuso que, dado que el universo cuenta con un comienzo, el Big Bang, probablemente tendrá un final. Trabajando con su compañero cosmólogo Roger Penrose, demostró que la Teoría de la Relatividad General de Albert Einstein sugiere que el espacio y el tiempo comenzaron en el nacimiento del universo y terminan dentro de los agujeros negros, lo que implica que la teoría cuántica y la teoría de Einstein deben estar unidas.

Usando las dos teorías juntas, Hawking también determinó que los agujeros negros no son totalmente oscuros, sino que emiten radiación. Predijo que, después del Big Bang, se crearían agujeros negros tan pequeños como los protones, regidos tanto por la relatividad general como por la mecánica cuántica.

En 2014, en un alarde de autocrítico rigor científico, Hawking revisó su teoría e incluso llegó a escribir que «no hay agujeros negros», circunscribiendo esta contundente afirmación

a la inadecuada forma en que los cosmólogos entendían estos singulares cuerpos tradicionalmente. Su teoría eliminó la existencia de un "horizonte de eventos", el punto donde nada puede escapar. En cambio, propuso que habría un "horizonte aparente" que se alteraría según los cambios cuánticos dentro del agujero negro, teoría que ha demostrado ser controvertida.



Figura 32. Stephen Hawking en el acto de nombramiento como Profesor Honorífico del IAC (2016)

Hawking también propuso que el universo en sí mismo no tiene límites, al igual que la Tierra. Aunque nuestra roca madre sea finita, uno puede viajar a su alrededor (y a través del universo) infinitamente, sin encontrar nunca una pared que se describa como el "final".

Es imposible hablar de Hawking sin mencionar su intensa labor divulgadora, con numerosos libros publicados, algunos de ellos superventas como "A Brief History of Time" que salió a la venta por primera vez en 1988 y se encuentra ahora en su décima edición, todos ellos destinados a acercar los conceptos astronómicos más complejos a un público general. Así mismo Hawking hizo varias apariciones en televisión, incluido un holograma de sí mismo en "Star Trek: The Next Generation", un cameo en el programa de televisión "Big Bang Theory" y hasta cuatro apariciones en los Simpsons. La red de televisión pública de los Estados Unidos PBS presentó una miniserie educativa titulada "El universo de Stephen Hawking", que investiga las teorías del cosmólogo.

También supo compaginar todas estas actividades divulgativas con una activa participación en múltiples congresos científicos y eventos de muy diverso orden.

IV. LOS ASTRONÓMICOS RETOS QUE NOS DEPARA EL FUTURO

El breve repaso que ha precedido a este apartado nos ha mostrado avances asombrosos e increíbles saltos incrementales en lo que al entendimiento del Universo se refiere, gracias al trabajo en equipo o individual de investigadores singulares que han hecho historia. Sin embargo, la lista de incógnitas, como no podía ser de otro modo, supera con creces a todo el saber acumulado hasta la fecha, y es de esperar que, a medida que respondamos antiguas preguntas surjan nuevas dudas en un proceso cíclico al que, a día de hoy, parece difícil imaginar un final.

Siendo tantos y tan variados los misterios que aún esconde nuestro universo resulta difícil articular una reducida lista que, al menos en parte, consiga aunar el consenso de la comunidad científica. Sin embargo, cabe destacar algunas grandes incógnitas que frenan nuestro pleno entendimiento del cosmos y en las que, me aventuro a afirmar, estarán de acuerdo si no la mayoría, como mínimo, un gran número de investigadores en el amplio campo de las ciencias del espacio.

Podríamos comenzar, con un ingenuo espíritu continuista y sin mayor criterio de prioridad, justo donde Hawking o el mismo Einstein lo dejaron a su muerte, en una simple, armónica y ordenada teoría del todo que unifique todas las leyes de la naturaleza y que, de existir y ser empíricamente demostrada, supondría resolver uno de los más grandes misterios del universo.

Tenemos, y hemos presentado en este mismo documento, claros ejemplos en los que científicos singulares consiguieron unificar ciertas leyes de la naturaleza. Es el caso, por ejemplo, del físico escocés James Clerk Maxwell quien, a mediados del siglo XIX, unificó las fuerzas magnética y eléctrica en el electromagnetismo, o el propio Einstein que, a principios del siglo XX, unificaría en un primer momento espacio y tiempo, para poco después integrar ambos con la gravedad. Sin embargo, lo que aún escapa a nuestro entendimiento, a la espera sin duda de la intervención de alguna mente privilegiada deseosa de alcanzar el nobel de física, es la manera de unificar, por un lado la ley que rigió las grandes escalas, el comportamiento de galaxias y astros, con la que impera en lo minúsculo, las partículas subatómicas, o dicho de otro modo, la unificación entre la relatividad y la cuántica.

El modelo estándar, que en la actualidad es mayoritariamente aceptado, ha permitido aunar tres de las cuatro fuerzas fundamentales que rigen la naturaleza, la fuerza nuclear débil, la fuerza nuclear fuerte y el electromagnetismo, todas ellas capaces de ser formuladas en completa armonía tanto con la mecánica cuántica como con la relatividad. Los problemas surgen cuando se pretende compatibilizar la gravedad con la cuántica, cosa que hasta la fecha no ha sido posible y que es necesario si se quiere llevar a cabo una completa descripción de ciertas singularidades, como son los agujeros negros o el mismo Big-Bang. Es muy posible que el desarrollo de la todavía incipiente astrofísica de ondas gravitacionales, así como una comprensión más profunda de la propia naturaleza de la gravedad, nos ayuden a resolver este enigma y quizás, también el siguiente que plantearemos a continuación.

El siguiente gran reto de la astrofísica tiene de misterioso hasta el nombre, y es que su propia denominación delata nuestra incapacidad para describir un fenómeno del que ignoramos tanto que ni siquiera tenemos pruebas directas de su existencia. Nos estamos refiriendo a lo que hemos venido a denominar como Materia Oscura. No resulta sencillo definir, de forma coherente, aquello que esencialmente desconocemos, por lo que permítanme que en este caso me tome la licencia de indicar que es, simplemente, un tipo de materia que no podemos ver,

al contrario que la materia ordinaria o bariónica, debido a que no interactúa ni emite ningún tipo de radiación electromagnética, lo que la convierte en virtualmente invisible, pero que sí interactúa gravitacionalmente y, por tanto, podemos ver sus efectos en determinadas situaciones.

Lo cierto es que no se trata de un fenómeno recientemente descubierto, pues ya a principios de los años 30 del pasado siglo Fritz Zwicky observó algo que le llamo poderosamente la atención en los datos registrados por Hubble durante sus estudios del gran cúmulo de galaxias de Coma. Zwicky advirtió que las galaxias se movían a una velocidad demasiado alta que no era coherente con la cantidad de masa que pudo medir, postulando que, en esas condiciones, si no intervenía una mayor cantidad de materia que él no podía detectar, el cúmulo debería haberse desintegrado hacía tiempo. Por tanto, fue Zwicky el primero en proponer que debía existir un tipo de masa no observable a la que, en un alarde de originalidad, le puso el nombre de materia oscura. Desde entonces hemos tenido pruebas, todas ellas indirectas, de la existencia de esta esquiva “fuerza de la naturaleza”. Una de las pruebas más contundentes de la existencia de la materia oscura fue la publicada por Vera Rubin en 1970 tras detectar, gracias a sus estudios sobre la velocidad de rotación de las estrellas dentro de las galaxias, que para justificar el peculiar e inesperado comportamiento de los mencionados astros era precisa la existencia de una gran cantidad de materia adicional que proporcionase la energía gravitacional que le faltaría al sistema de solo contar con la materia bariónica.

Que conozcamos de su existencia desde hace unos 90 años y el hecho de que aún no tengamos una comprensión profunda de los constituyentes de esta opaca forma de materia no quiere decir que no se haya intentado describirla y son múltiples los experimentos que, año tras año y repartidos por todo el mundo, le siguen infructuosamente la pista, a pesar de estar integrados por el instrumental de mayor precisión y sensibilidad que la tecnología moderna puede ofrecer. Son tantos los recursos invertidos en esta, por ahora infecunda búsqueda, que se ha extendido más allá de nuestra propia atmósfera, con experimentos en la Estación Espacial Internacional, que ha hecho uso de nuestros instrumentos más costosos, como el propio LHC del CERN, de los que empiezan a surgir publicaciones en revistas de prestigio donde se recogen propuestas en las que se defiende que la materia oscura podría ser una modificación de la gravedad. O lo que vendría a ser lo mismo, sugieren que, como ya nos pasara cuando hablamos de esquiva teoría unificadora, existen partes de la fuerza de la gravedad que todavía no entendemos bien.

De nombre parecido y explicación aún más esquiva si cabe vendría el siguiente gran reto de esta pequeña selección, en la que podríamos plantear la imperiosa necesidad de determinar la naturaleza de la Energía Oscura. No nos cabe ninguna duda, gracias a las observaciones que Hubble realizó alrededor de 1930, de que nuestro universo se está expandiendo, sin embargo, y atendiendo a las ecuaciones de Einstein, toda la materia

existente debería tender a frenar paulatinamente esa expansión por efecto de su mera atracción gravitatoria que se opone al movimiento expansivo. O eso era lo que esperaban encontrar los astrónomos que a finales del pasado siglo XX intentaban medir la tasa de desaceleración con la que se dilataba nuestro universo. Cuál sería su sorpresa y cuántas veces repasarían sus resultados hasta estar seguros de afirmar que, contra todo pronóstico, el universo se expande con una tasa de aceleración cada vez mayor. Para que esto sea posible, nuevamente dentro del contexto de la relatividad de Einstein, sería necesaria la existencia de una componente adicional a la materia que sea capaz de contrarrestar y vencer el efecto atractivo de la gravedad. Esa componente, que ha de ser una forma de energía de la que desconocemos naturaleza y origen es la que venimos a calificar de oscura, nuevamente por nuestra incapacidad de detectarla.

Durante años, los cosmólogos han centrado sus esfuerzos en obtener un detallado inventario de toda la energía contenida en el universo, han analizado cómo se distribuyen la luz y la materia por el espacio y han podido concluir que, en los 14.000 millones de años de antigüedad del universo, el momento en que este empezó a expandirse de forma acelerada, o lo que es lo mismo, el momento en que la energía oscura empezó a dominar sobre la materia tiene "tan solo" 4.000 millones de años de antigüedad. Por tanto, en este instante la energía oscura debería ser la componente principal del inventario cósmico representando aproximadamente el 70% de la energía del universo.

A día de hoy poseemos un modelo cosmológico estándar, que es coherente con todas las observaciones realizadas y que define a la energía oscura como la energía del propio espacio, identificándola como una de las propiedades fundamentales de ese medio interestelar. Se trataría de una energía de origen cuántico que literalmente estiraría el espacio impulsando su expansión acelerada. Pero podría ser que todos estos resultados nos estuvieran indicando que las teorías de Einstein podrían no ser tan perfectas como creemos que quizás no describan de manera adecuada el comportamiento de la gravedad a escalas cosmológicas.

Dejando a la gravedad a un lado, o más bien rompiendo su, en este particular caso, pernicioso fuerza atractiva, nos encontraríamos con otro de los grandes retos de la humanidad, la conquista del espacio. Y cuando hablo de conquista, lo hago en el más extenso de los sentidos, comenzando por asentamientos definitivos primero en la Luna y después en Marte, pasando por la explotación de los recursos minerales y energéticos de nuestro sistema solar y terminando más allá de la nube de Oort, con la colonización de otros planetas caldeados por otros soles y repletos de misterios por descubrir.

Los planes para volver a pisar la luna están sobre la mesa y se espera que antes de 8 años podamos contar con una plataforma espacial que, orbitando alrededor de la luna, haga las veces de puerta de enlace entre la Tierra y su satélite y sea a su vez una suerte de campo de pruebas para la puesta a punto y desarrollo de nuevas tecnologías que nos permitan afrontar lo

que gustamos de denominar el espacio profundo. Por otra parte, la abundancia y riqueza de recursos minerales que se encuentran orbitando en nuestras inmediaciones en forma de asteroides de órbita cercana, o quien sabe si ocultas en la misma geología lunar, nos hace augurar un futuro no muy lejano donde la adquisición de materias primas de alto valor añadido como el iridio, el indio o el litio, entre otros muchos, puedan ser llevadas a cabo sin ocasionar impactos negativos al ecosistema terrestre.

Otro de los desafíos más populares a los que se enfrentan las ciencias del espacio en nuestros días, y que daría respuesta a la antigua pregunta acerca de nuestra soledad en el universo, es la búsqueda de vida originada fuera de nuestro planeta, siendo frecuentes las quinielas entre los científicos del ramo que se reparten entre aquellos que consideran que será encontrada primero de manera directa en nuestro sistema solar por medio de una sonda que tome la deseada muestra y los que defienden que serán los grandes telescopios los que, de manera indirecta, detectaran un conjunto de indicadores en las atmósferas de planetas lejanos que, de aparecer agrupados, apuntarán con casi total certeza a una análoga actividad biológica.

Independientemente de quien gane la apuesta, y que la vida se encuentre primero dentro o fuera de nuestro sistema solar, lo que ya muy pocos parecen dudar es de la existencia de la misma en una galaxia que alberga unos cien mil millones de estrellas, en un clima de pensamiento en el que se asume que la formación planetaria es un residuo de la formación estelar. Con todos esos potenciales planetas, orbitando esos cientos de miles de millones de estrellas, y eso considerando solo nuestra galaxia, no resulta descabellado pensar que algunos de esos sistemas planetarios han de reunir las condiciones precisas para albergar a toda suerte de vecinos que, tal como ocurriera con nosotros, surjan de una misma chispa creadora. Cabe también la posibilidad de que nuestras pesquisas, que han debido esperar pacientemente al desarrollo de la tecnología, lleguen tarde y lo que encontremos sean los restos de una vida ya extinta fruto de la natural evolución planetaria. Este podría ser el resultado, por ejemplo, de una exploración más profunda de Marte, donde las evidencias apuntan a que existió agua en estado líquido hace unos cuatro mil millones de años, lo que sería coherente con una potencial atmósfera que se habría perdido tras el posible enfriamiento del núcleo planetario y la consecuente pérdida del campo magnético que habría dejado indefenso al planeta ante las embestidas del viento solar.

Algunos de los posibles retos futuros son tan incipientes que todavía comienzan a formularse con la prudencia obligada que exige la escasez de información, como es el caso de las preguntas que despiertan las primeras imágenes del recientemente operativo telescopio espacial gigante James Webb y que demuestran que las galaxias más lejanas, aquellas cuya luz nos llega después de tantos años de viaje que corresponde a su estado de juventud, ya estaban bien "formadas" pocos cientos de millones de años después del Big-Bang. Cabe ahora recabar más información con la esperanza de responder a las preguntas de ¿Cómo se pudieron formar tan rápido? y lo que

es casi lo mismo, ¿Cómo se crearon los agujeros negros supermasivos que tienen en su centro?

Para concluir lo que empezó con un intenso esfuerzo de evocación y que concluye con un energético trabajo de vaticinio, simplemente nombraré dos fenómenos, también de gran intensidad y energía, cuyo origen nos es por ahora desconocido y que habrán aún de esperar un tiempo hasta ser esclarecidos. Se trata, por un lado, de los Rayos Cósmicos Ultraenergéticos y, por otro, de las Ráfagas Rápidas de Radio (o fast radio bursts). Ambos fenómenos astrofísicos, de inmensa energía, sirven más que adecuadamente para recordarnos que, aún con nuestras proezas pasadas, los éxitos actuales y los imponderables futuros, no somos más que unos insignificantes organismos, quizás no tan complejos, que pululan por la pequeña franja de atmósfera, de un nada singular planeta, que órbita alrededor de una anodina estrella, que se encuentra a medio camino de una bastante común galaxia, que vaga por un vasto universo donde las estimaciones más optimistas vaticinan, podría haber hasta doscientos mil millones de galaxias más y que podría ser solo un integrante más de un multiverso por descubrir...

AGRADECIMIENTOS

A Joaquín González Nuevo por confirmar lo que para mí eran los grandes retos de la ciencia y por apuntar alguno más que, sin su ayuda, se me habría escapado. A Enrique Díez por básicamente lo mismo y contribuir a la revisión del texto. A mi mujer Julia y a mis hijas Carmen y Sofía, por el tiempo que les robé en la redacción de este artículo y por su paciencia y comprensión, sobre todo, en los días próximos a la entrega.

BIBLIOGRAFÍA

Aczel A.D. (2003) *Pendulum: Leon Foucault and the Triumph of Science*. Atria Books; 1st. Edition
 Baumgardt C., Callan J. and Einstein A. (1953) *Johannes Kepler Life and Letters (Introduction)*. Phil. Library, First Edition

Clagett M. (2004). *Ancient Egyptian Science: A Source Book. Volume Two: Calendars, Clocks, and Astronomy*. American Philosophical Society Illustrated Edition.
 Couprie D.L. (2018) *When the Earth Was Flat: Studies in Ancient Greek and Chinese Cosmology*. Springer; 1st Edition.
 Drake S. (1957). *Discoveries and Opinions of Galileo*. Anchor, 24th Edition.
 Einstein A. (1991) *Autobiographical Notes*. Open Court Publishing Co.
 Enslow M. G. (2009). *Measuring the Earth: Eratosthenes and His Celestial Geometry*. Pub Inc. Illustrated Edition.
 Ferguson K. (2017). *Stephen Hawking: An Unfettered Mind*. Griffin, Updated Edition.
 Flood R. and Wilson R. (2019). *The Great Mathematicians*. Arcturus Publishing Ltd.
 Francesca Rochberg (2007). *The Heavenly Writing: Divination, Horoscopy, and Astronomy in Mesopotamian Culture*. Cambridge University Press, 1st Edition.
 Fundación Joan Oró. <https://www.fundaciojoanoro.org/biografia/>
 Heath T. L. (2013). *Greek Astronomy*. Dover Publications
 Heath T. L. (2014) *Aristarchus of Samos: The Ancient Copernicus*. Cr Dover Publications
 Hewish, Prof. Antony". Who's Who.whoswho.com. Vol. 2015 (online Oxford University Press ed.). A & C Black, an imprint of Bloomsbury Publishing plc.
 Holden E. S. (2015). *Sir William Herschel: His Life and Works*. CreateSpace Independent Publishing Platform; 1st Edition
 Jan Hendrik Oort: Master of the Galactic System (Astrophysics and Space Science Library, 459) 1st ed. 2019. ISBN-10: 3030178005.
 Martin Varisco D. (1997) *Medieval Folk Astronomy and Agriculture in Arabia and the Yemen*. Routledge
 Milbrath S. (2000). *Star Gods of the Maya: Astronomy in Art, Folklore, and Calendars*. University of Texas Press; Illustrated edition.
 Nobel Laureate Arno Penzias Retires After 37 Years at Bell Labs. <https://web.archive.org/web/20060314050018/http://www.belllabs.com/user/feature/archives/penzias/>
 Repcheck J. (2007). *Copernicus' Secret: How the Scientific Revolution Began*. Simon & Schuster; First Edition.
 Rivers C. (2018) *Max Planck: The Life and Legacy of the Influential German Physicist Who Pioneered Quantum Theory*. CreateSpace Independent Publishing Platform.
 Sharov A. S. and Novikov I. D. (1993). *Edwin Hubble, The Discoverer of the Big Bang Universe*. Cambridge University Press.
 Shire A. B. (2008). *Prehistoric Astronomy and Ritual*. 2nd edition.
 Thoren V.E and Christianson J.R. (1991). *The Lord of Uraniborg: A Biography of Tycho Brahe*. Cambridge University Press.
 Westfall R. S. (1983). *Never at Rest: A Biography of Isaac Newton*. Cambridge University Press, 17th Edition.

rAACI



AACI

ACADEMIA ASTURIANA
DE CIENCIA E INGENIERIA

ISSN 2792-9302



2792-9302