



Mercè Piqueras
Associate Editor, *International Microbiology*

Esther Lederberg, pionera de la genética bacteriana

TAMBIÉN HUBO UNA LEDERBERG

«El trabajo de Esther Lederberg fue pionero en el campo de la genética, pero fue su marido quien recibió el premio Nobel.» Así decía la entrada de la necrológica que el 13 de diciembre de 2006 el diario británico *The Guardian* dedicó a Esther Lederberg (1922-2006), microbióloga norteamericana que estuvo casada con Joshua Lederberg (1925-2008) de 1946 a 1966 [8]. Estar casada y trabajar con un científico que desde la época de estudiante ya destacó en su campo y vio luego culminada su carrera con el premio Nobel debió de ser para Esther muy estimulante. Sin embargo, fue también un gran inconveniente porque, mientras ella fue *Mrs. Lederberg*, el mérito del trabajo que realizaron juntos siempre fue atribuido a su marido. Cuando, en 1956, una sociedad científica de Illinois les concedió un premio conjunto, el diario *The Milwaukee* dedicó una página entera a la pareja. Entonces Joshua, con 31 años, era ya catedrático de universidad, mientras que Esther, dos años mayor, era investigadora asociada. No era el primer premio que él recibía, y en la entrevista que le hicieron declaró que el Premio Lilly de Bacteriología, que le fue concedido a él solo en 1953, debería haber sido compartido con su esposa. A pesar de esas declaraciones, cuando en 1958 recibió el Premio Nobel, ni en el discurso de recepción del premio ni en el parlamento durante la cena mencionó el papel fundamental de su mujer ni mucho menos afirmó, como hiciera dos años antes, que ella también merecía el premio.

Esther Miriam Zimmer (nombre de soltera de Esther Lederberg), nació el 18 de diciembre de 1922 en el Bronx, en Nueva York. Estudió en Hunter College, a donde fue pensando graduarse en francés o literatura, pero cambió de idea y optó por la bioquímica, desoyendo los consejos de sus profesores, que le decían que la ciencia era un ámbito que

ofrecía a las mujeres muy pocas oportunidades de realizar una carrera profesional. Al terminar sus estudios trabajó durante algún tiempo en la Institución Carnegie de Ciencia de Washington, hasta que fue a la Universidad de Stanford para realizar un máster en genética. Simultaneó aquellos estudios con un trabajo como ayudante de clase para poder mantenerse y pagar los estudios. Años más tarde contó que en aquella época tenía

Mientras ella fue *Mrs. Lederberg*, el mérito del trabajo que realizaron juntos siempre fue atribuido a su marido



Esther Lederberg en su casa de Wisconsin (1958, el mismo día que se anuncia el premio Nobel de Joshua Lederberg) ©The Esther M. Zimmer Lederberg Trust.



Joshua y Esther Lederberg en la ceremonia de entrega de los Premios Nobel de 1958. © The Esther M. Zimmer Lederberg Trust.

tan poco dinero, que se comía los muslos de las ranas que se utilizaban en las clases prácticas en las que se hacía la disección de estos animales. En 1946 terminó el master en genética y en diciembre del mismo año se casó con Joshua Lederberg quien, aunque era tres años más joven que ella, había conseguido ya una plaza de profesor en la Universidad de Wisconsin en Madison. Esther fue con su marido a Wisconsin, y allí trabajó como colaboradora suya mientras hacía el doctorado, que terminó en 1950, el mismo año que descubrió el bacteriófago lambda, uno de los principales hitos en su carrera como investigadora.

En 1958 Joshua recibió el Premio Nobel y aquel mismo año se trasladó a la Universidad de Stanford, donde fundó y dirigió el Departamento de Genética. Y de nuevo, Esther siguió a su marido a la universidad donde él iba a trabajar. Durante el resto de su carrera profesional Esther permaneció en Stanford, donde fundó el Centro de Referencia de Plásmidos, que dirigió hasta 1985, un año después de su jubilación oficial. Esther y Joshua Lederberg se divorciaron en 1966.

Esther examinó diferentes terciopelos en una tienda de telas para elegir uno cuyo grosor y «pelo» fuesen los más adecuados

Su afición por la música medieval, renacentista y barroca llevó a Esther a fundar, con otras personas, una orquesta de aficionados en la que ella tocaba la flauta dulce. Mantuvo esa afición hasta el final de sus días, yendo a ensayos y conciertos incluso cuando sus problemas de movilidad la obligaron usar unos andadores. En 1989 conoció a Matthew Simon, que compartía su pasión por la música, y se casaron en 1993. El 11 de noviembre de 2006 Esther falleció como consecuencia de una neumonía.

Entre los muchos méritos de Esther Lederberg se encuentran el descubrimiento del bacteriófago lambda, la invención del método de sembrado por réplica, y el plásmido F (*fertility factor* o *F factor*), que descubrió en colaboración con Luigi L. Cavalli-Sforza, trabajando él en Milán y ella en Wisconsin (pero el artículo en que lo describieron tiene como primer autor a Joshua Lederberg [4]).

EL BACTERIÓFAGO LAMBDA

Uno de los bacteriófagos mejor conocidos es el llamado bacteriófago o fago lambda (escrito normalmente con la letra griega λ) que infecta a *E. coli* y fue descubierto por Esther en 1950 (el mismo año que terminó su tesis doctoral) [1,2]. Aquel bacteriófago presentaba una particularidad que no tenían los virus conocidos hasta entonces: en vez de multiplicarse rápidamente en el interior de la célula que infecta y matarla, podía integrar su DNA en el DNA de la bacteria infectada y transmitirse de una generación a la siguiente sin perjudicar al microorganismo. En realidad, lo que se transmitía no era el virus sino las instrucciones para fabricar virus idénticos al original. En determinadas circunstancias, por ejemplo si la bacteria se encontraba en condiciones de estrés debido a una escasez de nutrientes en el medio, el DNA del virus se activaba de nuevo y la maquinaria celular de la bacteria se ponía a fabricar ejemplares del virus, que acababan matando la célula bacteriana. Es decir, el bacteriófago tenía un comportamiento dual, con dos tipos de ciclos vitales que luego se denominaron *lisogénico* (cuando mantiene una relación genética estable con la célula hospedadora) y *lítico* (cuando se reproduce y causa la lisis de la célula hospedadora). Los virus que se comportan así son los virus *temperados* (o *atemperados*).

Esther descubrió el bacteriófago λ al observar las colonias de una placa de cultivo mixto de *E. coli* K-12 y de una cepa de *E. coli* generada por acción de los rayos ultravioleta (la cepa W-518). Aquellas colonias eran irregulares y parecía como si les faltasen algunos trocitos. Ello se debía a la presencia de un virus que en *E. coli* K-12 pasaba desapercibido porque se encontraba en forma latente,

mientras que causaba la lisis de las células de la cepa mutante W-518. Al principio creyó que *lambda* se encontraba en el citoplasma de la célula y precisamente le llama-

mó *lambda* siguiendo el modelo de las llamadas partículas *kappa* presentes en *Paramecium* (luego se descubrió que dichas partículas eran bacterias endosimbiontes [7]). Pero



Esther Lederberg en su laboratorio en la Universidad de Stanford. © The Esther M. Zimmer Lederberg Trust.

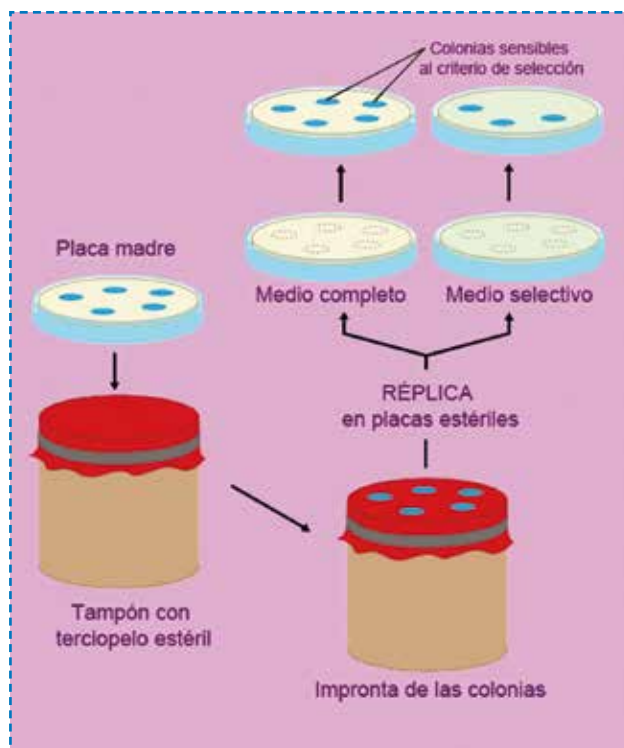
luego comprobó que su tesis era incorrecta; los datos que obtenía indicaban que *lambda* se localizaba en el cromosoma, donde existía un locus específico para la lisogenicidad (Lp), que estaba ligado a un marcador Gal (Gal4). En un relato autobiográfico, Esther cuenta que fue un trabajo que al principio realizó ella sola, pero le ayudaron los comentarios de Joshua y otros miembros del laboratorio [10].

La facilidad de crecimiento del bacteriófago λ en *E. coli*, su condición de virus no patógeno (excepto para la bacteria) y la fácil manipulación y el gran conocimiento que ya se tenía de *E. coli* convirtieron a este fago muy pronto en un modelo para estudiar otros virus que se comportan de la misma manera, como el virus del herpes. Las personas que padecen herpes labial después de la primera infección tienen el virus integrado en el DNA de células de su cuerpo y en situaciones de estrés o cuando están bajas de defensas, el virus se manifiesta desarrollando de nuevo el herpes. El trabajo de Esther Lederberg con el fago λ permitió demostrar la transmisión de material genético entre bacterias (transferencia horizontal), fenómenos como la transducción (generalizada o especializada) y muchos mecanismos de regulación génica que se conocen actualmente fueron descubiertos también en el fago λ . Además, se le han hallado múltiples aplicaciones en biología molecular. Entre otras, como marcador de pesos moleculares, para construir vectores de clonación y en ingeniería de recombinación (*recombineering*) [6]. Una aplicación que en los últimos años se está considerando de nuevo es la terapia fágica, que no es nueva, puesto que se desarrolló en la década de 1920. El aumento cada vez mayor de la resistencia a los antibióticos y las dificultades para hallar otros que sustituyan a los que pierden eficacia ha colocado de nuevo en el punto de mira de la investigación antimicrobiana a los bacteriófagos, siendo los del tipo T y los del tipo λ los más estudiados con esa finalidad [8].

MÉTODO DE RÉPLICA EN PLACA

A diferencia de otros campos de la biología, en microbiología normalmente la unidad de estudio no es un individuo aislado, sino una población, una colonia y se trabaja con cultivos en placas de Petri. A veces conviene disponer de cultivos bacterianos idénticos para comparar cómo reacciona un microorganismo a sustancias diferentes que se incorporan a los cultivos o a cambios ambientales, como un aumento o una disminución de la temperatura. Pero, ¿cómo disponer de placas de cultivo idénticas, en las que las colonias de una misma especie bacteriana estén distribuidas de la misma manera que en la placa de la que se parte? Es como disponer de la copia de un dibujo o de la firma de alguien mediante un sello de goma que se unta en un tampón empapado en tinta. Varios investigadores habían hecho pruebas usando papel secante y púas de cepillos metálicos esterilizados. En 1946, el propio Joshua Lederberg aprendió de E. Tatum a replicar colonias con mondadientes esterilizados.

Sin embargo, la solución más sencilla y eficaz se le ocurrió a Esther. Halló la manera de obtener réplicas idénticas de una placa de Petri copiando la original en un «sello» que no era de goma, sino de terciopelo de algodón esterilizado y de la misma medida que las placas de Petri. Al presionar la placa original sobre el terciopelo, las pequeñas fibras de la superficie de la tela actuaban como minúsculas agujas sobre las que quedaban bacterias de cada colonia



Esquema del método de replicación en placa. (Wikimedia Commons).

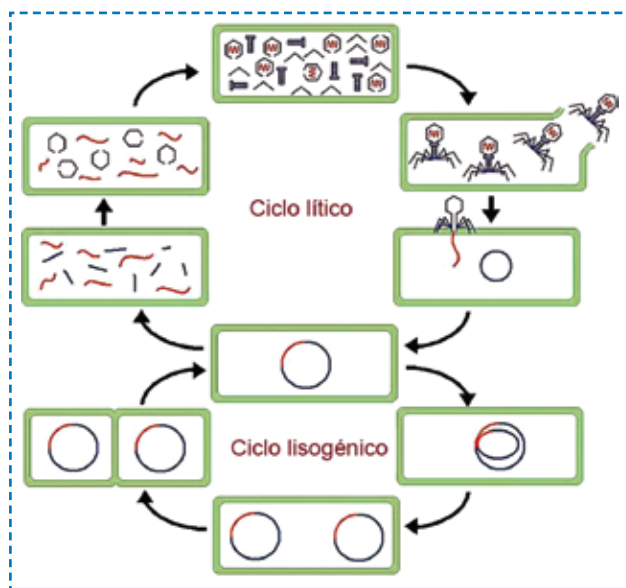
en la misma posición que en la placa de la que procedían. Luego utilizaba el tampón de terciopelo para inocular de una placa a otra en la que las colonias crecían ocupando la misma posición que en la placa original. Esther examinó diferentes terciopelos en una tienda de telas para elegir uno cuyo grosor y «pelo» fuesen los más adecuados para obtener una copia más nítida. Además probó diferentes detergentes hasta encontrar el mejor para lavar sus taponnes. El artículo que describe esta técnica tan sencilla pero innovadora fue publicado en 1952 y lo firmaron Joshua y Esther Lederberg, él como primer autor [3].

LA INVISIBILIDAD DE ESTHER

En 1958, Joshua Lederberg recibió la mitad del premio Nobel de Fisiología o Medicina «por sus descubrimientos relacionados con la recombinación genética y la organización del material genético de las bacterias» (la otra mitad fue compartida por George Wells y Edward Lawrie

Tatum). En la conferencia que pronunció como receptor del premio [5] contó que en sus estudios de genética había gozado de la compañía de muchos colegas, sobre todo de la de su esposa. En el texto se refiere al método de réplica en placa y al factor F, pero sin mencionar el papel de Esther en ambos descubrimientos. Del trabajo de ella habló solo en relación al bacteriófago λ , que ella describió en 1950 como única autora. Luigi L. Cavalli-Sforza dijo sobre Esther en 1974 que la larga colaboración con su marido le impidió hasta entonces el privilegio de un puesto de trabajo estable e independiente. Algo que se merecía por lo que había hecho y por lo que podía hacer todavía [11].

Cuando Esther falleció, la página web de su exmarido, Joshua Lederberg (fallecido posteriormente, el 2 de febrero de 2008), localizada en la web *Profiles of Science* de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, no tuvo unas palabras de recuerdo para Esther y ni siquiera mencionó su muerte.



Ciclos lítico y lisogénico del fago lambda. (Wikimedia Commons).

REFERENCIAS

1. Lederberg, E (1950). Lysogenicity in *Escherichia coli* strain K-12. *Microbial Genet Bull* 1: 5-8.
2. Lederberg, E (1951). Lysogenicity in *E. coli* K-12. *Genetics* 36:560.
3. Lederberg J, Lederberg EM (1952) Replica plating and indirect selection of bacterial mutants. *J Bacteriol* 63:39-406.
4. Lederberg J, Cavalli LL, Lederberg EM (1952) Sex compatibility in *Escherichia coli*. *Genetics* 37:720-730.
5. Lederberg J (1959) A view of genetics. Disponible en el web de la Fundación Nobel http://www.esthermlederberg.com/Clark_MemorialVita/HISTORY52.html (fecha de consulta: 25.10.2013).
6. Muniesa, M (2011). El bacteriófago lambda, un model de decisió genètica. En: Corominas M, Valls M (eds) *Organismes models en biologia*. Treballs SCB, 62:19-30.
7. Raymann K, Bobay LM, Doak TG, Lynch M, Gribaldo S (2013) A genomic survey of Reb homologs suggests widespread occurrence of R-bodies in proteobacteria. *G3 Genes Genomes Genetics* 3:505-516.
8. Richmond C (2006) Esther Lederberg. Obituary. *The Guardian* <http://www.theguardian.com/science/2006/dec/13/obituaries.guardiano-bituaries> (fecha de consulta: 25.10.2013).
9. Vandamme EJ, Miedzybrodzki R (2013) Phage therapy and phage control: ...to be revisited urgently! *J Chemical Technol Biotechnol* (published online before printing) DOI: 10.1002/jctb.4245.
10. http://www.esthermlederberg.com/Clark_MemorialVita/HISTORY52.html.
11. <http://www.esthermlederberg.com/LLCS%20Cavalli%20testimonials.html>.

SEM@foro y NoticiaSEM publican artículos de opinión y divulgación sobre Microbiología, así como todo tipo de reseñas e información sobre la actividad de los Grupos Especializados de la SEM, congresos, simposios, seminarios, etc.

Además, SEM@foro y NoticiaSEM admiten PUBLICIDAD de las actividades, servicios o productos de tu empresa o institución.

Solicita los precios de publicidad a los directores de las publicaciones o a secretaria.sem@semicrobiologia.org.