

Hacia una Moderna Biología

EFRAIM OTERO RUIZ
M. D.

Este artículo es transcripción de la conferencia pronunciada por el Director de COLCIENCIAS en El Simposio sobre Biología Molecular en la práctica clínica, organizada por la Fundación OFA para el avance de las Ciencias Biomédicas y realizado en Bogotá en noviembre de 1979.

El documento ofrece un análisis de la Biología moderna a partir de los principios básicos de la Bioquímica y la Biofísica moleculares y está articulado en tres partes: análisis histórico, ubicación de la Biología como disciplina y formulación de algunos interrogantes.

En la primera parte, el autor hace un análisis histórico comparativo de la evolución de los conceptos que han venido explicando las propiedades y los cambios de la materia, es decir, de los conceptos básicos de la Física y la Química. En la segunda parte se ubica a la Biología como disciplina, a partir del concepto de célula como unidad de los sistemas que forman un conjunto universal de la materia viviente, y se explican los orígenes de la Bioquímica y la Biofísica moleculares como disciplinas modernas. La última parte de la ponencia plantea algunos interrogantes sobre las implicaciones de los adelantos de la Biología moderna en la sociedad del futuro; estos interrogantes se hacen en términos de manipulación de microorganismos con fines terapéuticos productivos y bélicos, de relaciones entre mente y cuerpo y de organización de la materia viviente.

En opinión del autor, la Biología moderna ofrece grandes posibilidades para la solución de tres problemas que han preocupado a la humanidad por muchos siglos: el envejecimiento, las enfermedades degenerativas y el cáncer.

Resultaría tan ambicioso como fatuo el tratar de presentar a ustedes en 30 minutos un resumen de la moderna biología; por otra parte, he creído que tampoco se trata de repetir los dogmas fundamentales en que se apoya esta ciencia, que además han sido y siguen siendo objeto de ilustradas presentaciones que se suceden en forma casi diaria. Por eso he querido dedicar estos 30 minutos a tratar de mirar la moderna biología en un contexto diferente, que explique la confluencia hacia ella tanto de la bioquímica como de la biofísica moleculares: en ese mo-

mento tendremos una comprensión clara de lo que implica el término "biología molecular" como fundamento de la biología moderna.

Permítaseme primero analizar, dentro de una nueva perspectiva histórica, lo que ha sido la evolución de los conceptos en las ciencias llamadas "exactas" (física y química) frente a los conceptos, al principio más deleznable, de las ciencias biológicas. Si miramos la evolución de la física en la primera gráfica (Fig. 1), frente a los desarrollos de la química, observamos que la así llamada me-

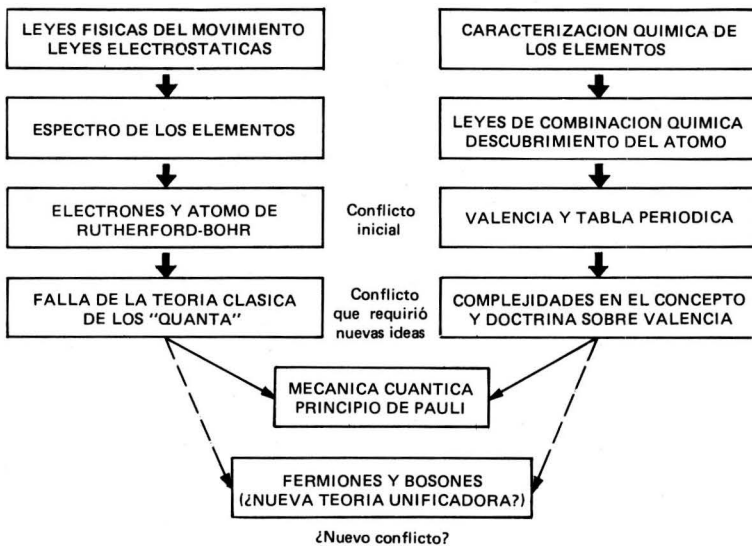


FIGURA 1

Analogías entre teorías química (Física) y biológica. a. Química.

cánica newtoniana antecede a la caracterización química de los elementos; que hacia finales del Siglo XIX al tiempo que los avances de la óptica permiten descubrir el espectro característico de los elementos, ya, gracias a los trabajos de Prout y de Berzelius, se habrá avanzado en las leyes de combina-

ción química y se vislumbrará la necesidad de un concepto de átomo como unidad indivisible; de ahí se sigue el desarrollo de los conceptos de combinación química, de valencia y la agrupación que hará Mendeleiff de los elementos según la periodicidad repetida en grupos de sus capacidades de

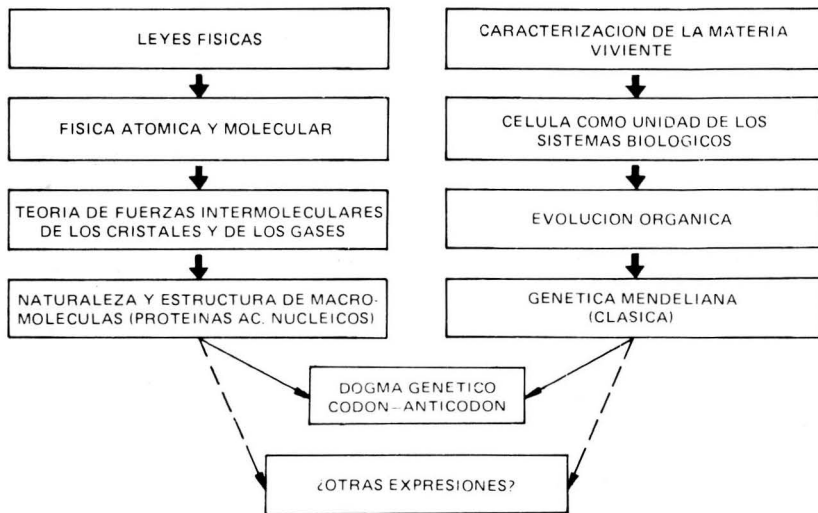


FIGURA 2

Analogías entre teorías química (física) y biológica. b. Biológica.

combinación química (1). Nos hallamos ya al final del XIX y comienzos del XX cuando surge el concepto clásico del átomo planetario de Rutherford-Bohr seguido casi inmediatamente de la teoría de los quanta que explica las emisiones discretas de energía por parte de los átomos pero que no llega a explicar del todo las complejidades en el concepto y doctrina sobre valencia; ese conflicto inicial hace que físicos y químicos, teóricos y experimentales, se dediquen al desarrollo de nuevas ideas y nuevas ecuaciones que

conducen a la enunciación de la mecánica cuántica y del principio de exclusión de Pauli que por primera vez establece una armonía entre los conceptos físico y químico de los elementos. A ello seguirá, como típico fenómeno del Siglo XX la proliferación de los estudios sobre las llamadas partículas subatómicas, que cuestionan indudablemente la indivisibilidad del átomo y llevan a grandes disquisiciones sobre cuáles realmente serán la partícula o partículas fundamentales; desde ahí, en años recientes, parece vislumbrarse

una nueva teoría unificadora, que consideraría a los **fermiones** como los ladrillos de que está construido el mundo (y ellos incluyen los leptones y los quarks); y los **bosones** como la mezcla o mortero que unirá a aquellos entre sí; los bosones estarían asociados con las fuerzas fundamentales de la naturaleza, considerándose cuatro variables de esas interacciones: las fuertes, las débiles, las electromagnéticas y las gravitacionales (2, 3, 4).

Si comparamos, por otra parte, esa evolución del pensamiento físico-químico con el pensamiento biológico, (Fig. 2) encontramos que ahí sí la biología llega casi con un siglo de retraso; que cuando ya, a mediados del Siglo XIX se establecen las bases de una física atómica y molecular, apenas va tomando fuerza en la biología el concepto de célula como unidad de los sistemas vivientes que se completa después con los geniales postulados de Virchow: "Omne cellula e cellula" y "Omne vivum ex ovo". Surgen ya las primeras determinaciones de la entonces llamada química fisiológica que realmente marcan el origen de la bioquímica; se tratará parcialmente de apoyar las observaciones morfológicas, aunque a finales del siglo quedará sumergida en el marasmo de las "substancias albuminoides", transición entre lo químico y lo biológico, que perdurará por un número de años hasta tanto no se logren hitos fundamentales, como fueron la síntesis de la urea como primera síntesis de una molécula orgánica; la cristalización de una proteína y el enunciado de las bases teóricas de las fuerzas

intermoleculares, de los cristales y de los gases que llevarán finalmente al análisis de la estructura de las macromoléculas (5). Al tiempo los conceptos de evolución orgánica irán por su cuenta, basados en la descripción de los naturalistas o en las observaciones estadísticas de la genética mendeliana sin que, ya entradas las primeras décadas del Siglo XX, se encuentre una teoría unificadora entre lo molecular (recordemos que el DNA había sido aislado del pus de los heridos de la batalla de Sedán) y la evolución orgánica. Será necesario, en la década de los 40, el experimento clásico de Avery, McLeod y McCarthy sobre las dos cepas del neumococo para que se ligue el DNA a los procesos de herencia bacteriana (6); de ahí se seguirá el luminoso desarrollo postbélico de las técnicas biofísicas y bioquímicas que llevarán, en 1953, al enunciado de la estructura del DNA y en los años siguientes al dogma genético que hoy constituye la base de nuestro conocimiento biológico (6, 7).

Con el dogma genético nos encontramos, pues, frente a una teoría unificadora y para hacer más firme la analogía con la físico-química hemos escogido los términos "codón" y "anticodón" como unidades fundamentales (8). Ello no obsta para que quizás en el futuro puedan hallarse otras expresiones no necesariamente ligadas al sistema DNA-RNA, con evoluciones orgánicas independientes; tal pudiera ser el caso de lo que ha dado en llamarse la "herencia de las mitocondrias" o la evolución del sistema de microtúbulos y microfilamentos; pero éstos constituirían ya

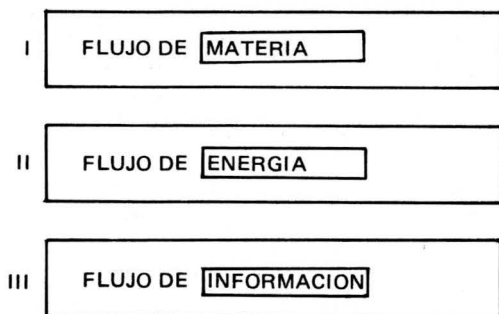


FIGURA 3

Actividad Molecular en Sistemas Biológicos. Flujos que ocurren en las células vivientes.

un capítulo aparte que nos alejaría de nuestra discusión fundamental.

Hagamos, por un momento, abstracción de nuestros conocimientos sobre la complejidad de los sistemas biológicos y tratemos de pensar en la actividad que ocurre en ellos dividiéndolos, idealmente,

en compartimientos o espacios a través de los cuales puede haber exclusivamente tres flujos: flujo de materia, flujo de energía y flujo de información (Fig. 3). Veremos entonces cómo todos los fenómenos que conocemos relacionados con la actividad vital de esos sistemas —sean ellos considerados

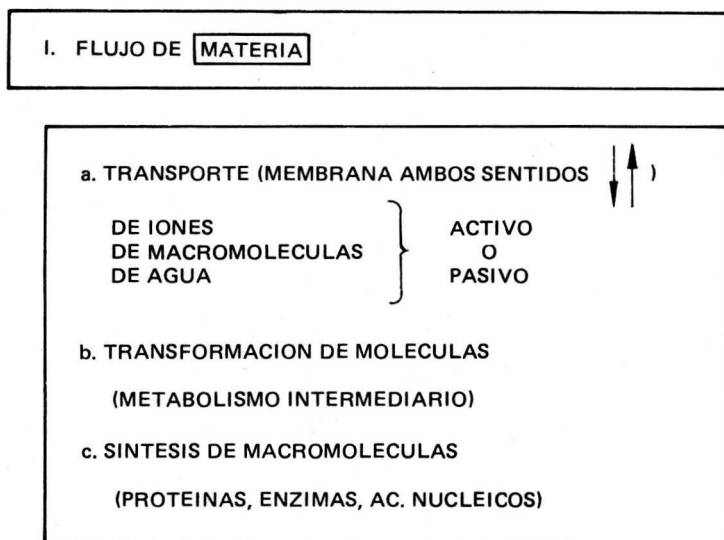


FIGURA 4

Actividad Molecular en Sistemas Biológicos. Flujos que ocurren en células vivientes.

I. Flujo de Materia.

en su unidad vital, la célula, o en la complejidad de organismos o macrosistemas— podrán englobarse dentro de una de esas tres categorizaciones: 1) si pensamos en los flujos de materia (Fig. 4) veremos que podrán darse como transporte, en primer lugar, dentro del citosol pero, fundamentalmente a través de membranas, en uno u otro sentido y sea que impliquen utilización de energía (transporte ac-

tivo) o no (transporte pasivo); lo que se transporta serán básicamente iones, agua y macromoléculas. En segundo lugar, como transformación de moléculas y en ellos estarán involucrados todos los detalladísimos pasos del llamado "metabolismo intermediario" cuya representación en enormes cartelones llenos de letra menuda se ve comúnmente colgada en las paredes de los modernos laboratorios

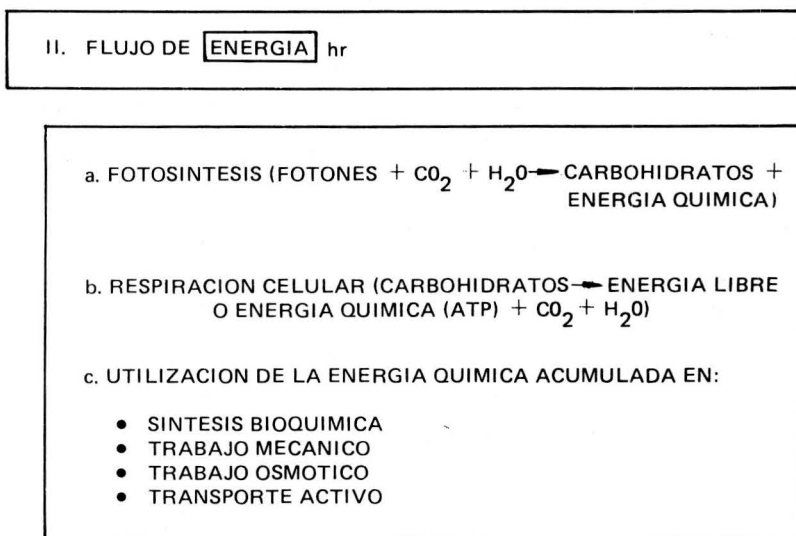


FIGURA 5.
Actividad Molecular en Sistemas Biológicos. Flujos que ocurren en células vivientes.
II. Flujo de Energía.

de investigación. La última variedad de transporte, un poco parte de ese metabolismo intermediario, constituye la síntesis de macromoléculas, entre las cuales se cuentan como de la mayor importancia las proteínas y las enzimas. A pesar de esta división esquemática, no puede afirmarse en ningún momento que estas tres variedades de flujo de materia son independientes entre sí, sino más bien como expresión directa del fenó-

meno vital, delicada y estrechamente dependientes las unas de las otras.

2) Los flujos de energía (Fig. 5) se distribuyen ampliamente desde las células vegetales a las animales y comprenden fundamentalmente en aquellas: a) la fotosíntesis, proceso mediante el cual la energía solar expresada en forma de fotones es combinada, a nivel de los cloroplastos y con la inter-

vención del anhídrido carbónico y el agua ambientales a energía química acumulada esencialmente en forma de carbohidratos, los cuales serán la base subsiguiente de toda la alimentación y el consumo energético en el reino animal. De este proceso hablará en detalle el expositor que me sucede en el curso de este Simposio. b) Como proceso inverso en la célula animal se seguirá la parte del metabolismo intermediario denominada genéricamente "respiración celular" con su glicólisis o fase anaeróbica inicial y con su ciclo del ácido cítrico, ciclo de Krebs o aeróbico final, en el que también participan en la calorificación las proteínas y las grasas por la vía de la acetil-coenzima-A o del alfa-Ketoglutarato. Los detalles de este proceso también serán cubiertos en detalle por el expositor subsiguiente. La base fundamental de ese flujo

energético será el aprovechamiento, con una eficiencia termodinámica global de 55 por ciento, de las 690 kilocalorías de la molécula-gramo de glucosa, flujo que terminará en la cesión de electrones para cargar moléculas de ADP y convertirlas en ATP; en otra parte hemos analizado cómo ese transporte electrónico responde por cerca del 90 por ciento de toda la energía liberada por los alimentos. La última parte o aeróbica de este proceso se realiza en su totalidad en la mitocondria. c) Los últimos flujos energéticos para analizar corresponderían a los implicados en la utilización de la energía química acumulada dentro de la célula y comprenden toda esa porción del metabolismo intermediario que conduce a la síntesis de micro o macromoléculas, a la producción de trabajo mecánico u osmótico según la especialización de

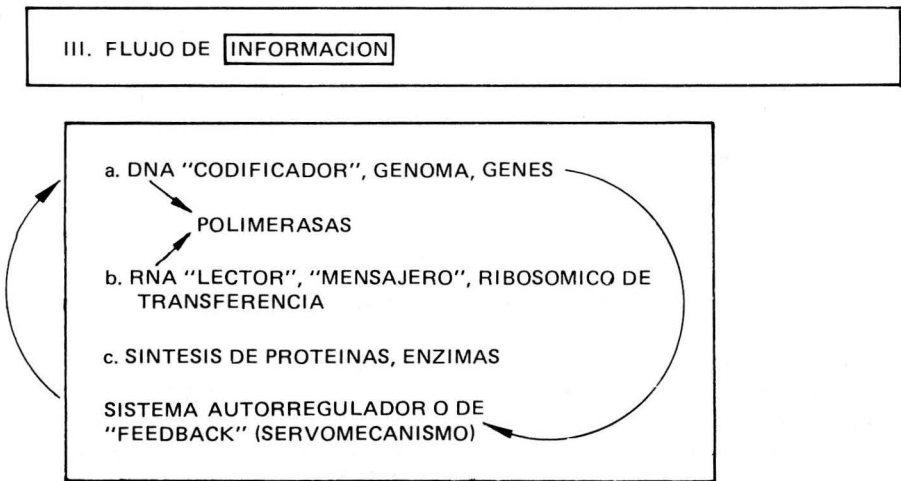


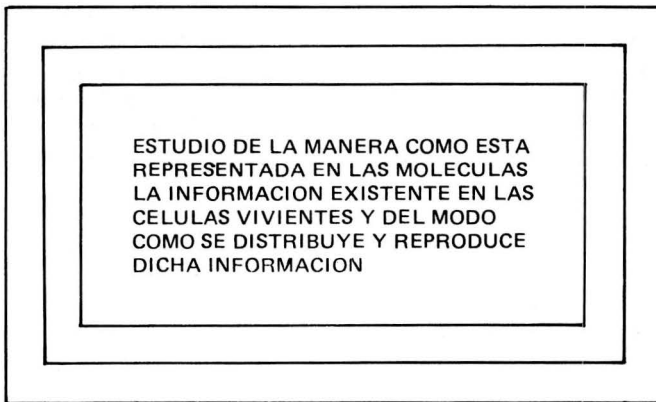
FIGURA 6

Actividad Molecular en Sistemas Biológicos. Flujos que ocurren en células vivientes.

las células y por fin a los mecanismos de transporte "activo" de iones o de moléculas, con o sin intervención del AMP cíclico y sus enzimas correspondientes, trabajos todos éstos que están ligados con las manifestaciones más íntimas del proceso vital, incluyendo la actividad misma del sistema nervioso.

3) El último tipo de flujo, no por último menos importante, es el de información (Fig. 6). Este flujo informático compendia todo el dogma genético desarrollado en los últimos 25 ó 30 años y el cual se-

rá tocado o desarrollado por varios de los distinguidos expositores en este Simposio. Desde el punto de vista de la información propiamente dicha tendremos flujos en ambos sentidos que van desde un DNA "codificador" por excelencia, no sólo de las características completas de la misma célula sino de aquellas que determinan que ésta se una con otras para formar los tejidos y órganos de un organismo viviente, aun de uno tan complejo como el ser humano; hasta un RNA de-codificador o mensajero, —con sus otros subtipos como el RNA ribosómico



(Modificado de A. Rich)

FIGURA 7

Definición estricta de Biología Molecular.

y el de transferencia— cuya función final de-codificadora o transcriptor se traduce en la síntesis de proteínas, expresión ésta quizás la máxima del proceso vital. Sin embargo, la esquematización no es tan sencilla como a primera vista el dogma genético así expre-

sado pudiera sugerir: el flujo de información no se confirma estrictamente en la dirección codificación-transcripción DNA-RNA-proteínas sino que existen otros flujos auto-reguladores tan importantes como el primero. Particularmente a partir de los trabajos de

Temin (9) y de Baltimore (10) se concede hoy especial importancia a las enzimas del grupo de las polimerasas cuya acción inmediata sería la de ordenar la secuencia de las bases (o sea disponer el orden de las "letras" del código genético) tanto en el DNA como en el RNA. Más aún, con el descubrimiento de la así llamada "DNA - polimerasa - RNA - dependiente" o "reverso-transcriptor", la cual juega un papel definitivo en la replicación de algunos virus tipo RNA, se estaría a punto de confirmar la hipótesis de Jacob y Monod, válida al menos para la genética bacteriana, según la cual los genes estarían controlados por dos elementos reguladores, el represor y el operador, los cuales, a través de una colección de genes en arreglo lineal localizados en un cromosoma (el llamado "operón") entrarían a regular la acción de cada gene o grupos de genes y el tiempo en que dicha acción se produzca. De suerte que es también muy probable que la regulación de la acción genética con conjuntos celulares más com-

plicados o evolucionados se haga por servo-mecanismos autorreguladores. En torno al esclarecimiento de los mismos giran las bases de la moderna biología.

Tan importantes son los tres tipos de flujos descritos anteriormente, que nos conducen a una definición estricta de la biología molecular, modificando ligeramente lo planteado al respecto por Alexander Rich: **"La biología molecular consiste en el estudio de la representación molecular de la información que existe en las células vivientes y de la manera como se distribuye y reproduce dicha información"**. (8) (Fig. 7).

Ese estudio, como es obvio, comprende también la observación de los eventos físico-químicos que caracterizan la actividad vital (Fig. 8) y que configuran la así llamada "biofísica molecular" (1); tales son la estructura y función de las moléculas, el transporte y conversión de energía (termodinámica celular) o de materia (a nivel sobre todo de membranas) y la transferencia de información que

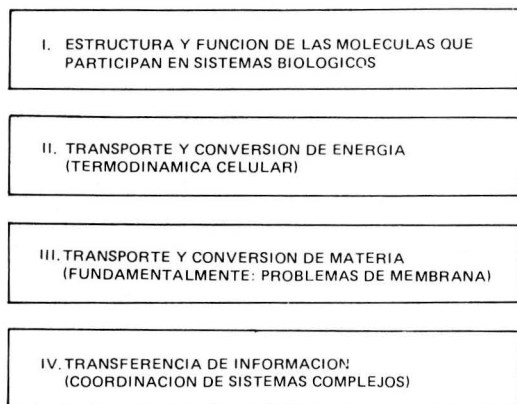


FIGURA 8
Biofísica Molecular.

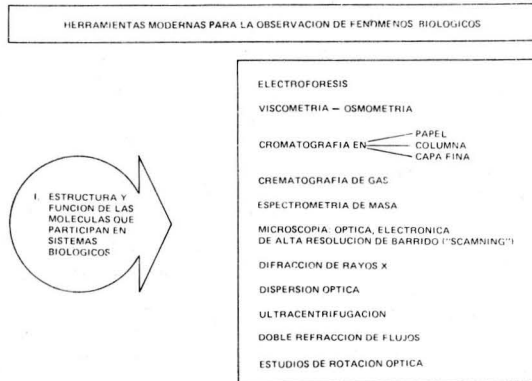


FIGURA 9
Biofísica Molecular. I. Estructura y Función de las Moléculas que participan en Sistemas Biológicos.

conduce a la coordinación de sistemas cada vez más complejos.

Si analizamos, en los cuadros de las figuras 9 a 12 lo que podríamos llamar herramientas modernas de observación de los fenómenos que se dan en la biofísica molecular asistimos al impresionante desarrollo tecnológico de la instrumentación, que, principalmente durante todo el Siglo XX pero sobre todo en las últimas décadas, ha permitido al investiga-

dor situarse prácticamente en el interior de los sistemas vivientes. Las tecnologías de observación directa han afinado y seguirán afinando su poder de resolución hasta el punto que hoy pueden ya visualizarse los complejos moleculares y hasta las mismas moléculas; si a ellos se añaden los métodos de análisis biofísico, tales como la resonancia paramagnética electrónica (ESP) o la resonancia magnética nuclear la capacidad de observación de la dinámica de los

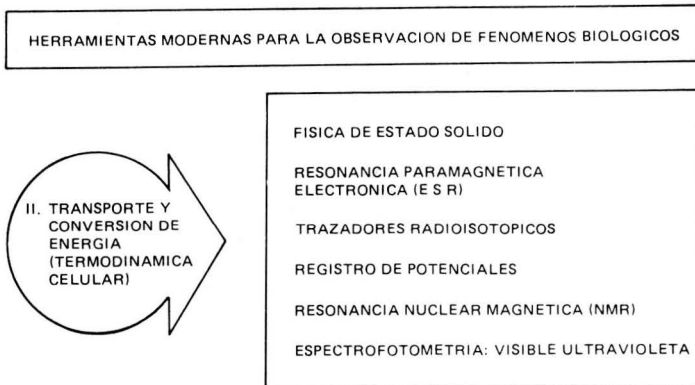


FIGURA 10
Biofísica Molecular. II. Transporte y Conversión de Energía (Termodinámica Celular).

fenómenos se amplía mucho más. Estos últimos estudios se complementan muy bien con los estudios bioquímicos propiamente dichos, asesorados frecuentemente con los métodos de trazadores radioisotópicos o de radioinmunoanálisis.

Puede decirse, pues, que estamos avanzando a pasos agigantados hacia una resolución intramolecular y muy posiblemente interatómica de los fenómenos, lo cual lejos de simplificar más bien complica el análisis de los mecanismos biológicos, añadiendo cada vez nuevos interrogantes al complicado problema de la causalidad de los mismos. Todo ello constituye precisamente el desafío de la moderna biología molecular.

Porque de todas maneras, como se señala en las Figs. 13 y 14 la

célula como unidad biológica típica es un prodigio de síntesis de información. Si miramos especialmente las células gonadales, espermatozoide y óvulo, o el huevo recién fecundado, resulta fascinante que en un espacio promedio de sólo 2.25 micras cúbicas, con un contenido acuoso de cerca del 70 por ciento, se realicen todos los flujos de materia, de energía y de información que hemos analizado anteriormente; que dentro de ese microcosmos, contenidos del orden de la billonésima de gramo de ácidos nucleicos (DNA y RNA) puedan almacenar la información genética suficiente para formar un completo organismo de 70 kg de peso. Y que todo ello se haga a través de la interacción de números relativamente pequeños de moléculas, que oscilan entre 21.000 y 45.000.000 según puede verse en la (Fig. 14).

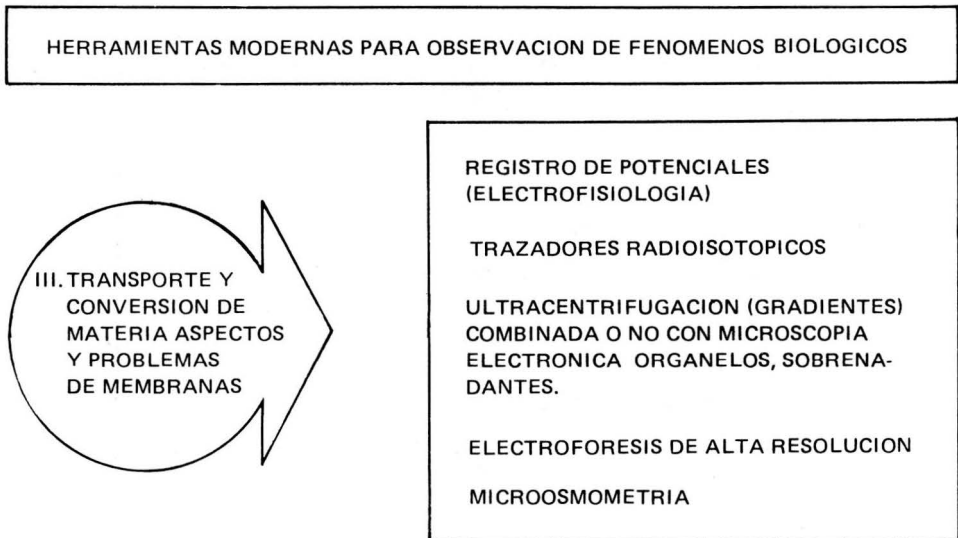


FIGURA 11

Biofísica Molecular. III. Transporte y Conversión de Materia (Aspectos y problemas de Membrana).

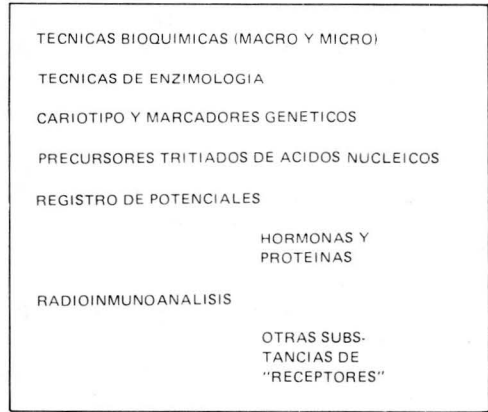


FIGURA 12

Biofísica Molecular. IV. Transferencia de Información

Por eso hemos querido concluir estas reflexiones sobre la moderna biología con algunos de los grandes interrogantes que se plantean desde ahora hacia el futuro

(Fig. 15). El primero de ellos lo resume magistralmente Francis Crick en su libro "De los hombres y de las moléculas": "¿De dónde arranca tanta complejidad?". Esta

LONGITUD: 3 MICRAS (3×10^{-6} m) DIAMETRO: 1 MICRA (1×10^{-6} m)
VOLUMEN: 2.25 MICRAS CUBICAS

AGUA	: ALREDEDOR DE 70 %
PESO SECO	: 6.7×10^{-12} GRAMOS
DNA	: 3.5×10^{-14} GRAMOS (5 % DEL PESO SECO)
RNA	: 7×10^{-14} GRAMOS (10 % DEL PESO SECO)
LIPIDOS	: 4.2×10^{-14} GRAMOS
FOSFOLIPIDOS	: 2.6×10^{-14} GRAMOS
FOSFOLIPIDOS	: VARIABLES SEGUN CELULAS, APROX. 5 % DEL PESO SECO
PROTEINAS	: 4.7×10^{-13} GRAMOS

FIGURA 13

Dimensiones y Contenido de una Célula Típica.

DNA	2.1×10^4
RNA	4.2×10^4
LIPIDOS	2.5×10^4
FOSFOLIPIDOS	1.6×10^4
POLISACARIDOS	1.0×10^4
PROTEINAS	4.7×10^4

FIGURA 14
Número de Moléculas en Células (Bacterias).

pregunta surgida nada menos que de uno de los descubridores de la estructura helicoidal del DNA resuena todavía cada vez más al adentrarnos en los laberintos biológicos. Probablemente a esa complejidad se deba el triunfo evolucionario de los sistemas más avanzados y particularmente del hombre, y sea justamente la respuesta adaptativa al arduo proceso de selección natural de las especies. Pero además del interrogante de la complejidad y de la causalidad de los fenómenos, surgen otros

que están ligados a la esencia misma de la investigación biológica moderna. Por ejemplo, ¿hasta qué punto le es permitido al hombre manipular con los recientes y sofisticados mecanismos de la ingeniería genética, que pueden producir cepas utilísimas de bacterias cuya síntesis proteica se haya orientado a la producción de sustancias de interés terapéutico o aún comercial? ¿Qué va a ocurrir si individuos o grupos de estos verdaderos "monstruos" genéticos se escapan de su cofina-

¿DE DONDE ARRANCA TANTA COMPLEJIDAD? (F. Crick: De los Hombres y de las Moléculas).
CUESTIONES ETICAS Y SOCIALES DE LA INGIENERIA GENETICA
ESENCIA DE LA ACTIVIDAD DE LA NEURONA (PROBLEMA MENTE - CUERPO)
DEPENDENCIA, AUTARQUIA Y ANARQUIA CELULARES (SERVOMEKANISMOS INDIVIDUALES Y DE CONJUNTOS).

FIGURA 15
Algunos Grandes Interrogantes de la Moderna Biología.

miento y van a parasitar al hombre y los vertebrados? No se estará jugando al tiempo con un arma de guerra biológica más mortífera que las mismas bombas de fisión-fusión? Por todo ello no dejamos de encontrar una siniestra semejanza entre el convenio de los físicos atómicos de 1939 de limitar o "clasificar" toda la información referente a la fisión nuclear y los recientes convenios de Asilomar y sucesores que limitan también las prácticas de la ingeniería genética (11).

Se enfrentará, además, la moderna biología con problemas puramente epistemológicos y casi metafísicos, como el surgido entre los neurofisiólogos que analizan la esencia de la actividad de la neurona y a quienes inmediatamente se plantea la relación entre moléculas y pensamiento, entre mente y cuerpo. Y finalmente, con otros surgidos de esa misma complejidad adaptativa de los organismos, como son los aspectos de dependencia, autarquía y anarquía celulares. Hasta ahora estamos rozando la superficie de ese gran interrogante que plantea la asociación de las células en tejidos y de éstos en órganos; de los mecanismos limitantes de forma y función en los mismos, que en un momento pueden actuar normalmente y contribuir al funcionamiento armónico de un organismo, pero que de pronto pueden alterarse, por causas hasta ahora desconocidas, y llevar a la autarquía y a la anarquía celulares, que abarcan toda la compleja gama de las neoplasias, desde las más benignas hasta las más malignas. Probablemente otro gran capítulo que ocupe a las ge-

neraciones venideras será el de elucidar esos servomecanismos individuales y de conjunto que puedan llevar a solucionar los tres grandes problemas que por milenios se han cernido sobre el hombre: el proceso de la edad o de envejecimiento, las enfermedades degenerativas y el cáncer.

Bibliografía

- (1) SETLOW, R. B. and Pollard, E. C.: *Molecular Biophysics*. Addison Wesley Publ. Reading, Mass. 1962.
- (2) E. Pluribus Unum. In: *Science and the Citizen*. Scientific American, 240: 67-70 (June), 1979.
- (3) COLEMAN, S.: The 1979, Nobel Prize in Physics. *Science*, 206: 1290 (Dec.) 1979.
- (4) SALAM, Abdus: Comunicación personal, 1980.
- (5) FRUTON, J. S.: The Emergence of Biochemistry, *Science*, 192: 327, 1976.
- (6) MCKUSICK, V. A.: *Human Genetics*. Prentice Hall, Inc. New Jersey, 1964.
- (7) WATSON, J. D.: *The Double Helix*. Weidenfeld and Nicholson, London, 1968.
- (8) RICH, A.: *Molecular Biology*. McGraw Hill Encycl. of Science and Technology, 8: 632-641, 1977.
- (9) TEMIN, H. M.: The DNA Provirus Hypothesis. *Science*, 192: 1075, 1976.
- (10) BALTIMORE, D.: Viruses, Polymerases and Cancer. *Science*, 192: 632, 1976.
- (11) WADE, N.: Recombinant DNA: NIH Sets Strict Rules to Launch New Technology. *Science*, 190: 1175, 1975.