

LA BIOLOGÍA MOLECULAR COMO MODELO DE CIENCIA INTERDISCIPLINAR. RELACIÓN ENTRE LA BIOLOGÍA MOLECULAR Y LA BIOLOGÍA TEÓRICA

Miguel Ángel Fuertes y José Manuel Pérez Martín

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-Universidad Autónoma Madrid

1. INTRODUCCIÓN.

En este artículo se exponen algunas ideas básicas que pueden servir de ayuda para establecer el papel que debe jugar la Biología Molecular en la construcción de las Teorías Biológicas. La Biología Molecular tuvo su origen en la Genética Molecular que es una disciplina científica en la que confluyen la Bioquímica y la Genética y cuyo objetivo es tratar de explicar los procesos hereditarios en términos físico-químicos. Actualmente, la Biología Molecular ha trascendido el ámbito de la Genética Bioquímica para ser la disciplina científica que tiene como finalidad investigar los procesos biológicos fundamentales mediante métodos físico-químicos y por consiguiente utilizando como herramientas de trabajo la física y la química.

2. DISCIPLINAS CIENTÍFICAS QUE FORMAN PARTE DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR.

El estudio mediante métodos físico-químicos de la materia viva y los procesos biológicos engloba una serie de disciplinas científicas que pueden considerarse dentro del concepto general de Biología Molecular.

2.1. Bioquímica Estructural.

Trata del conocimiento de la naturaleza química de los constituyentes celulares que en su mayor parte es idéntico al de la "química orgánica de los productos naturales". La química orgánica, equivalente en su actualidad a la de la química de los compuestos de carbono, fue en sus comienzos la química de las sustancias naturales porque el fin que perseguía era la obtención y la caracterización de las sustancias que se presentan en la naturaleza. En la época de Darwin los químicos ya se preguntaban si las células trabajaban de acuerdo a las mismas leyes químicas que los sistemas inertes. Algo más tarde, se descubrió que el carbono era un componente mayoritario de todo tipo de moléculas biológicas. La química orgánica sintética, que comenzó con la síntesis de la urea realizada por Wöhler, ha adquirido un desarrollo enorme, relegando a un segundo plano su interés por las sustancias naturales. Sin embargo, en las últimas décadas ha ido adquiriendo una importancia cada vez mayor el conocimiento de las sustancias naturales de alto peso molecular, siendo en la actualidad el objetivo principal de la "Bioquímica Estructural", el estudio de la constitución y estructura de las proteínas y de los ácidos nucleicos.

2.2. Bioquímica Inorgánica.

La tendencia inicial a distinguir entre compuestos de carbono, como aquellos que se encuentran en la materia viva, y todos los demás compuestos se refleja aún en la división de la química en orgánica e inorgánica. Ahora se sabe que esta distinción es artificial y no tiene base científica. Así, el tratamiento clásico de la Bioquímica Estructural como "química orgánica de productos naturales" ha quedado obsoleto ya que existe un grupo de veinticinco elementos químicos (sodio, potasio, magnesio, calcio, etc.) que, libres en forma de iones, o combinados en macrocomplejos, regulan espacial y

temporalmente muchas de las interacciones entre biomoléculas. De esta forma, está adquiriendo un papel cada vez más importante la disciplina científica denominada “Química Inorgánica Biológica” o “Bioquímica Inorgánica”.

2.3. Bioquímica Metabólica y Enzimología.

La mera descripción de las sustancias químicas que se encuentran en los seres vivos ofrece una imagen estática de la célula o del organismo, es decir, se puede considerar una “fotografía” de los mismos, y no justifica en modo alguno la finalidad de investigar los fenómenos vitales. La fascinante dinámica de la célula con sus continuas modificaciones constituye la verdadera característica de la vida, y la “Bioquímica Metabólica” tiene como objetivo el estudio de las reacciones químicas que suceden continuamente en los seres vivos. Estas reacciones químicas se efectúan gracias a la regulación catalítica de los enzimas, cuyo estudio, por este motivo, ocupa un amplio lugar dentro de la Bioquímica en la disciplina denominada “Enzimología”.

2.4. Fisiología Molecular.

El estudio de la regulación de los procesos químicos que tienen lugar en las estructuras de la célula y que constituyen la verdadera función de dichos elementos estructurales es el objetivo de la “Fisiología Molecular”. Teniendo en cuenta que las estructuras celulares son estructuras supramoleculares y que las transformaciones que sufren lo son a consecuencia de reacciones químicas; en muchos casos, el análisis molecular puede facilitar una mayor información de los procesos fisiológicos que la propia metodología fisiológica clásica.

2.5. Biología Molecular y Química Física.

Muchos de los procesos biológicos fundamentales, como es el caso de las características y modo de actuar de los factores hereditarios, han podido ser explicados gracias a la aplicación de técnicas de investigación físico-químicas dando lugar a la disciplina científica denominada Biología Molecular.

Aunque los procedimientos químicos han permitido adquirir unas ideas muy concretas sobre los fenómenos celulares, su campo de acción es limitado, ya que de la investigación con métodos puramente químicos sólo puede esperarse resultados que caigan dentro del campo de los conocimientos y experiencias de la química. Los fenómenos biológicos más complejos, como son, por ejemplo, el desarrollo de los organismos, el cáncer, la consciencia etc., no pueden estudiarse únicamente utilizando métodos químicos convencionales; para ello se precisan técnicas de investigación físico-químicas.

El campo a cubrir por la Química Física en la Biología Molecular es tan amplio y profundo que parecería tarea imposible si no fuera porque, dentro de su heterogeneidad y complejidad, la vida está basada en unos materiales y principios relativamente simples (teoría cuántica, atómica y celular, catálisis, regulación, evolución y herencia).

Puesto que la Química Física describe la naturaleza en términos de átomos, moléculas y energía, el carácter interdisciplinario de la Biología Molecular se hace aún más patente teniendo en cuenta que su ciencia madre, la Química Física, utiliza como herramienta fundamental de trabajo las matemáticas. Hay tres razones, por las que las matemáticas constituyen el lenguaje de la Química Física y de las Ciencias Físicas en general. En primer lugar, por su definición precisa; cuando una cantidad es definida por una ecuación, uno puede debatir sobre el ámbito de la definición, pero raramente lo hará sobre su significado. En segundo lugar, las matemáticas ofrecen la posibilidad de deducir predicciones que pueden ser sometidas a evaluación. La tercera razón es más sutil, y vital en ciencia, a partir de una expresión matemática, los científicos pueden estimar el error probable de la

cantidad que están calculando. Esta estimación puede ser crucial, porque pocos experimentos científicos conducen a un “sí” o a un “no” claro, la mayoría de las veces las respuestas toman la forma de quizá sí o quizá no.

3. BIOLOGÍA TEÓRICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.

En vista de los recientes y espectaculares avances de la Biología Molecular en la comprensión de algunos fenómenos biológicos básicos, podríamos preguntarnos si realmente, ¿existe una “Biología Teórica” como Ciencia Biológica fundamental a semejanza de la “Física Teórica” o si podemos esperar que sea incorporada en un futuro no muy lejano al creciente cuerpo de conocimientos de la “Biología Molecular”.

En otras palabras, se trata de responder a la siguiente pregunta: ¿es suficiente explicar los procesos biológicos elementales en términos físico-químicos para permitirnos comprender toda la escala de los fenómenos biológicos?. El argumento podría ser apoyado con una referencia a la Historia de la Física. Parece que la Física Teórica sólo concierne a aquello que es más fundamental o elemental en un periodo científico particular, el átomo de Bóhr-Rutherford en un tiempo, la física cuántica y las partículas subatómicas un poco más tarde, y la teoría de cuerdas en el presente.

El empeño principal parece ser siempre ahondar en la comprensión de los últimos elementos, dejando la relación entre estos elementos y los sistemas físicos complejos tales como los que constituyen la física del estado sólido, la química supramolecular, etc. para especialistas que casi podrían ser denominados “meros ingenieros”. ¿Podrá la Biología Teórica, de una manera similar, centrar su atención sobre los procesos físico-químicos elementales de la vida estudiados por la Biología Molecular, y dejar todo el resto para la “categoría menor” de los ecólogos, fisiólogos, bioquímicos metabólicos, especialistas de la Historia Natural y semejantes?.

Hay ciertos biólogos moleculares que parecen inclinados a contestar afirmativamente a esta pregunta. Sin embargo, la analogía entre Biología Teórica y Física Teórica implica una comparación entre dos teorías que se encuentran en etapas muy diferentes de su desarrollo histórico. Así, la teoría del mundo físico dispone ya de cálculos muy bien efectuados entre sistemas físicos altamente complejos y sus unidades elementales; ya se trate de ingenios artificiales, tales como los ordenadores y los autómatas; de la elasticidad térmica; de las reacciones de radicales químicos, etc. Por el contrario, las teorías generales que relacionan los fenómenos biológicos más complejos con las unidades elementales no son, en la actualidad, satisfactorias. De entre estas teorías, las más importantes son las que se refieren al origen de la vida, la evolución, el desarrollo de los organismos y el funcionamiento del cerebro, incluyendo la consciencia de los animales superiores.

Durante la primera mitad de este siglo, cuando las unidades más elementales conocidas por los biólogos eran los genes, estas teorías no llegaban a estar tan sólidamente establecidas como, por ejemplo, las teorías de la química durante el periodo en el que sus unidades fundamentales eran los átomos con sus valencias. Así, cuando el átomo de los químicos se transformó en una función de onda cuantizada, los físicos teóricos pudieron estar seguros de que los químicos tenían una teoría sólida a la que incorporar nuevas ideas. Pero, cuando el “anticuado gen” Mendeliano se transformó en una secuencia duplicable de bases nitrogenadas en el ADN que dirige el proceso: ADN→ARN→Proteína (“dogma central” de la Biología Molecular), los biólogos teóricos dudaron de que dispusieran de unas teorías bien establecidas de la evolución y del desarrollo en espera de ser enriquecidas, más bien que de ser empujadas al caos, por las nuevas concepciones.

La Biología está todavía en el proceso de creación de sus teorías “desde las unidades elementales hacia lo complejo” aunque, al mismo tiempo, está logrando avances rápidos en el análisis

de sus unidades. Pero, por sí mismo, el análisis de los elementos esenciales no es suficiente hasta que el aparato intelectual para construir hacia lo complejo esté más desarrollado.

4. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MULTIDISCIPLINA EN LA INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA MOLECULAR. EL CASO DE LA LÓGICA DEDUCTIVA.

A lo largo de este artículo se ha indicado reiteradamente que la herramienta fundamental de trabajo de la Química-Física como disciplina troncal de la Biología Molecular es la matemática. Sin embargo es conveniente no olvidar que la matemática también tiene sus dificultades cuando se aplica a otras disciplinas de forma indiscriminada. En este apartado vamos a centrarnos en los problemas que el uso de la de esta disciplina pudiera acarrear en la interpretación de los datos experimentales.

Al igual que la propia, toda disciplina esta en un continuo proceso de renovación y actualización por lo que es fundamental cuando se hace uso de la misma conocer hasta que límites podemos llegar cuando hacemos uso de ella como herramienta de modelado. Como ejemplo de lo que decimos nos centraremos en un aspecto importante que la lógica deductiva deja sin solución en Biología Molecular. Nos estamos refiriendo al problema del plegamiento de las proteínas.

Es evidente que la multidisciplina en la investigación científica ayuda a comprender los problemas con más facilidad ya que estos pueden verse desde otros puntos de vista distintos a los de la propia disciplina y que además nos proporcionan información complementaria para la resolución de los mismos. No debe caerse en prejuicios a la hora de analizar los datos obtenidos experimentalmente, la naturaleza es como es y no como los modelos de cualquier índole nos dicen que es. Es bien conocido que el empeño del investigador al concebir el ente cuántico como si fuera un ente clásico es el que da origen a las “paradojas” de la mecánica cuántica.

El científico actual, en general, suele estar convencido de que la naturaleza es consistente y completa al mismo tiempo; consistente en el sentido de que los fenómenos naturales están bien definidos en cada instante y completa en tanto en cuanto se cree imposible que surja un estado físico sin razón alguna. Es decir, que existe una causa para cada efecto. Sin embargo, la dependencia de la ciencia respecto a la matemática deductiva, creemos constituye un obstáculo para nuestra capacidad de respuesta a algunas cuestiones relacionadas con el mundo natural.

Un ejemplo de ello lo constituye el problema del plegamiento de las proteínas. Las proteínas están formadas por secuencias lineales de aminoácidos. Cuando tales secuencias se hayan dispuestas en la sucesión correcta la proteína se pliega rápidamente adoptando una estructura tridimensional específica en grado sumo y característica de su función en el organismo. Hace unos años se demostró que la formulación matemática del problema del plegado de las proteínas era de difícil cómputo.

Un potente ordenador tardaría en dar la solución correcta para el plegado correcto de una proteína pequeña de unos 100 aminoácidos en torno a los 10^{127} años. Pero entonces ¿cómo resuelve la naturaleza este problema?. Un detenido examen del procedimiento seguido para tratar de dar solución al problema del plegado de la proteína muestra que en realidad la solución se obtiene de una representación matemática del problema y no del problema mismo. Así la conclusión de que el plegamiento de una proteína es un problema difícil de computar no entra en la cuestión de cómo se las arreglan las proteínas para llevar a cabo su repliegue en segundos y no en miles de millones de años.

El ejemplo muestra claramente que si queremos buscar en el mundo real cuestiones imposibles de responder de una manera científica hemos de establecer una clara distinción entre el mundo de los fenómenos naturales y el de los modelos matemáticos de tales mundos.

Hay que tener presente que los entes del mundo natural son magnitudes directamente observables (tiempo, posición,...) o deducibles de éstas (momento, energía,...) mientras que los entes del modelado matemático no son mas que representaciones simbólicas de estas magnitudes observables del mundo natural. El mundo de la computación ocupa sin embargo una curiosa posición ya que tiene un pie apoyado en el mundo natural y el otro en el mundo de los objetos matemáticos abstractos. Ahora bien, si concebimos la computación como un conjunto de reglas que hay que cumplir, un algoritmo, entonces el proceso de computo solo será de naturaleza matemática y pertenecerá al mundo de los objetos simbólicos. Pero hay mas, la matemática, como sistema de inferencia deductiva, no permite dar respuesta a todas las preguntas concernientes a los números naturales como establece el teorema de incompletitud de Gödel.

Por otra parte, se ha observado que existen proposiciones aritméticas cuya veracidad nunca puede quedar establecida por medio de un sistema de reglas deductivas como puso de manifiesto G. J. Chaitin de IBM. A la misma conclusión llegó A. M. Turing para un algoritmo cualquiera de ordenador. Es necesario subrayar que todas estas restricciones se ponen de manifiesto para sistemas numéricos con infinitos elementos. Sin embargo, en muchos de los problemas que plantea la naturaleza de los calificados como de difícil cómputo intervienen en realidad un número finito de variables cada una de las cuales adquiere un número finito de valores. Por lo tanto parece cierto que hay argumentos matemáticos sometidos a restricciones como las indicadas por Gödel, Chaitin y Turing lo que ignoramos es si la naturaleza sufre constricciones similares.

¿Significa esto que la matemática es una disciplina inútil para el estudio de los fenómenos naturales?. En absoluto. En el razonamiento no deductivo, como ocurre con la inducción, se salta a una conclusión general partiendo de un número finito de observaciones concretas. Este tipo de razonamiento puede llevarnos mas allá del dominio de indecibilidad lógica que hemos estado considerando. Por lo tanto, el que se hayan mencionado las dificultades que entraña el uso de la deducción en la resolución de cierto tipo de problemas no significa que no podamos restringir nuestros formalismos matemáticos bien a sistemas que utilicen conjuntos finitos de números, bien a la lógica no deductiva o a ambas cosas a la vez. En este caso, toda cuestión matemática debería admitir una respuesta por lo que podríamos esperar obtener también una respuesta para su homóloga en el mundo natural.

Por último, es posible que los estudios sobre la mente nos enseñen como evitar los límites impuestos por la lógica. Hay gente que piensa que el cerebro humano actúa como un ordenador muy perfeccionado mientras que hay otra gente que sostiene que la actividad cognitiva humana no se basa en reglas de deducción conocidas y que no esta sujeta a las limitaciones expuestas anteriormente. De hecho, nosotros creemos que la capacidad de la ciencia para desvelar los secretos de la naturaleza esta limitada por una multitud de consideraciones practicas pero también creemos que ninguna guarda relación con la existencia de barreras lógicas que impidan dar una respuesta a un problema real.

La investigación multidisciplinar debería funcionar de la misma forma en que la mente aborda los problemas concretos, para cuya solución, recoge información que considera importante de muchos ámbitos distintos aparentemente desconectados para dar una respuesta adecuada y rápida que suele ser correcta la mayor parte de las veces.

5. CONCLUSIONES.

Algunos biólogos moleculares, tienden a reaccionar a las críticas de los biólogos teóricos y filósofos de la ciencia diciendo: “Sabemos, por supuesto, que la teoría biológica general es aún pobre; tendrá que esperar hasta que podamos suministrarle las respuestas correctas, que serán respuestas moleculares. ¿De que otra cosa, sino de moléculas, se dispone para construir los sistemas biológicos?”.

Aunque esta afirmación no puede considerarse, en principio, incorrecta, el punto importante acerca de las respuestas no es si han de venir o no en términos moleculares; lo importante es si constituyen respuestas válidas a las cuestiones biológicas fundamentales. Es sólo en relación con la Biología Teórica donde un biólogo molecular puede esperar hacer conjeturas acerca de cuáles de los numerosos problemas que puede considerar serán probablemente de importancia fundamental y no de una importancia meramente táctica. Es decir, ¿cuál es la importancia, para la biología teórica que las unidades básicas del material genético (que pudiesen ser aplicables a otros planetas con vida) sean los nucleótidos en lugar de los aminoácidos, como de hecho fue la primera suposición de la mayor parte de los biólogos moleculares?.

La teoría biológica general sugiere que cualquier sistema genético (genotipo) que pueda evolucionar por selección natural requiere un almacenamiento de memoria bastante estable, y en consecuencia será poco reactivo, aunque el fenotipo del organismo esté más dispuesto a reaccionar con el medio ambiente. ¿Es un mero acontecer táctico el que la vida sobre la tierra haya elegido el ADN para el primer papel y a las proteínas para el segundo, con eslabones intermedios de ARN entre ambos?.

Este es el tipo de preguntas que constituyen el gran reto de la Biología Molecular en relación a su contribución a la Biología Teórica. Así, debe de ser un motivo de reflexión profundo el hecho de que, en la actualidad, la gran mayoría de los trabajos científicos publicados en revistas de Biología Molecular son meras descripciones fenomenológicas de procesos moleculares y, en general, carecen de la capacidad de generar modelos físico-químicos con carácter predictivo.

Quizá este enfoque fenomenológico de la Biología Molecular actual se deba a que muchos de los investigadores que trabajan en este campo poseen un buen nivel técnico-experimental en su disciplina pero carecen de una formación físico-química adecuada. Merece la pena citar lo que escribió Severo Ochoa en su autobiografía: “Creo que si hubiera de empezar de nuevo mi vida, volvería con la Química más bien que con la Medicina. Siempre me he sentido obstaculizado por la falta de una formación sólida en Química”. Por su parte, su discípulo Kōrnberg escribió también en su biografía: “Durante los seis meses que intenté aprender Enzimología con Ochoa me di cuenta de mi gran falta de conocimientos en Química Orgánica y Química-Física, por lo que decidí matricularme en los cursos de verano que ofrecía la Universidad de Columbia”.

El pensamiento de Ochoa y su discípulo Kōrnberg podría resumirse en la célebre frase de Claudio Galeno (129-200 D.C.) en la que reflexionaba sobre las bases teóricas de la terapéutica farmacológica: “Los empíricos dicen que todo se encuentra a través de la experiencia. Sin embargo, nosotros opinamos que es mitad experiencia y mitad teoría lo que posibilita un descubrimiento. Ni la experiencia sola ni la teoría sola son suficientes para descubrir todo”.

Para finalizar, esperamos que este artículo sirva como punto de encuentro para la reflexión entre matemáticos, informáticos, físicos, químicos, biólogos, médicos, farmacéuticos, y todos aquellos profesionales de la investigación que centran su actividad en el estudio de aspectos teóricos o moleculares de la Biología.

BIBLIOGRAFÍA.

- Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K. y Watson, J.D. (1989): *Molecular Biology of the Cell* (Second Edition). Garland Publishing, New York, London.
- Dawson, J.W. (1997): *Logical Dilemmas: The Life and Work of Kurt Gödel*. Jr. A. K. Peters Ltd., Wellesley, Mass.
- Eisenberg, D. y Crothers, D. (1979): *Physical Chemistry with Applications to the Life Sciences*. Benjamin/Cummings Publishing Co. Menlo Park, California.

- Gödel, K. (1980, 1990, 1995): *Collected Works*. Vol 1-3. Edición de Solomon Feferman et al. Oxford University Press.
- Losada, M.; Vargas, M.A.; de la Rosa, M.A. y Florencio, F.J. (1998): *Los Elementos y Moléculas de la Vida*. Editorial Rueda, Madrid.
- Lüllmann, H.; Mohr, K. y Ziegler, A. (1995): *Atlas de Farmacología* (1ª Edición). Salvat.
- Stryer, L. (1995): "Bioquímica" (4ª Edición). Editorial Reverté, Barcelona.
- Turing, A. (1992): *Intelligent Machinery. En: Collected Works of A. M. Turing: Mechanical Intelligence*. Recopilación de D.D. Ince. Elsevier Science Publishers.
- Watson, J.D.; Hopkins, N.H.; Roberts, J.W.; Steiz, J.A. y Weiner, A.M. (1988): *Molecular Biology of the Gene* (Fourth Edition). Benjamin/Cummings Publishing Co. Menlo Park, California.