

EL INICIO DE LA BIOQUÍMICA

Miguel A. González
Seminario de Física y Química
IB Guía de Isora

Un químico orgánico muy distinguido, fallecido hace ya tiempo, me dijo a finales de los ochenta: «¿La química de la vida? Esa es la química del protoplasma; esa es la superquímica, mi joven amigo, busque otras ambiciones».

(Hopkins, 1933)

INTRODUCCIÓN:

A mediados del S. XIX tienen lugar sustanciales transformaciones en el campo de la biología. Reducida hasta entonces a la observación, la biología se convierte en una ciencia experimental. Es en esta época cuando quedan definidos los conceptos, métodos y objetos de la biología moderna; dichos planteamientos variarán ya poco en el transcurso del siglo siguiente.

Cada época se caracteriza por el campo de lo posible que definen no sólo las teorías o creencias vigentes, sino también la naturaleza misma de los objetos accesibles al análisis, los medios para estudiarlos, la manera de observarlos o de hablar de ellos. La lógica sólo puede actuar dentro de esta zona. Las ideas se mueven en los límites así establecidos, es ahí donde se contrastan y se oponen. El caso de Mendel es un buen ejemplo de la imposibilidad de establecer una historia lineal de las ideas, y de encontrar una sucesión de etapas que hubie-



ra seguido deliberadamente la lógica, por el contrario su obra no tuvo ninguna influencia sobre sus contemporáneos biólogos. Ante este panorama el margen de maniobra que le queda al individuo es, a veces, muy limitado. Por lo tanto, si queremos acercarnos a la revolución sufrida por la biología en la segunda mitad del siglo XIX y primeros cincuenta años del siglo XX, más que relatar las ideas y los hechos que se fueron sucediendo en estricto orden cronológico; debemos de determinar las etapas del saber, de precisar sus transformaciones, de descubrir las condiciones que permiten a los objetos entrar en el terreno de lo posible.

A finales del siglo XIX y principios del siglo XX se individualizan toda una serie de nuevos objetos que se prestan al estudio. Alrededor de cada uno de ellos se organiza un campo particular de la biología, que de este modo se subdivide progresivamente. El término "biología" llega a abarcar un amplio abanico de disciplinas distintas que se distinguen no sólo por sus fines y sus técnicas, sino por el material y el lenguaje que utilizan. Dos de ellas, que surgen a principios de este siglo, remodelan totalmente la idea que se tiene de los organismos, de su funcionamiento y de su evolución: son la bioquímica y la genética.

Para constituirse en ciencia la biología tuvo que separarse, radicalmente, de la física y de la química. Veremos a continuación cómo para llevar a cabo el análisis de la estructura de los seres vivos y de su funcionamiento, para penetrar en el enigma de la vida, no va a tener más remedio que asociarse íntimamente con ellas. De esa unión nacerá una nueva ciencia, que será punto de encuentro no sólo de la bioquímica y la genética sino de otras ramas de la física y la química, y que se convertirá en el máximo exponente de la biología moderna, la biología molecular.

EL LUGAR DE LA MATERIA VIVA ANTES DEL S. XIX

Se suele afirmar que en el estudio de lo vivo existen una serie de niveles encajados unos dentro de otros. Más allá de cada estructura asequible al análisis, surge siempre otra de orden superior que engloba la primera y le confiere sus propiedades. Desde el siglo XVI vemos aparecer distintos niveles de organización en el estudio de la materia animada.

El nivel de orden uno se puede asignar a la combinación de las estructuras visibles, desarrollada desde comienzos del S. XVII y que abarca todo el S. XVIII. Esa preocupación por lo visible hará que se desarrolle progresivamente la historia natural. Es la época del sistemático Linneo (1707-1788), que contribuyó a la idea de una ciencia preocupada por describir los caracteres externos en herbarios y colecciones. En Alemania e Inglaterra tuvieron una gran influencia sus ideas,



sin embargo en Francia la obra linneana no alcanzó tan alta reputación. Otros autores como Buffon (1707-1788) crearon obras tan influyentes como su Historia natural, una descripción de la naturaleza que fue punto de partida del periodo clásico de la biología francesa y que alcanzó su culmen a finales del S.XVIII para perder relevancia después de la propagación de las ideas de Darwin.

George Cuvier (1769-1832), naturalista preocupado sobre todo por la zoología fue el fundador de la paleontología. Es famoso por haber ideado una teoría especial de la historia de los organismos, en la que habla de distintas épocas separadas unas de otras por enormes revoluciones de la corteza terrestre, que él denominó "cataclismos". Sus tesis encontraron numerosos partidarios en todos los países, hasta tal punto, que incluso alcanzaron un gran esplendor durante los primeros veinte años del S. XIX.

A lo largo del S. XVIII los organismos son considerados combinaciones de estructuras visibles. No existe una frontera bien definida entre los seres y las cosas. Existen ciertas clasificaciones que permiten ir bajando gradualmente desde la criatura más perfecta hasta la materia más informe, pero no existen separaciones netas entre unos miembros y otros de la escala y por supuesto, tampoco entre lo vivo y lo inerte. Según Charles Bonnet:

"La organización aparente de las piedras laminadas o divididas en capas, tal como las pizarras, los talcos etc. La de piedras fibrosas o compuestas de filamentos, tales como los amiantos, parecen constituir formas de transición de los seres sólidos brutos a los sólidos organizados"

El criterio para ascender en la escala es la complejidad de la estructura visible, pero todavía no hay un lugar reservado para esa cualidad particular de organización que el S. XIX llamará vida. Por lo tanto los seres vivos no se pueden sustraer a la gran mecánica newtoniana que hace girar el universo, es decir, se trata de explicar todas sus propiedades en base a las fuerzas que actúan, por ejemplo, sobre cuerdas, poleas, palancas, o ganchos.

Pero también existen en esta época ciertas ideas que parecen desmarcarse del mecanicismo imperante. Se considera que lo viviente está un tanto empapado de magia, la materia tiene ahí propiedades casi milagrosas. En el animismo que sustenta ese sentimiento se divisa claramente una reacción contra el mecanicismo cartesiano y contra los abusos del mismo. Según Hartsoeker:

"Es absurdo abordar el estudio de los seres vivos con la opinión de que casi todo se hace con las solas leyes de la mecánica, sin la ayuda de un alma y de una inteligencia".



Es evidente que ante este panorama la necesidad de una ciencia de lo vivo no existe. No hay razón para estudiar los seres y las cosas por separado. Esta visión mecanicista del universo manifestará progresivamente durante la primera mitad del S. XIX su falta de recursos para explicar el funcionamiento de los seres vivos.

La historia natural del S. XVIII tropezaba también con dificultades. Para ser naturalista era necesario primero, ser capaz de observar, renunciar a las imágenes a priori y ver lo que interesa y nada más. Esta labor se llevaba con mayor facilidad en las plantas, pues son más sencillas de detallar que los animales, en aquellas todo queda expuesto a la mirada, toda su funcionalidad se hace patente. El naturalista encontraba impedimentos para llevar a cabo su labor. Por un lado estaba la enorme diversidad del mundo viviente, que el desarrollo del microscopio había ensanchado casi indefinidamente. Además había que considerar la continuidad de lo vivo, en la que se podían establecer uniones o puentes entre unos grupos y otros. Al no existir separaciones netas entre lo animado y lo inerte, en lo vivo se forma también una trama ininterrumpida, en la que todo es progresivo y gradual. Una tercera dificultad radicaba en que en la naturaleza no existen más que individuos y si queremos seguirla fielmente tendríamos que llevar a cabo una clasificación de los seres que se prolongaría hasta el infinito.

En cuanto al problema de la generación, sólo cabía encuadrarlo en el mismo plano que los otros fenómenos de la naturaleza. Los seres, como las cosas, según Leibniz, "sólo pueden comenzar por creación y acabar por aniquilación".

La preformación resuelve el problema al considerar que el líquido seminal contiene ya el germen del pequeño ser que debe venir, y que lo que sucede durante la fecundación es la activación del germen que le permitirá desarrollarse hasta el individuo adulto. La preformación y la preexistencia representan en esta época los únicos medios de asegurar la permanencia de las estructuras visibles por filiación.

Habrá que esperar al comienzo del S. XIX para que el organismo vivo adquiriera una nueva dimensión. A la idea del estudio y la clasificación en base a la estructura visible, le sucede una preocupación progresiva por la organización de la materia viva.

LOS COMIENZOS DEL S. XIX

Por un lado, los éxitos de la taxonomía han establecido un orden en el caos de las formas visibles, pero ahora se trata de profundizar en el orden "oculto" de los seres vivos. Vamos a descender a un nuevo nivel de conocimiento, donde iremos más allá de la superficialidad de las estructuras visibles para sumergir-



nos en las funciones invisibles que desempeñan las partes externas de los organismos, bajamos de esta manera a lo que podríamos denominar nivel de orden dos.

La idea de la organización de los seres vivos es utilizada en el siglo XVIII sólo para representar un grado particularmente elevado de complejidad en las estructuras visibles. A principios del siglo XIX la organización adquiere un papel distinto, proporciona un fundamento oculto a los datos inmediatos de la descripción de la totalidad del ser y de su funcionamiento.

La preocupación por encontrar una composición elemental de los seres vivos se remonta a mediados del siglo XVIII. Cuando Maupertuis y Buffon intentan introducir una discontinuidad en la sustancia de los seres vivos, no hacen otra cosa que comportarse como buenos discípulos de Newton. La idea de reducir la composición de los organismos a un conjunto de unidades elementales, es una especie de complemento de la teoría corpuscular de la materia. Esas partículas fundamentales de la vida, no pretenden más que adaptar la interpretación del mundo vivo a la interpretación mecanicista del universo. Este interés por la unidad elemental contribuirá a realzar el interés por estudiar la "arquitectura oculta" de los seres vivos.

Por otro lado, aparecen también en esta época nuevas exigencias de la fisiología, inspiradas en parte por los trabajos de Lavoisier, que apuntan a la existencia de grandes funciones que satisfacen las necesidades de los organismos y que requieren de una cierta coordinación.

También se produce a comienzos del S. XIX un cambio progresivo en la actitud de los naturalistas, en el sentido de que el análisis de los seres vivos deja de ser tan individual, para introducir en su estudio factores de interrelación entre los mismos. Se utilizan métodos de anatomía comparada e incluso se llega a relacionar el órgano con la función. Se llega al convencimiento de que detrás de las formas visibles se oculta un organigrama secreto. Para Lamarck (1744-1829):

"La organización es la más esencial de todas las consideraciones para servir de guía en la distribución metódica y natural de los animales".

La aparición de este segundo nivel de complejidad en el estudio de los seres vivos, trajo consigo algunas consecuencias tales como:

- a) El organismo aparece a partir de este momento como un conjunto integrado de funciones.
- b) Se llega a la conclusión de que los organismos vivos no son estructuras aisladas en el vacío.



c) Con autores como Pallas, Lamarck, Vicq d' Azyr, de Jussie o Goethe, los campos de la naturaleza se redistribuyen. No son ya tres los grupos, animal, vegetal y mineral; sino dos, cuya única diferencia es el criterio de organización. Así Lamarck nos dice:

"Observemos primero un gran número de cuerpos compuestos de una materia bruta, muerta y que aumenta por la yuxtaposición de las sustancias que concurren en su formación y no por el efecto de ningún principio interno de desarrollo. Estos seres se suelen llamar seres inorgánicos o minerales... Otros seres están provistos de órganos propios para diferentes funciones y disponen de un principio vital muy marcado y de la facultad de reproducir su semejante. Se les ha agrupado bajo la denominación de seres orgánicos".

A partir de ahora no existe más que lo orgánico, lo que respira, se nutre y se reproduce, es decir lo que vive y por otro lado lo inorgánico, lo no viviente, lo inerte. Los seres vivos se separan definitivamente de las cosas.

Es el momento, entonces, de instaurar una ciencia de lo vivo, puesto que ahora sí existe un lugar reservado para ello. A principios del siglo XIX aparece una disciplina que el propio Lamarck, Treviranus y Oken coinciden en denominar biología, que se va a ocupar del estudio de la vida y que progresivamente irá delimitando su espacio, sus métodos, su lenguaje y sus técnicas. En palabras de Lamarck:

"Todo lo que generalmente es común a los vegetales y a los animales, así como todas las facultades que son propias a cada uno de esos seres sin excepción, debe constituir el único y vasto objeto de la biología".

El estudio de los seres vivos no puede ser tratado como una prolongación de la ciencia de las cosas. En el estudio de lo orgánico empiezan a no encajar las ideas de la física. Resulta impropio describir el funcionamiento de los seres organizados en términos de gravedad, afinidad y de movimiento. A la vida se le dota de un principio interior de acción, de una fuerza misteriosa que impregna todo lo animado, una especie de respuesta a las diversas influencias que proceden tanto de las cosas como de los seres y tienden a destruirla.

Bichat define la vida como "el conjunto de funciones que se oponen a la muerte". para Cuvier "es la fuerza que resiste a las leyes que gobiernan a los seres brutos". En Goethe "es la fuerza productora contra la acción de los elementos exteriores".



La ruptura de la biología con la física y la química se va haciendo cada vez más profunda, Liebig, célebre vitalista, señala que la vida "es la fuerza motriz que neutraliza las fuerzas químicas, la cohesión y la afinidad que actúa entre las moléculas".

El ser vivo es el escenario donde tiene lugar la batalla de las fuerzas del orden, de la unificación y de la vida contra las fuerzas del desorden, de la destrucción y de la muerte. De esta manera el inicio de la biología necesita de un factor de abstracción para referirse a esa parte desconocida por la que el organismo es diferente a la materia inerte y la biología es diferente de la física.

El vitalismo juega un papel fundamental en el nacimiento de la ciencia de lo vivo, su influencia colocará a la biología en un marco concreto en cuanto a su relación con las otras ciencias. La vitalidad no se puede atribuir a ningún órgano en concreto, a ningún tejido, ni a ninguna molécula. Es una propiedad del ser en su conjunto, una característica del todo, que "resulta –dice Liebig– de la reunión de ciertas moléculas bajo ciertas formas". Depende de la organización misma de los seres vivos.

ANTECEDENTES DE LA BIOQUÍMICA: LA QUÍMICA DE LO VIVIENTE

La biología trata de encontrar la unidad del mundo viviente. Aparece una preocupación creciente por estudiar la naturaleza de los compuestos de la materia viva, que deben poseer propiedades distintas que las de los cuerpos inertes. Alrededor de esa inquietud se va delimitando un terreno que hunde sus raíces en la química orgánica, pero que concierne a la biología, es la semilla de lo que más tarde se convertirá en bioquímica, la química de lo vivo.

La química orgánica había hecho sustanciales progresos, se estudiaron y analizaron multitud de ácidos orgánicos, se aisló el "principio dulce de los aceites", lo que más tarde sería la glicerina y a principios del siglo XIX tuvo lugar un perfeccionamiento general de la metodología. Pero la química orgánica es incapaz de describir y descifrar las transformaciones de los compuestos en los organismos. Dichos procesos parecen desafiar las leyes tradicionales de la química, los compuestos de los seres vivos, aún aceptando que están constituidos de la misma materia prima que los de los cuerpos inanimados, poseen propiedades totalmente distintas. Están gobernados por esa fuerza vital que, según Liebig:

"es capaz de provocar la descomposición de las sustancias alimenticias, alterar las atracciones que sus partículas solicitan sin cesar; desviar de su trayectoria a las fuerzas químicas para agrupar a su alre-



dedor los elementos de las sustancias alimenticias y producir nuevos compuestos... de destruir la cohesión de las sustancias alimenticias y obligar a los nuevos productos a unirse bajo nuevas formas, distintas a las que adoptan cuando la fuerza de cohesión opera libremente".

Las fuerzas químicas actúan como oposición a la fuerza vital, la separación de la química de lo orgánico de la química de lo inerte está tan establecida, que el propio Wholer cuando sintetiza en su laboratorio la urea, a partir de cianato de amonio, se niega a creer que haya fabricado un compuesto orgánico a partir de material inorgánico, así señala en una comunicación a Berzelius lo siguiente:

"un filósofo de la naturaleza diría que no ha desaparecido el carácter orgánico del carbono animal ni de esas combinaciones ciánicas, y que esa es la razón por la que se puede obtener con esas sustancias otros compuestos orgánicos".

La química de la vida resulta inaccesible mediante los métodos de la "química de laboratorio". Ese enfrentamiento se hace patente en la siguiente cita de Crowther:

"(Walther Morley) Fletcher sentía cierta inclinación hacia la química heredada de su padre. Preguntó a Michael Foster si pensaba que podía tener futuro la aplicación de la química a la fisiología. Ante esta pregunta, Foster enrolló su poblada barba sobre su boca con ambas manos par disimular su hilaridad".

Liebig no puede ser más explícito cuando señala:

"Se puede considerar que las reacciones de los cuerpos simples y de las combinaciones minerales preparadas en nuestros laboratorios no pueden encontrar ningún tipo de aplicación en el estudio del organismo vivo".

Durante la primera mitad del siglo XIX se llevaron a cabo significativos avances en el estudio descriptivo de la química de lo vivo. Así por ejemplo, los azúcares y las grasas fueron clasificados como compuestos de función predominantemente respiratoria, dada su capacidad para oxidarse. Las sustancias que contienen nitrógeno poseen más bien una función estructural. Se llega a la conclusión de que los tejidos vivos están formados por un mismo constituyente de base, Mulder le asigna el nombre de proteína, capaz de fijar otros elementos en cantidades variables. En palabras de Liebig:



"hay que admitir como ley demostrada por la experiencia que las plantas elaboran combinaciones proteicas que la fuerza vital modela, bajo la influencia del oxígeno atmosférico y de los principios del agua, con la finalidad de crear los innumerables tejidos, los órganos de la economía animal".

Cuando Berzelius introduce el concepto de isomería para referirse a estructuras distintas con la misma composición química, no hace otra cosa que dirigir la atención a la importancia que juega la posición de los elementos en el organigrama de los compuestos orgánicos. Una vez más, es la fuerza vital la encargada de colocar a cada átomo en el lugar que le corresponde.

Por otro lado, se hace hincapié en las diferencias que existen entre los mecanismos de reacción para lo orgánico y lo inerte. Desde Lavoisier es aceptado que la respiración es una combustión, pero no una combustión cualquiera, sino una muy especial. En los organismos, los alimentos se consumen lentamente, a una temperatura poco elevada, y no brutalmente a una alta temperatura, como ocurre en un horno. En el laboratorio, se puede carbonizar azúcar, pero no transformarlo en alcohol y gas carbónico tal como hace la levadura de cerveza, o en ácido butírico como puede suceder en algunos trozos de queso.

Se admite que existen en los seres vivos unos principios o sustancias que dirigen las reacciones químicas, son los llamados fermentos. Al mismo tiempo, Berzelius, propone el término catálisis para procesos en los que interviene una supuesta fuerza química nueva que se manifiesta en la transformación de ciertos compuestos, tanto minerales como orgánicos, ante ciertas sustancias. Así, señala:

"la fuerza catalítica consiste en que ciertos cuerpos pueden con su sola presencia... despertar unas afinidades químicas que de otro modo quedarían inactivas a la temperatura considerada..."

Pronto se establece una relación entre las reacciones orgánicas y las catalíticas.

"Es probable—señala Berzelius— que en la planta o el animal vivo tengan lugar miles de procesos catalíticos distintos, gracias a los cuales los materiales brutos uniformes del jugo vegetal o de la sangre dan lugar a una gran cantidad de combinaciones químicas distintas".

Se afirma que la variedad de las moléculas y de sus propiedades nace del movimiento de ciertos átomos que pueden desplazarse sin que el conjunto de la arquitectura se modifique.



Detrás de la variedad de las formas vivas, de los órganos y de las sustancias, se perfila el juego de las reacciones químicas que atacan los alimentos y los modifican para construir las especies moleculares necesarias para la vida de los seres y eliminar sus desechos.

LA REVOLUCIÓN DE LA BIOLOGÍA

A mitad del siglo XIX la biología sufre una serie de transformaciones que la van a convertir en una ciencia experimental. Van a ser dos los factores que principalmente influyen en el nacimiento de una nueva ciencia de lo vivo. Por un lado el establecimiento hacia 1840 de la primera teoría celular y por otro, la decisiva influencia de la física, a través del desarrollo de la termodinámica, en la metodología y en los conceptos de la biología. A partir de este momento el lenguaje y el proceder de las ciencias experimentales impregnará la naturaleza viviente. Las nuevas ideas irán restando protagonismo al otrora triunfante vitalismo y poco a poco se restablecen los lazos entre la física, la química y la biología, rotos a raíz del establecimiento de esta última como ciencia, a principios de siglo.

El enfoque materialista tendió a suplantar el punto de vista idealista y el método experimental se fue imponiendo a los procedimientos descriptivos y especulativos. De ello se derivó el progresivo abandono de la vieja tradición morfológica.

LA TEORÍA CELULAR

Con el desarrollo de la teoría celular, la biología se ve inmersa en el tránsito a un nuevo nivel de conocimiento: la estructura microscópica de los seres vivos.

Si tomamos como punto de partida, una vez más, el siglo XIX, hay que señalar que las dos cuestiones que preocupan fundamentalmente a los morfólogos a principios de dicha centuria son: de una parte la estructura del nuevo elemento denominado célula y por otra el lugar o papel de dicho elemento en la jerarquía orgánica.

A principios de siglo son fundamentalmente los botánicos los que más contribuyen al estudio de la estructura fina del organismo, así Treviranus, señala en 1805:

"lo que primero comienza en toda organización del ser viviente es un agregado de pequeñas vesículas, sin conexión entre sí. De él surgen todos los seres vivos".



Los zoólogos, por su parte, tienen más problemas a la hora de realizar preparaciones histológicas adecuadas, debido fundamentalmente, a la propia estructura de la célula animal, que no resulta tan "clara" como la vegetal, sin duda debido a la ausencia de la pared celular en aquella. Bichat convierte al tejido en elemento último de la composición orgánica viva y al mismo tiempo expone su desconfianza en la utilización del microscopio ("produce imágenes deformadas de la realidad") como medio de investigación. Desprecio que recogen otros autores como De Blainville o el propio Cuvier. Todo ello hará que la exploración de la estructura animal apenas avance en las tres primeras décadas del siglo pasado.

Algunos morfólogos ya habían puesto serias objeciones a principios de siglo a la teoría de la fibra, que Glisson había señalado como portadora de la vida y genuino elemento, no sólo formal, sino también funcional del cuerpo vivo. Comienza entonces un devenir de distintas concepciones para esa unidad estructural y funcional de lo vivo. La teoría globular o la teoría de la hilera de perlas de Home, Prevost y otros son algunos ejemplos de esas alternativas que se fueron sucediendo en el tiempo hasta desembocar en 1940 en el establecimiento de la primera teoría celular propiamente dicha. Fibrillaristas, globulistas e incluso celularistas de los tres primeros decenios del siglo XIX siguen apoyándose en los conceptos vitalistas. Casi todos los naturalistas confiesan el vitalismo entre 1800 y 1850. Más esa doctrina comienza a decaer a partir de 1840. Las obras de Schleiden y de Schwann fueron determinantes en ese proceso. Hacia 1835 todos los biólogos conocen la existencia de las células e incluso saben de la presencia del núcleo en las células vegetales y de organismos inferiores. Se conocía la existencia de la membrana y pared de las células y a partir de Dutrochet y Dujardin se incrementa el interés por la materia circundada por la membrana celular.

"Todo ser vivo está formado por unidades estructurales y funcionales yuxtapuestas". Schleiden generaliza esta afirmación para los vegetales y Schwann para los animales bajo la forma de la teoría celular. La cual pone freno, por primera vez, al vitalismo que había presidido la fundación de la biología. A partir de este momento las propiedades del ser vivo no pueden ser atribuidas al todo, sino a cada parte, a cada célula, que posee en cierto modo una vida independiente.

Tanto Schleiden como Schwann son antivitalistas consumados, el primero llega a calificar la fuerza vital "principio de razón perezosa", para señalar que la investigación de la vida precisa, también, de la observación y del experimento. Señala que en la célula tienen lugar procesos químicos que dan lugar, por ejemplo, a la membrana celular. En toda la obra de Schleiden existe una



búsqueda de la explicación mecánica de la naturaleza debida a la acción de las fuerzas fundamentales que originan las formas. Así como el cristalógrafo intenta explicar la estructura inorgánica por la atracción y repulsión de las moléculas, así también el morfológico debe explicar a través de las mismas fuerzas las formas orgánicas. En la misma línea Schwann se propone someter las propiedades fisiológicas de un órgano a mensuración física, y así se consagra a cuantificar la contracción muscular en diversas situaciones experimentales y a comparar la intensidad de tal contracción con la del estímulo que la provoca. Lleva a cabo trabajos sobre la pepsina, la fermentación alcohólica y el ciclo vital de la levadura. La mente racionalista de Schwann intenta demostrar la falta de rigor de la creencia en la fuerza vital y se esfuerza por encontrar *racionalmente* la esencia de esta unidad de desarrollo en todos los sistemas vivos. La defensa de estas tesis le hace enfrentarse con su maestro Johannes Müller, que defiende posturas vitalistas y al mismo tiempo acepta la teoría celular, una contradicción, según Schwann, que en una comunicación a Du Buis-Reymond en 1858 señala:

“Cuando más tarde llevé a cabo mis investigaciones sobre células, Johannes Müller estaba al principio muy lejos de admitir mis ideas. Los vasos parecían ser para él lo esencial para el crecimiento de los tejidos animales. Cuando luego demostré en tejidos animales singulares la preexistencia del núcleo celular y la formación de células en torno a ellos, y también ya antes de la investigación especial llegué a la conclusión de que la formación celular podía ofrecer el principio de desarrollo general, Müller no estuvo de acuerdo en modo alguno con ello... No me acuerdo si expuse alguna vez mi teoría a Müller... En el volumen aparecido inmediatamente después de su Physiologie reconocía la vida autónoma de las células, pero se mantenía, sin embargo, en su idea de la fuerza vital, lo que en mi opinión suponía una contradicción”.

De este modo la biología vuelve a encontrarse con el problema que Maupertuis y Buffon ya habían sugerido: Una organización construida por un conjunto de unidades elementales exige para su reproducción la transición de una *memoria* de generación en generación. Durante la primera mitad del siglo pasado, sólo existe el movimiento vital para desempeñar ese papel. Pero cualesquiera que sean el nombre y la naturaleza de las fuerzas encargadas de transmitir la organización de los padres a hijos, está claro que deberá situarse, a partir de ahora en la célula y más concretamente en una parte de ella, en el núcleo.



LA TERMODINÁMICA.

En 1854 William Thomson, más tarde Lord Kelvin(1824-1907), llamó *termo-dinámica*, teoría de la acción mecánica del calor, a la disciplina de la física que iba a recuperar los lazos con la biología. Podemos encontrar dos puntos centrales en la termodinámica, en primer lugar el concepto de equivalencia calor/trabajo, que dará origen más adelante al conocido primer principio o de la conservación de la energía. Y por otro lado el llamado principio de Carnot que se convertirá con posterioridad en el segundo principio de la termodinámica. Con el principio de equivalencia y el concepto de energía desaparece definitivamente una de las singularidades del mundo viviente, que reforzaba el papel del vitalismo a principios del siglo XIX. Hoy día los seres vivos se presentan como sistemas donde tiene lugar un flujo de materia, energía e información. En sus inicios, la biología reconoce el trasiego de materia, pero en lugar de los otros dos, recurre a la acción de la fuerza vital, necesaria para que el organismo realice su tarea de síntesis y morfogénesis. A finales del siglo pasado, los seres vivos no gastan fuerza vital, consumen energía.

Al unir las diferentes formas de trabajo entre sí, el concepto de energía y el de equivalencia hacen derivar todas las actividades del organismo de su metabolismo. En definitiva, lo que hace el ser vivo concerniente al movimiento, la electricidad, la luz o el ruido, se lo debe a la energía química liberada por la combustión de los alimentos que ingiere y que es capaz de transformar. Existen dos generalizaciones que reconcilian la biología con la física y la química:

- a) los seres vivos y la materia inerte están constituidos por los mismos elementos.
- b) la conservación de la energía se aplica tanto a los acontecimientos del mundo viviente como a los fenómenos de la materia inanimada.

La adecuación de los principios de la termodinámica a los sistemas biológicos no fue tan cómoda como un relato superficial como este pudiera inducir a pensar. Una de las mayores dificultades, por ejemplo, surgió de la generalización del segundo principio a los seres vivos. Es bien sabido, que el aumento de la entropía impone una dirección a las transformaciones del mundo físico. El primer principio, señala que en un sistema cerrado, la cantidad de energía del sistema permanece constante. Sin embargo, esta medida no basta para caracterizar al sistema. Es preciso admitir que la energía posee cierta "calidad", tanto más elevada cuanto más utilizable sea esa energía, es decir cuanto mejor se convierta en trabajo. Pues bien, la "calidad" de la energía tiende naturalmente a degradarse, no a mejorar. Así, por ejemplo, cuando el calor fluye desde lo caliente a lo frío, sin modificar



su cantidad, la energía pierde "calidad". De este hecho da cuenta el segundo principio de la termodinámica, que ha creado una magnitud que cuantifica esa calidad de la energía, la entropía. Por tanto, dicho principio se podría exponer señalando que la entropía (desorden molecular) de los sistemas tiende a un valor máximo.

Los organismos vivos parecen desafiar este segundo principio, generan orden y aparentemente vulneran la dirección natural de los procesos. El físico escocés James Maxwell (1831-1879), imaginó qué tendría que suceder para que un sistema inanimado llevara a cabo un proceso en sentido inverso al previsto por el segundo principio, es decir emulara al sistema biológico. Sus conclusiones apuntan a la existencia de lo que Thomson denominó "demonio de Maxwell", un agente que introduce información en el sistema y que de esta manera puede lograr que ciertos elementos puedan nadar contracorriente a expensas de sus vecinos. Lo que se degrada es el conjunto del sistema y no cada una de sus partes por separado. Sin embargo, como señalaron Szilard y Brillouin la información "se paga". El demonio adquiere la que necesita acerca de las moléculas, y al seleccionarlas disminuye la entropía general del sistema, pero al incorporar dicha información no escapa a la omnipotencia del segundo principio. En un sistema dado la entropía mide el grado de desorden y al mismo tiempo el grado de nuestra ignorancia sobre la estructura interna. La información nos da la medida del orden y de nuestro conocimiento. Las dos se valoran del mismo modo, una es el negativo de la otra. Pero en la materia inerte no existen "demonios de Maxwell". Sin embargo las enzimas presentes en los seres vivos son buenas aproximaciones de tales agentes. No existen contradicciones pues, entre el funcionamiento de los sistemas biológicos y los principios de la termodinámica.

Existe otro aspecto de la ciencia de la energía que transforma totalmente la manera de considerar la naturaleza, al asociar dos conceptos hasta entonces extraños el uno al otro, cuando no opuestos, el azar y el orden. Se trata de la mecánica estadística. Con la obra de Maxwell, Gibbs o Boltzmann, entre otros, las llamadas leyes de la naturaleza pasaron a ser leyes estadísticas. Este hecho contribuyó también a derribar los restos de misterio que sobrevivían todavía en los procesos de degradación de la energía y que apuntaban a la existencia de algún tipo de factor oculto. Si el calor fluye siempre de lo caliente a lo frío, no se debe a ninguna ley secreta que le impida hacer lo contrario, sino simplemente a que el segundo camino, al ser unos millares de millones de veces menos probable que el primero, no se encuentra nunca realizado en la práctica, sin quedar excluido teóricamente. En el estudio de poblaciones, sobre todo cuando son poco numerosas pueden surgir lo que Boltzmann denominó «fluctuaciones estadísticas» o desviaciones del comportamiento generalizado. Cuando existe un mecanismo particular que las favorece, como sucede con la selección natural en la evolución, las excepciones acaban siendo el caso más relevante.



Gracias a la termodinámica estadística la experimentación pudo extenderse a todos los campos de la biología. En primer lugar porque las reacciones químicas que se desarrollan en los seres vivos quedan sometidas a las leyes que gobiernan la materia inerte. En segundo lugar porque gracias a los métodos del análisis estadístico la biología se cuantifica, que es tanto como decir que se convierte realmente en ciencia.

LOS COMIENZOS DE LA GENÉTICA

A finales del siglo XIX, la genética y la bioquímica surgen como máximo exponente de la nueva biología. Aunque la obra de Mendel pasa desapercibida ante los biólogos de su época, a pesar de ser acorde con la física de su tiempo, el redescubrimiento de su obra bien entrado el siglo XX, hará de él el creador de la genética y convertirá su primer informe en la partida de nacimiento de esta ciencia; con Mendel los fenómenos de la biología adquieren un rigor matemático. La metodología, el tratamiento estadístico y la representación simbólica imponen a la herencia toda una lógica interna. Pero la genética y la bioquímica difieren en sus objetivos. La ciencia de la herencia tiene por objeto el estudio del organismo entero o poblaciones de organismos. No busca, como hace la bioquímica, disociar el ser vivo para reconocer sus constituyentes y estudiar su funcionamiento. El método de análisis utilizado es el de "la caja negra". El organismo se considera como una caja cerrada que contiene muchos engranajes muy complicados, donde tienen lugar cadenas de reacciones en todas las direcciones, que se entrecruzan y superponen. Cada una de estas cadenas asoma a la superficie de la caja por el carácter, el fenotipo, es éste el que interesa a la genética, a través de él quiere localizar la parte invisible que está dentro de la "caja negra", el gen. El camino que va desde el gen al carácter, desde el genotipo al fenotipo, la genética lo obvia, no es el momento aún de descifrarlo.

La bioquímica no opera con "cajas negras", vemos en cuanto difieren, en sus comienzos, estas disciplinas. Sin embargo, a mediados del siglo XX la genética y la bioquímica se encontrarán de nuevo. La biología molecular hará posible el nacimiento de una genética, que ahora sí, está en condiciones de descifrar ese tortuoso itinerario que va del gen al carácter.

LA QUÍMICA BIOLÓGICA A PRINCIPIOS DEL SIGLO XX

A finales del siglo XIX la química orgánica aportaba gran cantidad de datos acerca de la naturaleza de los compuestos biológicos, pero no era capaz de descifrar las transformaciones que éstos sufrían en el interior de los organismos.



La química biológica continuaba desafiando las leyes tradicionales de la química, lo cual seguía manteniendo las barreras entre la bioquímica y la "química de laboratorio". Pero esos obstáculos van a ir desapareciendo. Pronto se encuentra en las enzimas muchas respuestas. Son estos catalizadores biológicos los responsables de un gran número de particularidades de la química biológica. Los seres vivos ya no representan sólo un flujo de materia y energía, sino que ahora también se incorpora la información. La enzima es capaz de discernir entre una multitud de sustancias la única que encaja en la reacción que va a catalizar, lo cual produce compuestos con una limpieza y elegancia que la convierten rápidamente en herramientas muy codiciadas para la investigación. Los biocatalizadores son capaces de distinguir entre isómeros y como dice Pasteur:

"Todos los productos artificiales de laboratorio tienen imágenes que se pueden superponer. Por el contrario, la mayoría de los productos orgánicos naturales..., los que juegan un papel esencial en los fenómenos de la vida vegetal y animal, son disimétricos."

Con Pasteur se introduce la experimentación en el mundo de la microbiología, se estudian a fondo procesos como las fermentaciones y se aviva la polémica en cuanto a si las enzimas o fermentos son o no seres organizados. Existían, principalmente, tres posturas para describir y explicar el proceso de fermentación. La teoría química, la teoría vitalista y la teoría química modificada. Gracias a la noción de enzima se pudo admitir esta última, defendida por M. Berthelot, como la más completa para explicar el proceso. La metodología ha avanzado lo suficiente como para poder aplastar células, hacer de ellas extractos y buscar los fermentos que contienen. Büchner constató que el *jugo de levadura* extraído de cualquier célula viviente por filtración, puede todavía provocar la fermentación de la glucosa en etanol.

"Esto demuestra –dice Büchner– que los procesos de fermentación no exigen el complicado equipamiento que supone la célula de levadura. Es verosímil que el agente del jugo activo en la fermentación sea una sustancia soluble, sustancia ciertamente albuminosa".

Todos los biocatalizadores son sustancias y no seres vivos. A partir de este momento se descubren enzimas específicos para cada sustancia, para las grasas, para otros azúcares etc. Pronto la fisicoquímica desvela todo el "misterio" de la catálisis, se miden las velocidades de reacción, su equilibrio, su reversibilidad etc. El efecto de la acción de la enzima era aumentar la velocidad de reacción



disminuyendo la energía de activación del proceso y no es un fenómeno exclusivo de los seres vivos, existen transformaciones catalíticas en la química de las sustancias inertes.

Con la experiencia de Büchner la bioquímica encuentra un sistema de ensayo, un método de trabajo. Con él se abre el camino a un medio de análisis. Con tejidos o células enteras resulta muy difícil, a veces imposible, estudiar las transformaciones, hacer penetrar compuestos a través de la membrana de la célula para intervenir en el curso de las reacciones. Con los extractos es mucho más sencillo, no hay células, no hay membranas, se pueden añadir compuestos susceptibles de ejercer una influencia, eliminar otros y buscar inhibidores. A partir de entonces la bioquímica trabajará con extractos.

En los inicios de la química biológica se pueden distinguir dos corrientes. La primera trata de estudiar el contenido del protoplasma celular en términos fisicoquímicos. En este sentido se hace corresponder la existencia de vida con la presencia del coloide, una especie de emulsión, una suspensión de gránulos en un líquido. Loeb señala:

"La vida está ligada a la persistencia de ciertas soluciones coloidales. Los agentes que hacen pasar todos los coloides al estado gelatinoso acaban también con la vida".

Será preciso esperar a que mejoren los métodos de estudio y que la física suministre aparatos como la ultracentrífuga, para que el contenido de la célula pueda ser interpretado no en términos de coloides sino de moléculas.

La otra corriente de la bioquímica a principios de siglo, se ocupa de desenmarañar todo ese entramado de reacciones que se superponen y entrecruzan en los organismos vivos. Pronto se asigna el nombre de metabolismo intermediario y la bioquímica se esfuerza por, una vez identificado un fenómeno, precisar las reacciones, aislar los constituyentes en juego, purificarlos para analizar su naturaleza y funcionamiento. Para llevar a cabo esta labor, la bioquímica aprovecha el descubrimiento de los radioisótopos estudiados por los físicos. Un elemento radiactivo emite radiaciones que se pueden descubrir en cualquier lugar del organismo. El bioquímico puede sintetizar un producto y colocar un átomo radiactivo en un determinado lugar de la molécula. Cuando el compuesto entra en el organismo se le puede seguir la pista. Así, se observan las transformaciones sucesivas, se siguen, paso a paso, las etapas que presiden la elaboración de las moléculas y se localizan, con ayuda de los estudios citológicos, los lugares de la célula donde tiene lugar las transformaciones. Cabe destacar también el destacado papel que tuvieron en tales tareas dos nuevas técnicas puestas al servicio de la bioquímica, el uso del microscopio electrónico y la utilización de la cromatografía. La química fisiológica anterior a 1950 dedicó buena parte de sus



esfuerzos a edificar una química sintética y reductora que reflejara los acontecimientos del interior de la célula.

Las otras disciplinas biológicas reprochan a la bioquímica su excesivo espíritu reduccionista, que para llevar a cabo su estudio tenga que destruir la célula, trabajar con extractos, lo cual puede crear alteraciones artificiales, que pueden dar lugar a conclusiones falsas de sus análisis. La química biológica se defiende señalando que la disociación del organismo interrumpe ciertos fenómenos como la reproducción o el crecimiento; sin embargo deja que otros prosigan. El papel de la bioquímica consiste según Loeb en:

"Distinguir las funciones que dependen de la constitución química y aquellas que suponen además una estructura física particular de sustancia viviente".

Además en cada etapa de su análisis la bioquímica compara los fenómenos estudiados en el tubo de ensayo o en el organismo.

Se avanza mucho en el estudio de las enzimas, así por ejemplo la respiración se transforma en un conjunto de reacciones REDOX, catalizadas, cada una de ellas, por una enzima. Pronto se asigna una enzima a cada reacción. Al manejar los biocatalizadores, la bioquímica incorpora un arma muy valiosa tanto para el análisis como para la síntesis, al aprovechar sobre todo su especificidad. El químico biológico maneja a su antojo las moléculas pequeñas de la célula, pero aparecen de nuevo las dificultades, casi siempre asociadas al carácter macromolecular de las sustancias biológicas.

LA MACROMOLÉCULA.

"Una de las razones que ha conducido al químico orgánico a apartar su mente de los problemas de la bioquímica es la obsesión de que los acontecimientos realmente importantes en el organismo animal tengan mucho que ver con sustancias de peso molecular tan elevado, con la consiguiente vaguedad estructural, lo que imposibilita el estudio de las reacciones mediante los métodos precisos de que dispone la química"

(Hopkins, 1913)

La existencia de sustancias de gran tamaño que liberaban por hidrólisis compuestos simples en los seres vivos, no es del siglo XX, data de principios del XIX. Así, se conocía que la celulosa se hidrolizaba en unidades de glucosa y que el caucho lo hacía en moléculas de isopreno. Berzelius asignó el nombre de polí-



mero a la macroestructura y el de monómero a la unidad de base. Los trabajos de Kekulé(1829-1896), señalando la cuadrivalencia del carbono y la posibilidad de formar largas cadenas por unión de un átomo con uno o varios átomos vecinos, hicieron que el concepto de polímero se emplease para producir los elementos de la forma de los organismos vivos. En la misma dirección se encaminaron los trabajos del fisiólogo alemán Eduard Pflüger (1829-1910), que opinaba que:

"La energía expelida durante la respiración era liberada por la descomposición de las peculiares, altamente inestables y poliméricas moléculas proteínicas vivas del protoplasma".

Sin embargo, a principios de este siglo el concepto de polímero es desplazado por la teoría de agregados coloidales. A partir de ese momento las otrora moléculas poliméricas pasaron a ser consideradas agregados de moléculas mucho más pequeñas.

Esta interpretación de la naturaleza de las biomoléculas retrasó el desarrollo de la biología molecular. Alrededor del año 1900 se pensaba que las disoluciones de tales compuestos no eran disoluciones verdaderas, debido a que presentaban características anormales, como la inexistencia de un descenso crioscópico apreciable, la falta de capacidad de los solutos para cristalizar con relativa facilidad, los valores excesivamente altos para la viscosidad, o las presiones osmóticas excepcionalmente bajas. Esto llevó a considerar que las propiedades fisicoquímicas de las disoluciones comunes no valían para explicar el comportamiento de las soluciones coloidales, y que la aplicación de la termodinámica de las disoluciones convencionales a estos coloides era de dudosa validez.

Se pueden señalar tres factores que determinaron la aparición de la teoría de agregados coloidales, y su triunfo frente a la idea de polímeros. En primer lugar la aparición del concepto de valencia secundaria, introducido por Alfred Werner en 1902, que señalaba que los átomos, cuando se unían entre sí, conservaban distintos grados de "afinidad residual" en los lugares donde otras moléculas se unían para formar moléculas agregadas.

En segundo lugar los datos de los radiocristalógrafos apoyaban la idea de moléculas de bajo peso molecular.

Y la tercera razón hay que buscarla en el gran auge que cobró la llamada ciencia coloidal. El estudio de un estado de la materia, el coloide, al que no se pueden aplicar las leyes ordinarias de la química, al ser las partículas, grandes agregados de moléculas, muchas de ellas no son accesibles a los demás reactivos. Pronto, la biocoloidología se convierte en un factor de abstracción para superar muchas interrogantes que se cernían sobre el estudio de la química de las moléculas. El protoplasma era un sistema coloidal, y todo lo que la química



orgánica no podía explicar de la conducta de las proteínas de la sustancia viva, la ciencia coloidal lo aclararía.

Se puede afirmar que este clima en torno a la estructura de las moléculas perduró durante las tres primeras décadas del siglo, aunque es bien cierto que a partir de 1920, aproximadamente, el conflicto entre la teoría de agregados y la de polímeros de Kekulé subió de tono. Hermann Staudinger (1881-1965), estaba convencido de que el concepto de polímero era correcto y que la teoría de agregados un error. Incluso señala en 1924;

"Sugerimos el término Makromoleküle para aquellas partículas coloidales en las que la molécula es idéntica a la partícula primaria, donde los átomos individuales de la molécula coloidal están enlazados por actividad de valencia normal".

Las ideas de Staudinger fueron mal acogidas por químicos orgánicos, coloidales, mineralogistas, físicos o radiocristalógrafos. Su intervención en la Sociedad Química de Zurich en 1925 suscitó comentarios tan contundentes como el del radiocristalógrafo Niggli: "¡No existe semejante cosa!"

En la misma línea Wieland, químico alemán autor de una teoría sobre la oxidación biológica en 1912, en una comunicación personal a finales de los años veinte le escribe:

"Estimado colega: deja en paz el concepto de moléculas grandes; no existen moléculas orgánicas con pesos moleculares superiores a 5000. Purifica tus productos, como el caucho, después cristalizarán y resultarán ser sustancias moleculares más reducidas".

El propio Staudinger señalaba la posición de la comunidad científica ante su química macromolecular:

"Mis colegas se mostraban muy escépticos ante este cambio[de los compuestos moleculares pequeños a los grandes], y los que conocían mis publicaciones en el campo de la química de los compuestos moleculares pequeños me preguntaban por qué dejaba a un lado este interesante campo para trabajar con compuestos tan desagradables y escasamente definidos como el caucho y los polímeros sintéticos".

Sin embargo la idea de la macromolécula fue bien recibida por algunos biólogos, por ejemplo, Frey-Wysling incorporó de buen grado las moléculas de cadena larga al estudio de la ultraestructura celular. En 1927, Koltzoff analizó las consecuencias genéticas de la química macromolecular.



El debate tomó otro rumbo cuando Svedberg en 1924 usó por primera vez la ultracentrífuga y se pudieron disponer nuevos datos acerca de los pesos moleculares de ciertas sustancias. Gracias a la combinación de esta técnica con otras como la sedimentación equilibrada, o la viscosimetría se pudo avanzar en el estudio de la naturaleza química de sustancias tales como proteínas o ácidos nucleicos. La ultracentrifugación y la viscosimetría necesitaban conocer la proporción longitud/anchura de las moléculas. Por ello se pusieron a punto nuevas metodologías encaminadas a esclarecer la estructura de las moléculas. Un colega de Staudinger, Rudolf Signer pone a punto una técnica basada en la birrefringencia del flujo que fue aplicada para estimar la estructura intramolecular del DNA por Wilkins o para arrojar la primera evidencia de que no todas las partículas víricas eran esféricas.

La dificultad de las técnicas incorporadas al estudio de la química de las moléculas hizo que muchos físicos se acercaran a la biología, pues eran ellos los que dominaban dicha metodología. Esa migración se vio reforzada por el desencanto de algunos, tras la guerra, debido al uso militar de la energía atómica y el nuevo rumbo que había tomada la física nuclear. Si además consideramos que autoridades tales como Niels Bohr o Erwin Schrödinger habían dirigido su atención hacía los problemas de la biología, podremos entender por qué muchos de sus colegas les siguieron.

Sólo tras el desarrollo de los métodos experimentales procedentes de la física para determinar el peso molecular, la longitud de la cadena y la proporción longitud/anchura, se reconoció el carácter macromolecular de las biomoléculas. Esto contribuyó a derribar una nueva barrera en el camino de la reducción de los fenómenos fisiológicos a química, la que supuso la teoría de agregados. Staudinger era consciente de las consecuencias biológicas de su planteamiento, en 1926, señala:

"Hasta ahora el químico orgánico ha trabajado sobre todo con sustancias estables a temperaturas relativamente elevadas (100-200°C). Esto guarda relación con los procedimientos empleados hasta el momento para aislar e identificar. Las estructuras orgánicas que sólo pueden existir a temperaturas inferiores son bastante más numerosas y complejas. Su creciente sensibilidad dificulta su estudio. A pesar del gran número de sustancias orgánicas que conocemos ya en la actualidad, nos encontramos tan sólo en el umbral de la química de los verdaderos compuestos orgánicos y todavía no nos hemos acercado a ninguna conclusión".

Y añadía, "A mí me parece probable que los procesos vitales estén ligados a dichas moléculas. Estas estructuras son destruidas incluso por pequeños



aumentos de temperatura, y con ellos se pierde la posibilidad de vida –que de por sí depende de las permutaciones de estructuras muy lábiles”.

La química macromolecular recibió un impulso muy vigoroso del esfuerzo por fomentar la investigación científica aplicada. Se estableció una estrecha cooperación entre el laboratorio y la industria, lo que hizo que fuera apareciendo toda una tecnología que influyó progresivamente en la actitud de la biología ante las macromoléculas de los seres vivos. Aproximadamente hasta 1930 el centro de actividad lo constituyó Alemania. En el año 1912, en Munich, Friedrich y Knipping afirmaron que los cristales podían actuar como entramados tridimensionales que descomponen los rayos X. Más tarde, Debye y Scherrer descubrieron el diagrama de polvo en 1915 y el propio Scherrer, Herzog y Jancke siguieron con el diagrama de fibra en 1920. Todo ello contribuyó a dejar claro que polvos, fibras y líquidos podían ser lo suficientemente cristalinos como para servir de redes de difracción para los rayos X. A partir de entonces fue posible obtener evidencia convincente de cristalinidad en sustancias que se consideraban amorfas. Cabe destacar en Alemania la aportación realizada por el Kaiser Wilhem-Institut für Faserstoffchemie, donde se descubrieron los diagramas de fibra de la seda y el algodón, estableciéndose la base del análisis de fibras por difracción de rayos X, propiciando la importante concepción de las moléculas de cadena larga compuesta por residuos repetidos con cierta regularidad. La escasez de información de los diagramas de fibra se compensaba con otros medios como la construcción de modelos que se adaptaran a las observaciones. De esta forma, se establecieron representaciones para la celulosa y el caucho (Meyer y Mark, 1928 y 1934), que fueron utilizadas para intentar esclarecer la estructura de las proteínas, en general, apelando al esquema unificado de la naturaleza. Después de la subida de Hitler al poder en 1933, la actividad científica alemana descendió. La sociedad Kaiser Wilhelm fue acusada de "asociación de judíos izquierdistas" y el brillante equipo de científicos que la formaban fue obligado a abandonar. A partir de entonces, el núcleo de la química estructural se trasladó a Inglaterra, concretamente a la ciudad de Leeds, donde la industria textil demandaba y financiaba la investigación en centros como el Yorkshire College. Un investigador de dicho centro, Astbury, completó la base molecular de la elasticidad de la lana, al proponer un modelo para la queratina, que luego fue aplicado a otras estructuras como la miosina y el fibrinógeno. También explicó el proceso de desnaturalización de las proteínas, al señalar que,

"cada una de estas moléculas (las de las proteínas globulares cristalinas) deben constituirse a partir de cierta configuración muy específica de cadenas que se rompen en cuanto dejan de cumplirse unas condi-



ciones bastante rigurosas de estabilidad. Al calentar estas cadenas simplemente se coagulan, formando paquetes paralelos de estructura análoga a los de las fibras naturales estables..."

Astbury no dejó a un lado el estudio de la molécula que en la década de los 50 empezaría a convertirse en el núcleo central de la biología molecular, el DNA. Consideraba a los ácidos nucleicos plantillas para la duplicación y organización de las proteínas, junto a su colaboradora, Florence Bell, señala en 1938,

"Sabiendo lo que sabemos ahora gracias a los rayos X y a otros estudios de las proteínas fibrosas..., sabiendo con qué facilidad pueden combinarse con moléculas de ácido nucleico y seguir manteniendo la configuración fibrosa, no puede ser más natural suponer, al menos como primera hipótesis de trabajo, que constituyen ese largo pergamino sobre el que está escrito el patrón de la vida".

VERSIÓN PROTEICA DEL DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR.

Durante la primera mitad del siglo XX, si hay algo que tuvieran claro los bioquímicos, genéticos, biofísicos, fisiólogos y cualquier científico dedicado al estudio de los fenómenos vitales, era que la especificidad biológica fluía de las proteínas, y que la diversidad de las formas vivas obedecía a las múltiples combinaciones secuenciales de los aminoácidos. Los ácidos nucleicos no parecían lo suficientemente variados como para explicar la individualidad bioquímica. Esta versión proteica de lo que se denominó dogma central de la biología molecular estaba tan arraigada que algunos autores, como Caspersson, aún teniendo constancia de la síntesis de DNA cuando parecía que los cromosomas se duplicaban, seguían afirmando que los genes eran proteínas y que los ácidos nucleicos; cuya diversidad estructural estaba seriamente limitada, jugaban un papel supervisor e inespecífico en la duplicación del material hereditario.

Después de los trabajos de Feulgen y Caspersson se apuntó que la síntesis de DNA iba asociada a la división celular y a la duplicación cromosómica. Los datos asignaban al ácido nucleico un papel cada vez más importante en la replicación del gen. Pero lejos de sustituir a las proteínas como portadores de la información hereditaria, el DNA pasó a jugar un papel secundario en la reproducción de las moléculas de la herencia. Así se sugería que el ácido nucleico actuaba a modo de bastidor sobre el que la cadena polipeptídica existente se apoyaba en su



forma extendida, y en cuya posición podía servir de plantilla para restituir sobre ella otra cadena idéntica. Posteriormente se sugirió que el DNA funcionaba como negativo entre dos positivos –la cadena polipeptídica del gen y la del gen hijo. Esta hipótesis se denominó teoría nucleoproteínica del gen y fue aceptada durante bastante tiempo, hasta que los trabajos acerca de la transformación bacteriana comenzaron a cuestionarla.

En lo sucesivo pretendemos mostrar cómo el establecimiento de la química macromolecular, el descubrimiento de la importancia biológica del DNA por los citoquímicos, la utilización de las bacterias y los virus como material de trabajo y el definitivo acercamiento, a partir de 1940, de la bioquímica y la genética, van a echar por tierra la versión proteica del dogma central, para dar al DNA su verdadero papel como fuente de la información genética de la célula.

La genética de principios de siglo, como ya hemos visto, no fue capaz de esclarecer el camino existente entre el gen y el carácter. Su metodología se refería a procesos de hibridación en plantas y animales. Particularmente un material muy utilizado lo constituyó la llamada mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, que presentaba unos cromosomas gigantes en sus glándulas salivares que eran muy fáciles de estudiar. También se utilizaron algunos hongos como material de estudio. Entre 1910 y 1915 un grupo de científicos encabezados por Morgan y entre los que se encontraban, Sturtevant, Müller o Bridges, consiguieron relacionar las leyes de Mendel con la estructura cromosómica. Situaron los factores mendelianos en los cromosomas y aportaron evidencia experimental de ello. Morgan estaba convencido de que las continuas ampliaciones y modificaciones de las leyes de la herencia, realizadas por los mendelianos a principios de siglo, para adaptar la teoría a los nuevos datos, revelaba un enfoque especulativo. Pensaba, además, que los "factores mendelianos" tenían que ser identificados como mecanismos u objetos concretos, sin lo cual no eran sino formulaciones idealistas, y por tanto, sin ningún valor. La carrera para la identificación fisicoquímica del gen había comenzado.

Pero el material de estudio no era el adecuado. En un ser complejo que se reproduce por vía sexual, el efecto de un gen se pone de manifiesto, casi siempre, muy al final de un largo periodo, eso hacía que los organismos estudiados no convencieran a los bioquímicos cuando se asociaron a los genéticos para establecer la base molecular de la herencia. Para asociar sus esfuerzos era necesario un material común, los microorganismos.

Virus y bacterias resultaron fundamentales para esclarecer la base fisicoquímica de la herencia.



LA TRANSFORMACIÓN BACTERIANA

Si tuviéramos que elegir un conjunto de sucesos que desempeñaran en el pasado un papel fundamental en la demostración de que el gen no era una proteína, ni una nucleoproteína, sino ácido nucleico, habríamos de referirnos, sin duda, al proceso de transformación bacteriana. En este sentido, los trabajos de Oswald T. Avery, McLeod y McCarty (1944), así como anteriormente los de F. Griffith (1928), fueron decisivos. Avery y sus colaboradores enviaron al *Journal of Experimental Medicine*, a finales de 1943, el texto que recogía el fruto de los trabajos iniciados varios años antes. Habían llevado a cabo, en medio artificial, dos cultivos de bacterias (neumococos). Uno era virulento, formaba colonias lisas (S), el otro era inofensivo, daba lugar a colonias rugosas (R). Las colonias R crecidas en presencia de células lisas, que habían sido matadas por calor, daban lugar a colonias lisas. Avery señaló que existía un "factor de transformación", procedente de las bacterias lisas muertas, que convertía las colonias R en microorganismos patógenos. Ese factor se comportaba en todos los aspectos como un ácido nucleico y para nada como una proteína. Se llevaron a cabo pruebas enzimológicas, el factor no resultaba atacado por enzimas proteolíticas, ni aparecía en las pruebas químicas específicas de las proteínas. Además precipitaba en presencia de un alcohol, comportamiento típico de los ácidos nucleicos.

Sin embargo, la identidad de la sustancia transformadora fue poniéndose de manifiesto lentamente, poco a poco. Se fueron incorporando etapas destinadas a eliminar todos aquellos componentes cuya inactivación o supresión ya se hubiera comprobado que no ejercían efecto alguno sobre la actividad de la sustancia transformadora. ¿Por qué esta actitud tan conservadora de la comunidad científica? Hay que pensar que los trabajos de Avery ponían en cuestión un paradigma firmemente establecido en la biología molecular, nada más y nada menos que la versión proteica del dogma central. No es extraño que los científicos afectados rechazaran o al menos combatieran las nuevas ideas, basándose, sobre todo, en la falta de evidencia experimental suficiente. Es común, en el desarrollo de los nuevos conceptos, pasar por la secuencia del olvido, el redescubrimiento y el reconocimiento final, recordemos, por ejemplo, el caso de Mendel. Además el estudio de las proteínas había avanzado, sobre todo, gracias a los trabajos de Sanger, que en 1945, consiguió elucidar la estructura primaria de la insulina. Fue capaz de precisar el orden preciso de los 51 aminoácidos, dispuestos en dos cadenas separadas. A partir de este trabajo quedaba abierta la posibilidad de secuenciar las proteínas. Al fin se habían hecho accesibles al método experimental.



En 1943, Burnet visitó a Avery y posteriormente escribe sobre él:

"...acaba de hacer un descubrimiento extremadamente interesante, que dicho sin muchos refinamientos, es nada menos que el aislamiento de un gen puro en forma de ácido desoxirribonucleico». Creo que ésta debió ser casi la última vez que escribí DNA con todas las letras. Desde entonces nada ha restado importancia o relevancia al trabajo de Avery. Ni él ni yo lo sabíamos en aquel momento, pero el descubrimiento de que el DNA podía transferir información genética de un neumococo a otro casi señaló el fin de un campo de investigación académica, la bacteriología médica, y anunció el nacimiento del campo de la biología molecular que desde entonces ha dominado el pensamiento académico en el ámbito de la biología".

El debate en torno a la transformación bacteriana marca toda una revolución, como lo hiciera antes el debate sobre las macromoléculas. El descubrimiento del DNA como molécula de la herencia indujo a revisar La teoría nucleoproteínica del gen y el dogma central de la biología molecular . Sugería que en las moléculas de los ácidos nucleicos debían hallarse ocultas, especificidades químicas tan ricas, al menos, como las de las proteínas.

La obra de Avery sobre la transformación bacteriana condujo directamente a nuevos estudios químicos y genéticos, cuyo resultado fue crucial para Watson y Crick. Después de la aparición del modelo estructural para el DNA en 1953 se abrió lo que podríamos llamar segunda etapa de la biología molecular. En pocos años, los grandes problemas, los genes, el DNA, el código genético, la síntesis de proteínas, quedaron prácticamente resueltos. Hacia finales de la década de los sesenta parecía que los grandes enigmas de la biología molecular habían sido resueltos. Esta aparente calma, de la que puede ser un ejemplo el reducido número de artículos sobre biología molecular publicados entre 1960 y 1970, estaba a punto de romperse. A la vuelta de la esquina esperaban descubrimientos que iban a "revolucionar" una vez más la biología molecular. Técnicas de secuenciación para hacer en un par de meses tareas que antes tardaban años, enzimas para cortar DNA limpiamente en puntos conocidos, procesos de regulación génica o métodos enormemente mejorados de extracción y purificación de genes, son algunos de estos nuevos eventos que contribuyeron a esclarecer un poco más la base fisicoquímica de la vida. El crecimiento de la nueva biología molecular fue tan vertiginoso, que pronto se abrieron grandes y atractivos retos en la investigación. James Watson plasmó la esencia de esta sensación cuando, en 1970, señaló:

"en toda ciencia hay momentos en que los contornos del progreso futuro parecen predecibles, claros y un poco aburridos. Lo cual hace ine-



vitiblemente que muchos se pregunten si se encuentran en el campo adecuado. No creo que nadie que trabaje en el campo de la biología molecular pueda sentirse de ese modo hasta dentro de muchos años..."

BIBLIOGRAFÍA

- Historia de las teorías biológicas. E. M. Radl. Alianza Universidad.
- El camino hacia la doble hélice. Robert Olby. Alianza Universidad.
- La lógica de lo viviente. François Jacob. Biblioteca científica Salvat.
- Energía, fuerza y materia. El desarrollo conceptual de la Física del S. XIX. P. M. Harman. Alianza Universidad.
- Biofísica. Wolfgang Laskowski, Wolfgang Pohlit. Ediciones Omega.
- ¿Qué es la vida? Erwin Schrödinger. Tusquets Editores. Cuadernos ínfimos 107.
- La doble hélice. James Watson. Biblioteca científica Salvat.
- Introducción a la Ingeniería genética. Jeremy Cherfás. Alianza Universidad.
- Bioquímica. A. Lehninger. Ediciones Omega.
- Bioquímica física. K. E. Van Holde. Editorial Alhambra.
- La Teoría celular. Agustín Albarracín. Alianza Universidad.
- Demonios, motores y la segunda ley. Charles H. Bennet. Investigación y Ciencia. Núm. 136.
- Thomas H. Morgan y el nacimiento de la genética moderna. Garland E. Allen. Mundo Científico N.º 49.
- Historia de la ciencia y de la técnica. La biología en el siglo XIX. Alberto Gomis. Ediciones Akal.