

EL SURGIMIENTO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

THE EMERGENCE OF MOLECULAR BIOLOGY

Jorge Enrique Senior Martínez¹

RESUMEN

En este artículo el autor expone la historia del surgimiento de la biología molecular según su propia interpretación. La historia se centra en el periodo de aproximadamente un siglo que va desde el gen funcional hasta el gen físico, es decir, desde los trabajos de Mendel en la década de los 60 del siglo XIX hasta el descubrimiento de la doble hélice en los años 50 del siglo XX. Complementariamente se describen de manera mucho más panorámica los desarrollos que van desde el hallazgo de Watson y Crick en 1953 hasta la época actual. El escrito muestra cómo la biología molecular es un espacio de intersección entre cuatro ciencias fundamentales, la física, la química, la biología y la matemática. Finalmente el autor propone una periodización histórica del tema y expone algunas implicaciones filosóficas que según su criterio se derivan de la historia de la biología molecular.

Palabras clave: Biología molecular, Genes, Genética.

ABSTRACT

In this article the author discusses the history of the emergence of molecular biology according to his own interpretation. It focuses on the period of approximately one century between the functional gene to the physical gene, ie from Mendel's work in the 60s of the nineteenth century until the discovery of the double helix in the 50s of the twentieth century. Additionally it is described in a much more panoramic perspective the knowledge developed since the discovery by Watson and Crick in 1953 to the present day. The paper shows how molecular biology is an intersection between four fundamental sciences, physics, chemistry, biology and mathematics. Finally it proposes a chronological sequence of the subject and presents some philosophical implications that, at the discretion of the author, derived from the history of molecular biology.

Keywords: Molecular Biology, Genes, Genetics.

Recibido: Marzo 24 de 2012

Aceptado: Junio 5 de 2012

¹ Filósofo, Director Seccional de Investigaciones, Universidad Libre de Barranquilla. jsenior@unilibrebaq.edu.co

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la vida? Esa fue la pregunta que inspiró al físico Erwin Schrödinger (1) en plena guerra mundial a dictar una serie de conferencias en el Trinity College dirigidas a un amplio grupo de biólogos, químicos y físicos. Un año después, en 1944, aparecerían publicadas en su famoso libro titulado con la fascinante interrogación que bordea las fronteras entre la ciencia y la filosofía. La obra, que mostraba claramente que la clave de la vida estaba en el nivel molecular, más exactamente en un cristal aperiódico, marcó un hito en la historia de las ciencias y estimuló a una serie de físicos a incursionar en los terrenos de la biología, la ciencia de la vida, precisamente cuando los grandes descubrimientos de la física del siglo XX se convertían en una tecnología de la muerte en Hiroshima y Nagasaki.

Por esa época en Bletchley Park (Londres) se desplegaba otra historia que integraba las matemáticas con la naciente tecnología electrónica. Ya en 1936, Alan Turing había elaborado su concepto de máquina computacional y en la década siguiente se avanzaría en la concreción material de este tipo de artefacto y se llegaría en 1948 a la teoría de la información de Claude Shannon, la cibernética de Norbert Wiener y la invención del transistor.

Simultáneamente, en Cold Spring Harbor, la botánica Barbara McClintock y su estudiante Harriet Creighton realizaban sencillos experimentos de entrecruzamiento de maíz al mejor estilo mendeliano pero con una potente ventaja respecto a su antecesor: el microscopio, lo cual le permitía correlacionar el estudio del fenotipo con la observación de los cromosomas de la misma planta. Mientras todos sus colegas se enfocaban en las moscas, las bacterias y los fagos, McClintock estudiaba un proceso mucho más lento en sus maíces, pero esa fue

precisamente la clave para que descubriera los genes transponibles como unidades funcionales móviles que controlaban a los genes estructurales (2)... ¡aun sin saber todavía qué era físicamente un gen! Al igual que Mendel, la botánica norteamericana no encontraría reconocimiento inmediato, pero a diferencia del monje agustino sí tuvo la oportunidad de vivir hasta alcanzar fama mundial al ganar el premio Nobel en 1983.

Como afluentes de un río, estas líneas de investigación de los años 40 van convergiendo hacia el *main stream* de la teoría de la herencia, la genética, y van a crear las condiciones para el parto en la mitad de la centuria de un nuevo campo interdisciplinar: la biología molecular (3). En las profundidades invisibles del organismo vivo, la materia discreta danza siguiendo las leyes de la mecánica cuántica, sirviendo de soporte físico al más complejo flujo de información a través de los eones: la Vida. En la molécula está la llave del misterio.

PELDAÑOS ANTECEDENTES: EN EL INICIO

A lo largo de milenios la humanidad cultivó el conocimiento empírico de la biota planetaria. Todos los pueblos de la Tierra han manejado un saber valioso sobre su entorno vital, incluyendo por supuesto la flora y la fauna. Pero solo en la modernidad se puede hablar en rigor de ciencia biológica, pues ni siquiera en la Grecia clásica se encuentran las condiciones plenas de un saber científico en este campo a pesar de connotados exponentes pioneros como Aristóteles o Dioscórides (4). Ya en el Renacimiento tardío, la anatomía humana se constituye, junto a la astronomía, la física y la matemática, en conocimiento de vanguardia de la revolución científica con figuras como Andrea Vessalio, Gabriele Fallopio y William Harvey. A diferencia de la astronomía que vivió el impacto del avance técnico de

las lentes convirtiendo al telescopio en una revolución de los sentidos y los datos, el microscopio tuvo un efecto mucho más lento y solo al cabo de dos siglos se harían sentir a plenitud los alcances de la nueva visión magnificada del microcosmos. Ese esfuerzo descriptivo se complementa en los siglos subsiguientes con la clasificación de las especies, la taxonomía sistemática cuya máxima expresión fue la obra del sueco Carl Von Linneo en el Siglo de las Luces. Un trabajo titánico dada la profusión de novedades procedentes de la exploración geográfica alrededor del mundo.

Pero es en el siglo XIX cuando surge en verdad la teoría científica sobre el mundo vivo al ser derrotadas las concepciones del fijismo, la generación espontánea, la preformación y se da pie a las teorías de la evolución, la teoría de los gérmenes y la biología celular mientras la fisiología se convierte en el gran campo experimental. Junto a ellas se eleva la obra magna y solitaria de un monje austríaco quien experimentando con arvejas y frijoles logró establecer tres reglas básicas de la herencia leídas ante la Sociedad de Historia Natural de Brno en 1865 y publicadas al año siguiente en *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn*. Páginas escritas con la modestia del auténtico espíritu científico, pero pletóricas de lúcida visión, cuya importancia solo sería comprendida una generación después, al voltear el siglo. Johann Mendel, quien fue quizás el primer biomatemático, llegó incluso a romper con dos concepciones que su contemporáneo Charles Darwin nunca superó: la mezcla de factores hereditarios y la transmisión de caracteres adquiridos.

El abordaje de Mendel guarda una interesante analogía con los trabajos de Proust y Dalton que llevarían a la teoría atómica unos 60 años antes. En ambos casos el objeto de estudio es un proceso observable y medible de cambio discreto y constancia

a escala humana: la reacción química y la herencia. Uno muestra el cambio de las sustancias pero al mismo tiempo la constancia de la masa ponderable; el otro muestra la constancia de la mayoría de las características de los organismos y las variaciones discretas de algunas de tales características. En los dos casos la clave del cambio está en las proporciones, pues en ambos las variaciones de lo observable (en el macromundo) parecer ser indicativo de la combinación de unidades básicas discretas (en el micromundo) en proporciones descriptibles —en un grado aceptable de aproximación— con números enteros pequeños. Más aún, en los dos territorios epistémicos los científicos tendrían que trabajar varias décadas para poder explicar las inexactitudes. Finalmente, el meollo de la analogía está en la postulación de partículas o elementos básicos funcionales en ambos procesos: los átomos y los genes (aunque Mendel usó la expresión “elemento”, no “gen”). Un siglo después la humanidad aprendería que los genes no son otra cosa sino conjuntos organizados de átomos y que el *quid* de su capacidad generatriz biológica está precisamente en esa especial y compleja organización capaz de servir de soporte físico a una información codificada a lo largo de miles de millones de años.

LA GENÉTICA CLÁSICA PREMOLECULAR O CITOGENÉTICA

Aunque fue William Bateson quien acuñó el nombre de “genética” en 1905, la figura conspícua de la naciente disciplina biológica en la primera mitad del siglo XX fue Thomas Hunt Morgan en Columbia University, quien al comienzo de su carrera era opositor tanto a las ideas de Darwin como a las de Mendel.

Precisamente las tesis de Johann Mendel y su original enfoque estadístico apenas empezaron a ser

entendidos en 1900, y para entonces ya la citología había iniciado el camino hacia la comprensión del proceso de reproducción celular mientras la biología se convertía cada vez más en una ciencia de laboratorio. A finales del siglo XIX, el microscopio se convirtió en la herramienta fundamental de este tipo de biólogo, por ejemplo los microscopios de inmersión, de polarización y de fluorescencia. Es así como el interés de muchos científicos se enfocó en el núcleo de la célula dentro del cual se lograron identificar unas estructuras filamentosas visibles en cierta etapa del proceso cuando eran teñidas con colorantes y que por tal razón fueron denominadas cromosomas, sin que estuviera claro su rol en la herencia. Pero sí se logró diferenciar el germen y el soma, meiosis y mitosis, como vislumbrara Mendel en contravía del milenar enfoque de la pangénesis: tenía que existir una sustancia especializada en la función hereditaria.

Asimismo se conocía desde 1869 la sustancia llamada nucleína, que después recibiría el nombre de ácido nucléico y finalmente ácido desoxirribonucleico (ADN), descubierta por el germano Friedrich Miescher al extraerla del esperma del salmón a orillas del Rin bajo temperaturas de congelamiento, pero ni remotamente se sospechaba su papel esencial en el juego de la vida.

En 1903, el alemán Theodor Boveri y el norteamericano Walter Sutton en Columbia University, en trabajos independientes expondrían la hipótesis que unió sus nombres (Hipótesis Boveri-Sutton) y que también sería conocida como *teoría cromosómica de la herencia* en la cual mostraban que parecía haber una correspondencia entre el comportamiento de los cromosomas bajo el microscopio en los procesos de meiosis y las leyes de Mendel.

Se tendió así un puente entre el micromundo y el

macromundo como lo había hecho la mecánica estadística con los microestados y macroestados de un gas y como estaba a punto de hacerlo Niels Bohr con la espectroscopia al modelar el átomo cuántico. La caja negra de la herencia empezaba así a ser destapada hasta cierto punto por el poder de la inferencia y de las técnicas de microscopía.

La suerte ayuda al que está preparado, decía Pasteur. En una población silvestre de moscas, Morgan detectó en 1910 algo que no estaba buscando: mutantes de ojos blancos. En la segunda década del siglo, Morgan, trabajando con esas moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster* - "amante del rocío de vientre oscuro"), comprobó experimentalmente que, en efecto, las entidades hereditarias, desde 1909 denominadas "genes" por el danés Wilhelm Johansenn, están localizadas linealmente en los cromosomas. Con su estudiante Alfred Sturtevant, Morgan estableció las distancias relativas entre los genes alineados en un cromosoma mediante una ingeniosa técnica de mapeo. Nace así la cartografía genética y a partir de entonces empiezan a realizarse mapas genéticos de diferentes especies. Las leyes de Mendel surgieron de experimentos de hibridación con plantas. Morgan y su equipo no solo corroboran las leyes de Mendel respecto a los caracteres hereditarios en ese tipo de casos sino además encuentran su validez para la mutación y la recombinación genética.

El avance del conocimiento en este nuevo campo se desata a partir de miles de experimentos y desarrollo de nuevas técnicas que mejoran el poder de la microscopía. Un ejemplo de ello es el teñido con fucsina, ideado por el alemán Robert Feulgen que permitió rastrear el ADN en todos los núcleos de células eucariotas, específicamente dentro de los cromosomas.

En los años 20 el bioquímico lituano Phoebus Levene logra analizar la composición del ADN y encuentra que está constituido por una estructura articulada de azúcar, fosfato y cuatro bases nitrogenadas, pero concluye que estos andamios químicos se integran en un tetranucleótido que se repite monótonamente de lo que se infiere que el ADN es un aburrido homopolímero, inepto para portar la información hereditaria. Este resultado experimental despista la investigación al disipar el interés de la comunidad científica en esta sustancia durante años.

TODOS LOS CAMINOS CONDUCEN A...

Justo antes de la Segunda Guerra Mundial, la evolución de la ciencia biológica inicia un proceso de convergencia. Durante 100 años la biología se ha dispersado en compartimentos estancos, disciplinas divergentes. Las teorías sobre la herencia y la evolución, por ejemplo han mantenido una relación conflictiva desde la distancia que las separaba. Wright, Haldane y Fisher fundan en la década del 20 la Genética de Poblaciones con un potente enfoque estadístico, conciliando los conceptos de mutación y evolución. Y en 1937 Theodosius Dobzhansky, justo en la mitad de su vida, publica su obra cumbre, *Genetics and the Origin of the Species*, que se convertirá en el gran referente de la que será llamada Teoría Sintética de la Evolución o simplemente neodarwinismo. Mendel y Darwin, contemporáneos que nunca se conocieron, se encuentran por fin en el cielo teórico 70 años después de su mejor producción intelectual gracias a la síntesis matemática de herencia y evolución.

Por otro lado, paralelamente a la genética, la bioquímica también ha venido profundizando en la materia viva en un nivel que subyace a la fisiología, al investigar los constituyentes de los organis-

mos y las reacciones químicas que en su interior se despliegan. En ambas disciplinas el enfoque es de arriba-abajo, del todo hacia las partes, es decir, lo que se podría denominar biología analítica. Poco a poco lo que eran áreas dispersas y divergentes comienzan a aproximarse asintóticamente. Sin embargo, aunque se reduce el abismo que las separa, la investigación enfrenta límites técnicos que le impiden tender el puente definitivo entre genética y bioquímica en la escala molecular. Los equívocos resultados de Levene sobre los ácidos nucleicos no son producto de errores metodológicos sino un ejemplo de tales limitaciones técnicas.

En contraste, la bioquímica ha ido develando entretanto el maravilloso y variado mundo de las proteínas, esas extraordinarias y complejas macromoléculas con asombrosas propiedades. Todo parece indicar que el secreto de la vida, la clave de la herencia, está en las proteínas y hacia allá se dirigen los reflectores del interés científico. Pero la capacidad de estas técnicas para penetrar en la intimidad de la materia y revelar su secreto tenía un límite. No había llegado aún el tiempo de la dimensión molecular de la biología. Hacía falta la física cuántica.

LA FÍSICA CUÁNTICA

En el siglo XIX se consolidó el concepto de átomo al confluir en esta potente idea cinco caminos distintos de la investigación química y física: el estudio de las reacciones químicas, del comportamiento de los gases, de la luz y los espectros, de la electricidad y de la radioactividad.

Mas sería en el primer cuarto del siglo XX cuando se cimentaría el modelo cuántico del átomo. La teoría cuántica servirá también para fundamentar la química al permitir entender la naturaleza del

enlace molecular, su tipología y su geometría tridimensional a partir de las interacciones de las capas electrónicas externas de los átomos. El texto de Linus Pauling, *The Nature of the Chemical Bond* marca un hito, al desarrollar el concepto de hibridación de los orbitales atómicos. Es gracias a la cuántica que es posible explicar las valencias e ir más allá de los enlaces iónicos y covalentes hasta descubrir los puentes de hidrógeno que serán claves para entender los mecanismos de replicación del ADN y la transcripción del ARN. Es la cuántica la que explica las diferencias entre isómeros y la arquitectura compleja de coloides y cristales, de polímeros y macromoléculas en general, y sus propiedades.

De otro lado, a partir de la física se desarrollarán tecnologías que servirán de instrumentos de investigación en muchas áreas del conocimiento: la cristalografía de rayos X y el microscopio electrónico, para investigar la nanoarquitectura molecular; la espectrometría, la electroforesis y la centrífuga para el análisis y la separación de partes; y asimismo se perfeccionó el método químico de la cromatografía, inventado en el siglo XIX para separar pigmentos vegetales.

La cristalografía por ejemplo, utiliza la difracción de rayos X al atravesar un sólido desde varios ángulos, lo cual permite realizar una especie de fotografía con manchas cuyos patrones traducen aspectos claves de la estructura molecular que pueden ser interpretados por un observador entrenado. Este método fue ideado por William Henry Bragg y William Lawrence Bragg, padre e hijo, lo que les mereció el premio Nobel en 1915. La ley de la difracción de rayos X en cristales se conoce precisamente como Ley de Bragg, específicamente su fórmula matemática. Después de la Segunda Guerra Mundial Lawrence Bragg dirigirá el Laboratorio Cavendish y lo organizará en grupos de investigación. No

es casual que uno de esos grupos, dirigido por el propio Bragg, fuese el primero en llegar a la ansiada meta de encontrar la estructura molecular de la herencia gracias a la imaginación creativa de dos de sus muchachos, llamados James Watson y Francis Crick. La física tendería el puente que hacía falta para ligar la genética y la bioquímica.

PERSIGUIENDO EL SECRETO Y ACORRALANDO EL MISTERIO

Desde finales de la década de los 20 hasta comienzos de los años 50 se van configurando las piezas que permitirán armar el rompecabezas de la genética molecular (5). Esto no significa que hubiese la intención consciente de una gran estrategia de movimientos convergentes o que los investigadores prefiguraran la gran meta final en cada proyecto experimental. En realidad, cada investigación se justificaba por sí misma y perfilaba ante todo su propio objetivo específico. Solo *ex post facto* es que se percibe cada caso como pieza articulada de un conjunto, al reconstruir la historia (6).

En 1928 el microbiólogo Frederick Griffith, en busca de la vacuna contra la neumonía bacteriana, realizó una serie de experimentos con ratones a los cuales inoculaba diversas cepas de neumococo (*streptococcus pneumoniae*), algunas de las cuales eran patogénicas, es decir, producían la enfermedad, y otras no. Por ejemplo cuando inyectaba la cepa S (por *smooth*, suave) el ratón enfermaba y moría pero cuando inyectaba la cepa R (por *rough*, áspera, rugosa) no pasaba nada. Asimismo cuando inyectaba la cepa S habiendo sido previamente inactivada por calor, tampoco se producían efectos. Lo interesante y sorprendente es que cuando Griffith mezcló cepa S inactivada por calor y cepa R y la inyectó en el ratón, ¡este enfermó y murió! Era improbable que las bacterias de la cepa S hubie-

ran resucitado, así que la mejor explicación era que “algo” con poder patogénico había pasado de las bacterias muertas (S) a las vivas no patogénicas (R) y las había vuelto virulentas también. Pero lo más extraordinario es que ese “algo” era permanente y heredable. Griffith lo llamó “principio de transformación”.

Intrigados por los resultados publicados por Griffith, el médico microbiólogo canadiense Oswald Avery y sus colegas Colin MacLeod y Maclyn McCarthy, investigadores del Instituto Rockefeller, analizaron el extracto de S libre de células para descubrir la naturaleza del “principio transformante” y encontraron que no eran ni las proteínas, ni los lípidos, ni el ARN ni los polisacáridos los portadores de la virtud patogénica heredable, sino el ADN. Solo cuando destruían el ADN, utilizando una enzima especial, el efecto virulento del extracto desaparecía. Esto se publicó en 1944 y la lógica conclusión era que los genes eran ácido desoxirribonucleico, pero nadie se atrevió en ese momento a romper con el paradigma vigente que cifraba en las proteínas la capacidad genética. Como bien expuso Thomas Kuhn (7) en *La estructura de las revoluciones científicas* (1962), los paradigmas son conservadores, resistentes al cambio, al menos en aquella parte que Lakatos (8) llamaría el “núcleo”.

Desde las etapas previas a la guerra hasta la posguerra, la migración forzosa de científicos europeos repotenció la ciencia norteamericana. Dos de esos migrantes fueron los físicos Max Delbruck, alemán, y Salvador Luria, italiano. Junto a Alfred Hershey y otros investigadores integrarían el famoso y fecundo “Grupo de los Fagos” denominado así por su enfoque en el estudio de los virus bacteriófagos como estrategia para develar el secreto molecular de la genética. El punto de encuentro era un curso de verano en genética de fagos por el que pasaron

cientos de doctorandos en física, química y biología. Delbruck y Luria mostraron experimentalmente en 1943 el carácter espontáneo, y no inducido por el ambiente, de las mutaciones en bacterias *Escherichia coli*, hecho consistente con el esquema darwiniano de variación ciega (al azar) y selección natural, en contraposición a la tesis lamarckiana basada en la herencia de caracteres adquiridos por influencia del medio. Es decir, la mutagénesis dirigida no existe.

Por su parte, Alfred Hershey, junto a su joven asistente Martha Chase, llevaría a cabo en 1952 lo que se conocería como “el experimento de la licuadora” pues este electrodoméstico, novedoso por ese entonces, sirvió para romper la pared celular de las bacterias previamente infectadas por fagos que transportaban isótopos radiactivos como marcadores, incorporados ya a las proteínas, ya al ADN. Ellos utilizaron la bacteria *Escherichia coli* y el virus T2, cuya estructura había sido evidenciada con el microscopio electrónico como una cápsula de proteína envolviendo el ADN. En un experimento el azufre radioactivo (S35) marcaba las proteínas del virus y en el otro experimento el fósforo radioactivo (P32) señalaba al ADN. Al infectar el virus a la bacteria y luego ser separados por centrifuga se probó que el material que pasaba a la bacteria era el ADN, corroborando por otra vía y en otra especie lo que había arrojado el experimento de Avery, MacLeod y McCarthy ocho años antes.

A la sazón, el austríaco Erwin Chargaff explora la composición del ADN de diferentes especies y encuentra que los viejos resultados de Levene, 30 años antes, y su modelo de los tetranucleótidos, estaban equivocados, pues las proporciones de las cuatro bases nitrogenadas son variables. ¡El ADN no es una molécula aburrida! Ahora sí estaba claro cómo el ADN podría ser la molécula de la vida,

el soporte de la información genética, la portadora del mensaje de la evolución. Pero el trabajo de Chargaff arrojaría una pista adicional clave. Utilizando una antiquísima herramienta de investigación científica, la tabla de datos, Chargaff compara las proporciones de las bases en diversas especies y propone dos reglas de paridad cuyo fundamento es puramente empírico, pues los datos sugieren que la cantidad de Citosina es similar a la de Guanina y la de Adenosina a la de Timina, como si se aparearan, pero sin poder dilucidar la razón de esto. Puesto en claro lo anterior, la pregunta que queda por resolver a continuación es: ¿Cuál es la estructura de esta molécula, el ADN, que encierra la clave de la vida?

LA CARRERA FINAL

Es 1953. La centenaria maratón se aproxima a la recta final. Todas las pistas están sobre la mesa. En el último envión tres laboratorios compiten y colaboran en extraña combinación de sinergia y emulación, por descubrir la clave de la vida. Ahora es como una carrera de 100 metros, cada segundo cuenta.

En primer lugar marcha el laboratorio de Caltech con el gran Linus Pauling a la cabeza, una de las mentes más brillantes del siglo XX y única persona en la historia que ganaría dos Nobeles indivisos. Pauling había investigado la Anemia Falciforme, una extraña enfermedad hereditaria y había descubierto que era manifestación de una alteración molecular de la hemoglobina originada por algún factor genético. Fue la primera enfermedad molecular conocida como tal. También había descubierto la estructura de la molécula de hemoglobina, parte de la cual tenía forma helicoidal, la llamada hélice Alfa. Pauling llegó a proponer una triple hélice como modelo del ADN, pero este científico se

dedicaba a varios proyectos a la vez y esa dispersión le costaría caro en el factor decisivo: el tiempo.

En segunda instancia, al otro lado del Atlántico, marcha el grupo liderado por Maurice Wilkins en King's College en Londres. En este se destaca Rosalind Franklin, experta en cristalografía de difracción de rayos X.

No muy lejos de allí, en Cambridge, está el grupo liderado por Lawrence Bragg en el legendario laboratorio que lleva el nombre de ese gran físico del siglo XVIII, Henry Cavendish. Cuando Bragg supo de los éxitos de Pauling, asignó a Watson y a Crick —con plena dedicación— a investigar la estructura del ADN. Focus total en la meta.

El enfoque matemático y sistemático de Franklin, la única mujer en esta competencia, no resulta ser el más fecundo pero sus técnicas cristalográficas son las mejores del mundo. La aproximación imaginativa de Watson, construyendo modelos de cartón con el método de ensayo y eliminación de error, se enfrenta sin éxito a la complejidad del problema. Es aquí cuando la historia se sumerge en la minucia cotidiana (9). Sin consentimiento de Franklin, Wilkins muestra la más reciente cristalografía de su laboratorio a Watson. Este mira asombrado los patrones que asoman en la imagen y regresa corriendo a Cambridge, donde Crick, y en cuestión de días, tras múltiples ensayos, el problema está resuelto: ¡se trata de una doble hélice!

Poco antes, Pauling intentó viajar a Londres a un congreso y ver los trabajos de Franklin pero el propio gobierno de Estados Unidos lo impidió, decomisándole el pasaporte. Se iniciaba la época del McCarthysmo y muchos intelectuales, artistas y científicos eran sospechosos de ser “rojos”, entre ellos Linus Pauling que ya se empezaba a desta-

car por su activismo pacifista. Inglaterra se llevó la gloria. La ironía trágica de la historia es que nueve años después, Wilkins, Crick y Watson, compartirían el premio Nobel, pero Rosalind Franklin jamás lo recibiría: había muerto de cáncer en 1958.

TODO FINAL ES UN NUEVO COMIENZO

Determinar el modelo estructural del ADN, la gran meta, es ahora apenas la primera huella de un nuevo y largo camino (10). A partir de aquí habría que develar cómo funciona este asombroso computador biológico. La estructura bicatenaria sugería el método de replicación parecido a una cremallera. En los años subsiguientes se establecería lo que Watson llamó el “Dogma Central de la Biología” que enuncia la relación semántica ADN-proteínas, al referirse al sentido unidireccional del proceso de instrucciones que lleva del ADN a la síntesis de proteínas pasando por el ARN mensajero, esto es, la denominada “expresión génica”: replicación (del ADN) > transcripción (al ARNm) > traducción (a Aminoácidos que constituyen las proteínas). Poco después se revelaría el código genético (estándar) por lo cual Khorana, Holley y Nirenberg recibirían el Nobel de 1968. La universalidad del código en animales, plantas, hongos, protistas, bacterias, arqueas y hasta virus, indica el origen único de todos los seres vivos.

Ahora bien, una cosa es conocer el código y la estructura general y otra penetrar en la especificidad de la enorme variedad de formas de vida. Aprendido lo que unifica es hora de descubrir lo que diferencia. Los nuevos conocimientos y las técnicas perfeccionadas no solo permiten precisar los mapas genómicos (físicos y de ligamento) de las especies, sino además secuenciar los nucleótidos, proceso que puede ser automatizado. Este campo, hoy

en auge, es la Genómica (11). Pero este produce apenas una imagen estática del genoma. El estudio de su dinámica e interacciones se denomina genómica funcional (12) y proteómica en la medida en que involucra el estudio dinámico de las proteínas.

La historia analítica de arriba-abajo que caracterizó a este campo de la investigación biológica y llevó al surgimiento de la biología molecular no concluye aún, pero ya se vislumbra el surgimiento de la biología sintética de abajo-arriba. No se trata solo de entender sino de manipular, no es solo representar sino intervenir (13). Es ciencia, pero también tecnología, hoy casi inseparables. Es biología, pero también ingeniería.

Con el descubrimiento de un arsenal de enzimas (como las de restricción descubiertas en 1970) que sirven de caja de herramientas para intervenir hasta en el mundo intracelular, y nuevas técnicas como la bioinformática, el ADN recombinante y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), la ingeniería genética y la terapia génica son ya realidades en curso, para bien o para mal.

El macroproyecto Genoma Humano en los años 90 permitió secuenciar los 3.120 millones de bases que tiene el ADN de la especie humana y en la primera década del siglo XXI varios países adelantan el proyecto HapMap que investiga los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que diferencian a un individuo de otro y que representan el 0,01% del ADN humano.

Otros cuatro proyectos hacen parte de la segunda fase del proyecto Genoma Humano: ENCODE (Enciclopedia de elementos del ADN); Genómica Química; Genómica para la Vida; Consorcio para la Genómica Estructural.

RECAPITULACIÓN Y PERIODIZACIÓN

En resumen, la historia del surgimiento de la biología molecular pasa por las siguientes etapas:

1. El punto de partida en los alrededores de 1860 es la configuración de la herencia como problema de investigación, delimitado, abordable con una metodología científica que involucra la observación entrenada y sistemática en el nivel de los fenotipos, generando información procesable con la estadística y la inferencia. Que esta concepción del problema no era una posibilidad tan madura lo indica la dificultad con la cual la comunidad científica asimiló lentamente los trabajos visionarios de Mendel. Esta etapa abarca de 1860 a 1900, cuando se da el reconocimiento definitivo de Mendel.
2. Concebir la herencia como una función especializada y, por tanto, distinguir funcionalmente las células germinales de las somáticas, es un requisito para acometer la investigación observacional y experimental con la tecnología del microscopio óptico, una herramienta que aún estaba en proceso de mejoramiento. Esta fase corresponde al último cuarto del siglo XIX.
3. La tercera etapa es la era del cromosoma. Tanto la teoría como la observación se enfocan en estas estructuras filamentosas, su dinámica en la reproducción celular y la correlación con las leyes de Mendel. Las excepciones en la recombinación y las mutaciones (ambas solo visibles a nivel del fenotipo) permiten penetrar por inferencia en la estructura interna del cromosoma y elaborar mapas genéticos. Es también la era de la *Drosophila* como objeto ideal de estudio. Esta etapa abarca las primeras cuatro décadas del siglo XX.
4. Las tres fases anteriores se centran en el gen funcional aún inalcanzable como ente físico para la observación directa. La cuarta etapa es la era de la fisicalización de la biología (Max Delbruck sería el gran ideólogo de este enfoque), tanto en genética como en bioquímica, al desatarse la carrera para identificar la molécula (o moléculas) de la herencia y establecer su estructura para llegar así al gen físico. Tecnológicamente es la era de la proliferación de métodos físicos de análisis químico y estructural. Y como objetos de estudio las preferencias estratégicas derivan hacia bacterias y virus, vivos o triturados en extractos, pues la frontera entre lo vivo y lo no-vivo se empieza a difuminar. Esta etapa va de 1940 a 1953 y significa el nacimiento de la biología molecular como disciplina.
5. La quinta etapa marca el surgimiento de la biología sintética sin que por ello desaparezca el predominio de la biología analítica. Para la aproximación analítica es la era estática de la genómica y la proteómica cuyo objetivo central es el mapeo y la secuenciación. En la aproximación sintética es la era de la manipulación de genes marcada por el inicio de la ingeniería genética y la terapia génica.
6. El futuro del análisis biológico está enfocado en entender la dinámica molecular de los seres vivos y en cuanto a la síntesis biológica se abre un mundo de posibilidades inimaginables para la medicina, las bioindustrias y la vida humana, pero también puede representar un alto riesgo para la humanidad, problemática de máxima importancia que está ya al orden del día en bioética.

EPÍLOGO FILOSÓFICO

La discusión filosófica que se desprende de toda esta historia del surgimiento de la biología molecular es tan amplia que podría dar lugar a más de un artículo. Por razones de extensión y a manera de provocación intelectual, este epílogo se limita a po-

ner sobre la mesa de discusión dos tesis filosóficas que se pueden sintetizar en una sola frase: El desarrollo de la biología molecular —en estrecha alianza con la bioquímica y biofísica— es un triunfo categórico del materialismo y el reduccionismo (14).

La biología molecular derrumbó la milenaria muralla entre los seres vivos y la materia inerte, que había sido erigida por creencias primigenias, naturalmente basadas en la experiencia cotidiana. Asimismo rompió las barreras entre las especies y entre los reinos. Darwin —como antes Copérnico— había hecho descender a la humanidad de su subjetivo pedestal y la biología molecular se encargó de ratificar el modesto lugar de la especie humana en el cosmos y el carácter contingente de su existencia. “El hombre se encuentra a sí mismo solamente como el resultado de una serie de errores al azar en la historia replicativa del ADN”, afirma Gunther Stent (15), interpretando el pensamiento de Jacques Monod (16) en su texto, ya clásico, *El azar y la necesidad* (Stent, 1986, p. 114). La unidad de la naturaleza como mera realidad física fue puesta en evidencia (monismo ontológico se denomina esta tesis en filosofía), y desde las ciencias asoma una imagen del mundo como múltiples niveles de integración de la materia y la energía (17).

El materialismo es una concepción filosófica que surge desde los pensadores jónicos hace más de 2.500 años y que alcanzó su máxima expresión en la antigüedad a través de la obra del latino Lucrecio. Recuperado en el Renacimiento y en los albores de la Modernidad, el materialismo se convierte en el eje filosófico de los enciclopedistas franceses y componente clave del proyecto ilustrado en el Siglo de las Luces. De ahí que en el siglo XIX sea un fecundo potenciador de las ciencias naturales y sociales en la lucha contra las creencias tradicionales en sobrenaturalezas, propiedades mágicas

e idealismos. La derrota del vitalismo en biología (18) es tan importante como la derrota del dualismo en neurociencias y significa un progreso en el mismo sentido unificador. Si bien en el siglo XX el concepto de “materia” cambia radicalmente, la visión materialista mantiene su vigencia si se concibe la realidad material como realidad física, única realidad existente desde la visión científica. Esta tesis filosófica se constituye como un principio-guía que ilumina el camino de la investigación.

El reduccionismo, por su parte, puede entenderse de varias maneras. En sentido moderado podría definirse como la reivindicación de las virtudes epistemológicas de la reducción y la consecuente recomendación metodológica de su uso como enfoque de los problemas científicos, sin absolutizarlo ni darle carácter excluyente.

La reducción, en su connotación metacientífica, significa la relación de identidad, inclusión o explicación entre dos objetos conceptuales o dos campos de conocimiento, de tal manera que uno de ellos queda subsumido en el otro o fundamentado en el otro. Otra posibilidad es que se encuentre una fundamentación común a los dos. En tanto relación interteórica de reducción exacta, impone la condición de conectabilidad y la de derivabilidad. La reducción aproximativa solo la primera condición (19). En tal sentido, el reduccionismo tiene las características de un metaprograma de investigación, en tanto constituye una orientación de la actividad investigativa en las distintas disciplinas, que indica hacia dónde buscar. Se trata de una orientación que históricamente se ha mostrado muy fecunda, pero no por ello se deben descartar *a priori* otras posibilidades de abordar la investigación científica. Además, hay que distinguir entre el valor historiográfico que mira al pasado y el valor heurístico (prescriptivo) que mira al futuro.

El reduccionismo radical, convertido en ideología, proclama o bandera, o en sobresimplificación del análisis, no es más que una extrapolación al extremo de los éxitos históricos de la reducción. La historia de las ciencias muestra que no siempre el camino reduccionista es el más exitoso en un contexto problemático dado. Tampoco se puede negar que la complejidad relacional de un sistema expone a la cognición humana propiedades emergentes que en sí mismas constituyen objetos legítimos de investigación, quizá epistemológicamente irreducibles a las partes componentes del sistema.

Pero es un hecho que la reducción potencial ha sido un principio guía de la ciencia desde que los griegos entendieron que la *episteme* implicaba buscar lo real detrás de las apariencias y la unidad detrás de la diversidad. Es así que hemos visto caer uno tras otro los muros artificiales erigidos por las diversas culturas de los pueblos de la Tierra al parcelar el universo o los saberes. Así, la física unió el cielo y la tierra, la química unió lo vivo y lo inerte, la biología unió todas las formas de vida y las neurociencias unen hoy el cerebro y la mente. En contraste, las concepciones del mundo basadas en el dualismo cerebro/mente o materia/espíritu, el vitalismo, el antropocentrismo y la proyección antropomórfica, resultaron poco feraces en el plano heurístico y nada veraces en lo epistémico. Por eso hoy yacen derrotadas en el territorio de la ciencia y la tecnología, pero siguen vivas en la cultura popular, un abismo que la educación no ha sido capaz de salvar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schrödinger E. ¿Qué es la vida? Barcelona: Tusquets Ediciones (Cuadernos Ínfimos); 1988 (1944).
2. Sampedro J. Deconstruyendo a Darwin. Barcelona: Editorial Crítica (Drakontos bolsillo); 2002.
3. Bernal J. De genes y gentes. Una genealogía anecdótica del genoma humano. Bogotá: Colciencias; 2002.
4. Buican D. Historia de la biología. Madrid: Acento Editorial; 1995.
5. Sánchez JM. El siglo de la ciencia. Madrid: Taurus; 2001.
6. Gribbin J. En busca de la doble hélice. Barcelona: Salvat; 1986.
7. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. México: FCE; 1985 (1962).
8. Lakatos I. Historia de la ciencia y sus reconstrucciones racionales. Madrid: Tecnos S.A.; 1987.
9. Watson J. Genes, chicas y laboratorios. Barcelona: Tusquets Editores; 2006.
10. Mosterín J. Ciencia viva. Madrid: Espasa-Calpe; 2006.
11. Moreno P, Vélez P, Burgos J. Biología Molecular: Genómica y Post-Genómica. Colombia: Editorial Universidad del Cauca; 2009.
12. Ridley M. Genoma. Barcelona: Grupo Santillana de Ediciones (Punto de Lectura); 1999.
13. Hacking I. Representar e intervenir. México: Paidós; 1996.
14. Bunge M. A la caza de la realidad. La controversia sobre el realismo. Barcelona: Gedisa Editorial; 2007.
15. Stent G. Las paradojas del progreso. Colombia: Salvat; 1986.
16. Monod J. El azar y la necesidad. Barcelona: Ediciones Orbis; 1986 (1970).
17. Bunge M. Emergencia y convergencia. Novedad cualitativa y unidad del conocimiento. Barcelona: Gedisa Editorial; 2004.
18. Jacob F. La lógica de lo viviente. Barcelona: Salvat; 1988.
19. Díez JA, Moulines U. Fundamentos de filosofía de la ciencia. Barcelona: Editorial Ariel; 1999.