

Introducción

*“Los organismos biológicos están compuestos de moléculas inanimadas.
Cuando esas moléculas son aisladas y examinadas individualmente,
su comportamiento se ajusta al de las leyes físicas y químicas
que describen la materia inanimada”*

Albert Lehninger

*“El crecimiento y división de las células se basa en las mismas leyes de la
Química que controlan el comportamiento de las moléculas fuera de
las células... no hay una Química especial para los seres vivos”*

James Watson

Aunque parezca que vivimos en un mundo enorme, en realidad la vida de la que formamos parte no es más que una pequeña mota en el espacio en la que se han dado las circunstancias adecuadas para que se genere un cierto grado de orden y para que éste se mantenga a lo largo del tiempo. De los mecanismos que generan ese orden, lo perpetúan y permiten de vez en cuando cambios sutiles que aseguren la búsqueda de nuevos caminos en la supervivencia de los sistemas biológicos, se ocupa la Biología Molecular. Este libro pretende dar una visión de los antecedentes, nacimiento y desarrollo de esta disciplina, cuyo nombre se debe al matemático americano Warren Weaver, quien en 1938 la definió como *“una disciplina relativamente nueva en la que están siendo usadas modernas y delicadas técnicas para investigar detalles cada vez más mínimos de ciertos procesos vitales”*. Efectivamente, la Biología Molecular es una disciplina nueva, especialmente si se la compara con otras como las propias Matemáticas o la Física, pero en su corta vida ha sido testigo de grandes descubrimientos y ha penetrado rápidamente en un periodo de madurez que a algunos les parece ya decadencia. La Biología Molecular es una disciplina extraña, porque es difícil definirla de una manera clara y desligarla de otras que le han dado sustento. Y es que si las fronteras de la Biología Molecular no son claras, si ésta nace del aliento de distintos conocimientos y no tiene una clara delimitación, tampoco muchos biólogos moleculares se sienten a gusto con el nombre con que se les define, aunque lo utilizan como un recurso para evitar meterse en problemas. Quién mejor que el propio Francis Crick para explicar este sentimiento:

“Me vi forzado a llamarme a mí mismo biólogo molecular cuando preguntado por legos qué era lo que hacía, me cansé de explicar que era una mezcla de cristalógrafo, biofísico, bioquímico y genetista, una explicación que, por otra parte, encontraban difícil de entender”.

¿Qué es, por tanto, la Biología Molecular? Como indica Crick, es difícil definirla con términos precisos. Una definición sencilla podría ser la siguiente:

“La Biología Molecular es la rama de la biología que estudia los seres vivos y los fenómenos vitales con arreglo a las propiedades de sus estructuras moleculares”.

Es esta visión molecular lo que la hace diferente de la Bioquímica, la disciplina que más ha influido en la Biología Molecular, de la que ha tomado una gran parte de sus técnicas, y a la que, en cierta manera, ha acabado absorbiendo. Quien crea que esto último es exagerado, que se pare a pensar por qué los departamentos de Bioquímica de las facultades de todo el mundo llevan ahora el añadido de *“... y Biología Molecular”* o simplemente han hecho desaparecer el título de Bioquímica (quien esto escribe comenzó llamándose *bioquímico* hace veinte años para definirse ahora a sí mismo como *biólogo molecular*). Y es que la Bioquímica mantiene con la Biología Molecular una relación de amor y odio, pues muchos bioquímicos sostienen que ésta simplemente les ha

robado sus técnicas dándoles una capa de sofisticación. Erwin Chargaff, uno de los grandes bioquímicos del siglo pasado y una lengua muy afilada, dijo una vez que *“la Biología Molecular no es más que la práctica sin licencia de la Bioquímica”*. Este comentario, aunque guarde cierta parte de verdad, es claramente exagerado, pues a mi modo de ver sí que hay diferencias. Quien mejor las ha expuesto es Arthur Kornberg, sin duda uno de los padres de las modernas técnicas de la Biología Molecular, pero quien paradójicamente se ha definido como bioquímico contra viento y marea:

“Mientras que la Biología Molecular se ha ocupado fundamentalmente de la tríada DNA, RNA y proteína, y de la transferencia de la información genética, la Bioquímica se ha preocupado de todas las moléculas de la célula como son los azúcares, los lípidos y las membranas: los procesos energéticos y del metabolismo, las funciones motoras y sensoriales”.

Esta definición es indudablemente mejor porque incluye otro de los puntos fuertes alrededor del cual se ha desarrollado la Biología Molecular: el almacenamiento, el uso y la transferencia de la información genética. Sin embargo, es incluso mejor la definición funcional que Kornberg depara para las dos disciplinas, o más bien para aquellos que trabajan encuadrados en cada una de ellas:

“El bioquímico persigue la función (como la fermentación del azúcar al alcohol, la fotosíntesis, la visión, la replicación del DNA) para encontrar las estructuras responsables de ésta. Se siente impelido a romper la célula y diseñar experimentos para purificar las moléculas que realizan una determinada función. El bioquímico utiliza la Química para conectar con la Fisiología, y la Genética con los hechos físicos del sistema (...) Por otra parte, el biólogo molecular persigue la estructura (DNA o proteína) para encontrar su función. Modifica la estructura, la introduce en una célula intacta y, a partir de la respuesta que se produce en la célula, infiere la función de la estructura. El biólogo molecular, a menudo proveniente de la Física o la Genética, se siente a disgusto con la Bioquímica y generalmente trata de evitarla”.

En esta última frase, Kornberg apunta de manera cáustica pero precisa a las otras dos patas en las que se asienta la Biología Molecular, la Genética y la Física, que marcan de manera clara su diferencia con la Bioquímica. Y es que algunos de los conceptos novedosos que introduce la Biología Molecular tienen que ver con el análisis molecular de procesos básicos tales como la estabilidad, supervivencia y reproducción de los organismos, y tiene como gran mérito la visión de éstos como reservorios y transmisores de información. Es este último el aspecto que mejor define a la Biología Molecular, el estudio a nivel molecular del almacenamiento y transmisión de la información.

Tales conceptos provienen de la Genética, la otra disciplina que más ha influido en términos cuantitativos en la Biología Molecular. Más concretamente, la influencia ha venido de aquellos genetistas interesados en



NIH, edificio 3, donde se ubicó el laboratorio de Arthur Kornberg desde 1945 a 1953, dentro del campus (United States Public Health Service. History of Medicine Division. Prints and Photographs Collection. Cortesía de los National Institutes of Health. National Library of Medicine).

el soporte físico del material hereditario pero cansados de hablar de éste como de un ente abstracto, a la manera de la que se hablaba del flogisto hace trescientos años.

El influjo de las dos disciplinas citadas ha sido tan poderoso que ha generado dos escuelas en la manera de entender lo que ahora consideramos como Biología Molecular. Una de ellas es la llamada escuela “informacionista”, de clara procedencia genética y alentada fundamentalmente desde los Estados Unidos y Francia, que ha dado preponderancia a la topología de la información y ha tenido una cierta raíz “vitalista” (los procesos no pueden ser reducidos debido a su complejidad). Por otra parte está la escuela “estructuralista”, de claro origen bioquímico y nacida en Gran Bretaña de la mano de científicos de la talla de los Bragg, padre e hijo, John Bernal y William Astbury y que ha tenido en el famoso *Laboratory of Molecular Biology* de Cambridge su mejor expresión. La escuela estructuralista ha dado preponderancia a la forma de las moléculas biológicas y por su naturaleza ha sido y es reduccionista. Durante muchos años las dos escuelas, como dijo John Kendrew, “... aunque se escuchan educadamente los unos en los seminarios de los otros, tienen poco que decirse entre ellos en términos de comunicación intelectual”. Y es que para un “estructuralista” como Astbury, “la Biología Molecular se preocupa fundamentalmente de las formas de las moléculas biológicas y de la evolución y ramificación de esas formas cuando se asciende hacia niveles más altos de organización. La Biología Molecular es predominantemente tridimensional y estructural, lo que no significa que sea meramente un refinamiento de la morfología, sino que debe hacerse preguntas sobre la génesis y la función”. Para un “estructuralista” todos los fenómenos biológicos, no importa cuan complejos sean, pueden ser explicados mediante leyes físicas simples, mientras que para un “informacionista” el sistema biológico es, sin embargo, bastante más complicado y no debe reducirse al mero estudio de las estructuras biológicas.



Linus Pauling recibiendo en 1974 la *National Medal of Science* del President Ford (Oregon State University. Library. Ava Helen and Linus Pauling Papers. Cortesía de los National Institutes of Health. National Library of Medicine).

En las dos escuelas ha influido de manera distinta pero igualmente poderosa la tercera “pata” sobre la que se asienta la Biología Molecular, la más delgada pero quizás la que ha marcado la diferencia con otras disciplinas biológicas. Esta no es otra que la Física, que ha exportado a la Biología Molecular una parte crucial de sus conceptos y técnicas. Sin el desarrollo de la mecánica cuántica y, con ella, de la teoría que explica la existencia de los enlaces débiles, sin el desarrollo de la teoría de la difracción de rayos X, la Biología Molecular simplemente no existiría. Mención especial en este aspecto merece la gigantesca figura de Linus Pauling que, aunque químico, supo como nadie aplicar los conocimientos desarrollados por la nueva Física a la caracterización de los enlaces que hacen únicas a las sustancias biológicas. En este aspecto, la contribución de Pauling es fundamental porque introdujo en el armamento de los biólogos conceptos e ideas imprescindibles para la comprensión de las sustancias biológicas como estructuras tridimensionales cuya forma está íntimamente relacionada con la función que realizan. Los conceptos de *resonancia*, *puentes de hidrógeno*, *enlaces de van der Waals*, eran conocidos por cier-

tos físicos y químicos, pero Pauling los hizo accesibles a la comunidad científica en general y los usó para describir la estructura de las proteínas. Y esto es muy importante, porque no podemos olvidar que la vida se produce, entre otras cosas, por la existencia de los enlaces débiles.

Pero no sólo es importante la contribución de la Física a la Biología Molecular como disciplina científica, sino también la de algunos físicos que, con su personalidad y guía, dieron luz y forma a la disciplina que hoy conocemos; bien por la influencia de sus escritos, como es el caso de Niels Böhr y Erwin Schrödinger; bien por su influencia directa sobre importantes científicos, como es el caso de Leo Szilard; o por el impacto de sus trabajos, como Lawrence Bragg, William Astbury, Max Delbrück, Francis Crick y Maurice Wilkins. La influencia de los físicos comenzó a hacerse notar en los años treinta del pasado siglo, cuando la época dorada de la Física parecía haber pasado y muchos físicos buscaban otros territorios donde desentrañar nuevas leyes. Es el danés Niels Böhr, uno de los padres de la Física cuántica, también uno de los primeros físicos en volver su mirada hacia la biología, la última *terra incognita*, y en pensar que los fenómenos biológicos quizás no puedan explicarse completamente mediante las leyes físicas conocidas. Sus escritos causaron un gran impacto en un joven discípulo suyo, el físico alemán Max Delbrück, quien dedicaría toda su vida a encontrar esas nuevas leyes.

Los primeros trabajos de Delbrück influyeron a su vez en Erwin Schrödinger, el científico austriaco creador de la mecánica ondulatoria y quien, refugiado en Irlanda durante la II Guerra Mundial, escribió tras su finalización un libro de gran impacto en la comunidad científica, especialmente entre los físicos.

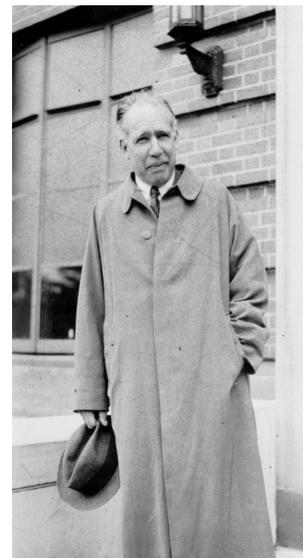
En el libro *¿Qué es la vida?*, lleno de ideas extrañas e incorrectas incluso para la época en que se escribe, Schrödinger anunció una nueva era para los físicos que se dedicasen al estudio de los procesos biológicos. Uno de los problemas que expuso como más excitante era la base física que sustenta el mantenimiento y transmisión de la información genética, y que está en el centro de lo que ahora conocemos como Biología Molecular:

“¿Cómo los genes, tan pequeños comparados con el organismo en el que se encuentran, pueden ser responsables de mantener el orden en éstos? ¿Cómo los genes son capaces en general de resistir las fluctuaciones propias de cualquier sistema?”.

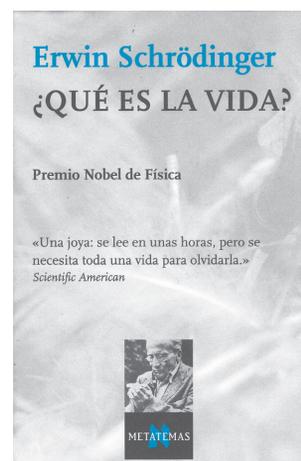
Y para ello ofrece un ejemplo muy revelador:

“¿Cómo el gen que controla el labio de los Habsburgo ha podido mantener la información a lo largo de los siglos teniendo en cuenta que vivimos a 310 °K?”.

Schrödinger propuso que el gen mantiene estable la información porque se encuentra en forma de “cristal aperiódico”. Esta afirmación, una clara contradicción en los términos, es por otra parte y sin que él lo supiera entonces, una clara analogía de la composición del material hereditario,



Niels Henrik David BÖHR (1885-1962). © Edgar Fahs Smith Collection. University of Pennsylvania Library.



Portada del libro QUÉ ES LA VIDA. Editado en España por Tusquets.

el DNA. Schrödinger se apuntó a las ideas expresadas anteriormente por Delbrück sobre la estabilidad atómica de los genes y sugirió que *“de las ideas de Delbrück sobre la sustancia hereditaria, se puede deducir que la materia biológica, sin eludir las leyes de la Física descubiertas hasta ahora, sigue otras leyes físicas que, una vez nos hayan sido reveladas, formarán parte de la Ciencia como las primeras”*.

Las ideas de Schrödinger influyeron en gran manera en una generación de físicos, químicos y biólogos entre los cuales podemos citar a Francis Crick, James Watson, François Jacob, Maurice Wilkins, etc., mientras que a otros grandes científicos como a Sydney Brenner, su lectura le dejó indiferente:

“Casi todos mis colegas dijeron que el libro que más les ha influido ha sido ¿Qué es la Vida? Algunos parecen decir que ‘si no fuera por Schrödinger estaría tocando el violín en el metro’. Yo leí el libro al comienzo de mi carrera y tengo que decir que no recuerdo nada especial en relación a lo que toda esa gente dice”.

La influencia del libro, en cualquier caso, va por dos caminos opuestos. Mientras que Crick, sin duda alguna la figura más señera de la Biología Molecular y ateo militante, penetró en el nuevo campo dispuesto a eliminar los últimos destellos del vitalismo proclamado por los insignes físicos antes citados, Delbrück intentó por todos los medios encontrar esas “nuevas leyes”:

“Mientras que la Física apunta a la búsqueda de leyes universales, los biólogos no pueden aspirar a tanto, ya que una sola célula, que almacena la información sobre miles de millones de años de evolución, representa más un evento histórico que uno físico (...) De la misma manera que encontramos detalles en los átomos —su estabilidad por ejemplo— que no son reducibles a la Física mecánica, podríamos encontrar detalles en la célula que no son reducibles a la Física atómica, pero cuya apariencia se mantiene en una relación de complementariedad con la Física atómica (...) Estas ideas pueden ser consideradas poco ortodoxas pero, al menos, han servido para atraer a la Biología a un físico, a mí”.

Delbrück ejemplifica como nadie esa vana búsqueda y su esfuerzo servirá paradójicamente para apuntalar los cimientos de la naciente disciplina. Ni que decir tiene que Crick, con su liderazgo intelectual en el *Laboratory of Molecular Biology*, y Delbrück a través de la dirección del llamado “grupo de los fagos”, son adalides de las dos escuelas, la estructuralista y la informacionista a las que me he referido anteriormente, dos escuelas que enfrentadas de manera sorda van a dar lugar al desarrollo de la nueva disciplina. ¡Qué mejor encuentro entre las dos escuelas que la determinación de la estructura del DNA, que da cuenta en la simple visualización de la estructura, de cómo se almacena y transmite la información! Este hecho marca, sin duda, el nacimiento de la Biología Molecular y es uno de los hitos científicos del siglo XX, con claras implicaciones sociales y económicas, como veremos en las últimas páginas de este libro.

No perdamos más tiempo, y haciendo caso de las indicaciones del maestro Kornberg, sigamos los pasos de los ácidos nucleicos, de las proteínas y de la información hereditaria para entender cómo se forjó y desarrolló la Biología Molecular.