

# UN CONCEPTO BIOFÍSICO DE VIDA

*Eduardo Mizraji*

En el curso de nuestro siglo, los científicos construyeron una biología admirablemente sólida, hoy en plena expansión y con límites no visibles. Esta consolidación de la ciencia biológica es, en buena medida, la consecuencia de un postulado, establecido vagamente en la segunda mitad del siglo XIX, y enunciado precisamente por Jacques Loeb en la primera década del siglo XX. Este postulado inauguró un concepto biofísico de "vida". Las secuelas de este postulado y las preguntas que hoy en día nos sugiere, serán el tema de esta conferencia.

## Vida celular

Quien observe la expansión de las formas de vida sobre nuestro planeta quizá advierta en sí dos sucesivos sentimientos. Primero, cierta sorpresa admirada ante la variedad de manifestaciones del fenómeno biológico. Luego, cierto desasosiego al descubrir que tal vez lo más difícilmente comprensible sea que uno de esos seres vivos tenga la extraordinaria capacidad de conocer y *saber* que conoce.

Una generalización empírica, hasta ahora no refutada, es que cualquier manifestación biológica está en última instancia basada en la actividad celular. Aun las más complejas performances psíquicas de los seres humanos reposan en complicadas redes de células nerviosas. La célula es la unidad funcional que sostiene a los fenómenos biológicos en todos los niveles de organización.

Asumiremos, entonces, que buscar las bases del fenómeno biológico implica comprender el significado de la organización celular.

Las células ocupan un rango de tamaño bastante preciso, con un límite inferior del orden de 0.1 micras y un límite superior del orden de las 500 micras (si bien hay especializaciones estructurales que extienden este límite, v.g.: prolongaciones de células nerviosas).

La célula, alguna vez concebida como una pequeña gota de protoplasma informe, se nos ha mostrado como una compleja organización. El mundo intracelular y el extracelular están separados por una membrana con una especial capacidad de selección. El ambiente intracelular es un sistema de recintos, anatómicos o funcionales. Estos ambientes de arquitectura elaborada son el escenario de una continua serie de eventos moleculares.

Durante la primera mitad de este siglo, la Bioquímica esclareció en buena parte el plan general de estos eventos moleculares. Una precisa administración de destrucciones moleculares consigue transferir la energía desde los nutrientes (v.g.: azúcares), hacia otras moléculas que guardan esta energía en sus enlaces químicos (v.g.: adenosín-trifosfato, ATP). La energía almacenada en moléculas como el ATP es variadamente utilizada (v.g.: construcción de macromoléculas, mantenimiento de potenciales eléctricos a través de las membranas, generación de fuerzas mecánicas y movimientos por transductores moleculares, etc.)

Todos estos procesos involucrados en la obtención y la utilización de energía ocurren debido a que existen catalizadores macromoleculares relativamente específicos. Estos catalizadores, llamados enzimas, son

responsables de prácticamente todos los eventos moleculares que tienen lugar en la célula viviente. Sin ellos, las reacciones bioquímicas no se realizarían a las temperaturas a las que viven las células.

Es el sistema de enzimas presente en una región del medio celular, quien define la organización espacio-temporal de las transformaciones moleculares. El orden de los acontecimientos bioquímicos es impuesto por el espectro de actividades enzimáticas, que seleccionan trayectorias precisas en la vasta red de las transformaciones moleculares potencialmente realizables.

Las enzimas son proteínas de peso molecular elevado (rango aproximado: 10.000 -1.000.000), y su especificidad es debida en buena parte a las propiedades geométricas de los sitios de reconocimiento para sus sustratos. La capacidad catalítica de estas proteínas reside en una estructura globular, y a la formación del sitio activo concurren regiones distantes en la cadena lineal del polímero, pero adyacentes en la cadena plegada.

En la segunda mitad de este siglo se consolidó la Biología Molecular, y se avanzó considerablemente en el esclarecimiento de los principios que gobiernan el almacenamiento y la transmisión de la información genética. Se demostró el principio de complementariedad de bases nitrogenadas y la estructura doble helicoidal de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN), principal constituyente del material genético. Se demostró la correspondencia entre regiones de la molécula de ADN y cadenas polipeptídicas (polímeros de aminoácidos que una vez plegados constituyen las subunidades proteicas), y se descifró el código genético, esto es, el conjunto de reglas de correspondencia entre tripletes de bases del ADN y aminoácidos. Se encontró que estas reglas de correspondencia son las mismas para todas las especies celulares estudiadas. Se comenzó a hablar, entonces, de la universalidad del código, concepto empírico que conserva hoy casi indemne su validez.

Los sistemas enzimáticos y el sistema genético tienen una dependencia mutua: las secuencias de aminoácidos de las proteínas enzimáticas están registradas en la molécula de ADN, y todas las acciones que permiten transcribir y traducir el mensaje grabado en el ADN requieren la preexistencia de enzimas apropiadas. Asimismo, el propio código genético está "inscripto" en la geometría de los sitios de reconocimiento de las enzimas aminoacil-sintetasas, que establecen la conexión entre los ácidos ribonucleicos (ARN) de transferencia y el aminoácido correspondiente.

El descubrimiento de las proteínas alostéricas mostró las bases fisicoquímicas de la implementación de sistemas moleculares de regulación. En estas proteínas alostéricas, aparte de los eventuales sitios de unión para sus sustratos, existen otros sitios a los que pueden unirse diversas moléculas (los efectores alostéricos) que modulan el estado de la proteína. Estas proteínas alostéricas son utilizadas en las células en forma extremadamente versátil (por ejemplo, regulando la expresión de los genes, los flujos a través de vías metabólicas, etc.).

Hoy sabemos que en las membranas celulares existen complejos dispositivos moleculares como los receptores, las enzimas transportadoras y los canales iónicos, en cuya estructura intervienen fundamentalmente proteínas. Estos dispositivos de las membranas están por lo tanto codificados por el sistema genético de la célula. Casi todas las células exhiben un potencial eléctrico a través de sus membranas; las células excitables están diferenciadas de modo de poder generar en sus membranas señales electroquímicas con la capacidad de propagarse hacia células vecinas. La existencia de estas señales electroquímicas depende de modo fundamental de ciertas proteínas que constituyen los canales iónicos. En el sistema nervioso, la información se codifica usando abundantemente estas señales electroquímicas.

Actualmente, nuestro conocimiento de la biología celular muestra una acelerada evolución, y múltiples nuevos tópicos están desarrollándose en estos últimos años. En todo caso, la noción que seguramente permanecerá incambiada es que las células de los organismos evolucionados que hoy habitan la Tierra exponen una extremadamente compleja organización. "Extremadamente compleja organización" quiere decir que estas células son muy distintas de los objetos que, en ausencia de sistemas biológicos, la sola actuación del azar de los eventos fisicoquímicos parece poder construir.

Un organismo autónomo puede estar constituido por una sola célula (por ejemplo, bacterias o protozoarios), mientras que en otros organismos las células se asocian y se especializan. En los seres multicelulares, la individualidad celular se pone al servicio de una individualidad que la excede.

Los virus, objetos casi cristalinos dotados de un sistema genético constituido por ADN o ARN y de un envoltorio estructurado por un conjunto de proteínas, son parásitos intracelulares carentes de autonomía; sólo pueden reproducirse utilizando la maquinaria bioquímica de las células en las que se introducen. Es interesante notar que para que una célula sea invadida por un virus, suele ser necesario que la célula disponga en su membrana de ciertas proteínas capaces de "recibir" a ese virus. Quizá la discusión sobre si los virus son seres vivos repose sobre una cuestión de definición. En todo caso, el sistema constituido por un virus más la célula a la que invade, es un nuevo objeto biológico con propiedades particulares.

¿Pueden los sistemas biológicos ser incorporados con naturalidad a una visión unitaria del universo físico? Trataremos de ver, en lo que sigue, que el "sí" desafiante con que se contestó por los fines del siglo XIX a este tipo de pregunta, sigue estable (¿y desafiándonos?) un siglo después.

## **Mecánica biológica y eslabones perdidos**

En la introducción de un libro hoy casi olvidado, "La dinámica de los fenómenos de la vida", publicado en 1906 por el biólogo alemán Jacques Loeb, leemos: "En las lecciones que siguen, consideraremos a los seres vivos como máquinas químicas, compuestas esencialmente de materias coloidales, y que poseen la propiedad de desarrollarse, mantenerse y reproducirse automáticamente". Y luego Loeb añade: "Nada impide suponer que las ciencias experimentales puedan lograr un día producir artificialmente máquinas vivientes."

El tránsito entre el siglo XIX y el siglo XX fue el escenario de una intensa confrontación ideológica entre los biólogos. Según el dualismo predominante, los objetos del mundo físico sólo podían devenir objetos del mundo de lo viviente al ser embebidos por una suerte de fluido particular que los "animara". Desde esta postura, todo esfuerzo para entender el fenómeno biológico sólo utilizando leyes de la física y de la química era estéril pues evitaba la búsqueda de lo esencial. Los fluidos y los campos vitales por un lado, más los objetos de la física y de la química por el otro, eran las dos realidades naturales de cuya interacción surgirían las explicaciones científicas valederas. Y, surgirían también con base científica indiscutible algunos corolarios, como la independencia del espíritu de la materia (no lo recíproco), y la inmortalidad del alma.

Lo que para los dualistas eran los caminos hacia el fracaso, eran para los monistas las únicas vías hacia el triunfo. Los monistas exigían explicaciones unitarias. A partir del esfuerzo y el entusiasmo a veces desaforado de hombres como Ernst Haeckel, Thomas Henry Huxley, Wilhelm Roux y Jacques Loeb, se consolidó en el campo biológico una ideología monista pragmática. Estos monistas, al revés que los dualistas, creían que cualquier esfuerzo para buscar entender el fenómeno biológico sólo debía utilizar las leyes de la química y de la física.

El concepto biofísico de vida enunciado por Loeb y transcrito previamente, el libro que lo enuncia, el propio Loeb, están hoy oscurecidos en la memoria de los científicos por un tipo de olvido singular: el olvido por el hábito. Tantas son las veces en que este concepto se ha mostrado consistente y fértil, que estos postulados quedaron fuera del campo de la conciencia para buena parte de la comunidad de biólogos, así como con el hábito quedan fuera de la conciencia muchos de los actos mecánicos de un conductor de automóvil, actos a veces aprendidos con dificultad y aprehensión.

ERNESTO HAECKEL  
PROFESOR DE ZOOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE JENA

HISTORIA  
DE  
**La Creación**  
DE LOS SERES ORGANIZADOS  
SEGÚN LAS LEYES NATURALES

*Traducción de Cristóbal Litrán*

TOMO PRIMERO



**F. Sempere y C.ª, Editores**  
*Calle de Isabel la Católica, número 5*  
VALENCIA

**Fig. 1** – Portada de la edición española de la “Historia de la Creación” de Haeckel.

Es la evolución (y la expansión) de la ideología postulada por estos monistas, y talentosamente canalizada por Loeb, la responsable del vasto panorama que hoy tenemos de la vida celular. La Bioquímica de los años 30, la Biología Molecular de los años 50, la Biología Celular de los años 80, son secuelas del dogma mecanicista del que Loeb se hizo eco en su enunciado de 1906.

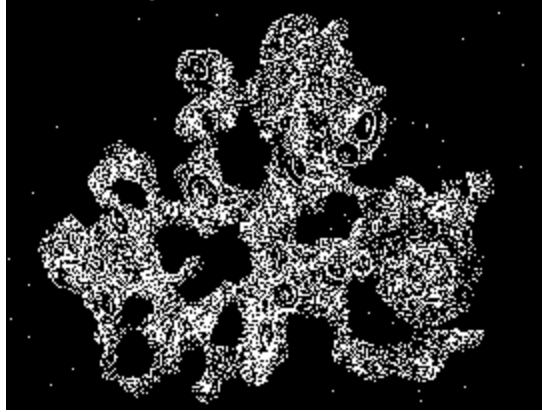
En 1918 Loeb fundó el *Journal of General Physiology*, revista militante que publicó algunos de los más importantes trabajos sobre fisicoquímica biológica durante los años 20, y que en nuestros días vuelve a florecer con la eclosión de las investigaciones sobre canales iónicos.

En Buenos Aires, José Ingenieros publicó un libro extraordinario, "Principios de Psicología", cuya primera edición es de 1911. Hombre de la misma estirpe apasionada de los Haeckel y los Loeb, y fuertemente influenciado por el enfoque termodinámico de W. Ostwald, Ingenieros establece las bases para un potencial desarrollo de una psicología biológica, donde las funciones mentales surgieran como un corolario natural de la evolución de la materia ante condiciones fisicoquímicas cambiantes. Leído en los años 80, la profundidad y la actualidad conceptual del libro de Ingenieros no puede no sorprender. El concepto biofísico de vida, que dio cuenta de buena parte de los acontecimientos de la biología celular, no se había mostrado aún eficaz ante el enigma de los fenómenos mentales. En la hora actual se están realizando avances notables en nuestra comprensión de la dinámica de las redes neurales biológicas. Las ideas representadas por Ingenieros, secuela inmediata de las ideas representadas por Loeb, tras varias décadas de vida suspendida, comienzan a moverse y a mostrarse irrefrenables.

El concepto mecanicista ha sido interminablemente ridiculizado por sus muchos desbordes y sus muchos errores. La apasionante historia del *Bathybius haeckelii* es la crónica de un gran error basado en una gran idea. Ernst Haeckel fue un hombre con una poderosa inteligencia y un anhelo apasionado de visiones unitarias. Zoólogo experto en organismos microscópicos, fue uno de los más eficaces difusores, junto con su amigo Thomas Huxley, de las ideas evolucionistas de Charles Darwin. Su enunciado de la "ley biogenética fundamental" o ley de la recapitulación ("la ontogenia es una repetición, una recapitulación breve y rápida de la filogenia, en conformidad a las leyes de la herencia y la adaptación"), enunciado imperfecto, corregible y en parte corregido, ha enfatizado un enigma que todavía espera ser resuelto. Basta para describir la pasión y el estilo de Haeckel, el título de un libro que publicó en 1868: "Historia de la creación de los seres organizados según las leyes naturales" (véase la Fig.1).

Una necesidad teórica en el marco materialista y mecanicista de Haeckel, era la existencia de formas celulares primigenias, que serían la exacta frontera entre lo inanimado y lo viviente. Estas células hipotéticas fueron llamadas por Haeckel "móneras". Las móneras serían volúmenes mínimos de protoplasma con capacidad de reproducirse, pero también capaces de organizarse por generación espontánea a partir de la materia inerte. Encontrar estas células primitivas se volvió un desafío para muchos naturalistas de la época.

Por el año 1857, durante los sondeos preparatorios del tendido de un cable submarino, los tripulantes de la nave "Cyclops" extrajeron del fondo del océano Atlántico una sustancia viscosa de aspecto no familiar. Muestras de esta sustancia fueron llevadas a Inglaterra. Años más tarde, Huxley reexamina las muestras y poco después publica, en una prestigiosa revista científica de la época, la descripción de la primera mónera. Propone para esta mónera el nombre *Bathybius haeckelii*, en homenaje a su amigo e inspirador. Haeckel compartió con Huxley el entusiasmo por el hallazgo de este eslabón perdido, y con científica naturalidad lo describe en las páginas de su "Historia de la creación" (Fig.2). Algún tiempo después, en el laboratorio de química del buque "Challenger", Buchanan reexaminó la composición química del Bathybius y no consiguió encontrar compuestos orgánicos. El Bathybius, gel de sales minerales, se desplomó. Huxley aceptó su error con su elegancia habitual, y su prestigio científico permaneció intocado. Las móneras de Haeckel esperan todavía hoy ser encontradas.



**Fig. 2** - Imagen del Bathybius. En la leyenda correspondiente en la "Historia de la Creación" se lee: "Bathybius Haeckeli, u organismo protoplasmático que vive en el mar a grandes profundidades. La figura representa, con un gran aumento, la red protoplásmica desnuda sin los discólitos y los cyatólitos encontrados en otras moneras y que son probablemente producto de excreción".

Otra situación famosa nos fue dada por el biólogo francés Stéphane Leduc, quien sintió que los fenómenos osmóticos eran el fundamento explicativo de los procesos de crecimiento, morfogénesis y reproducción de los organismos vivientes. Muchos años de experimentación lo llevaron a producir con sistemas artificiales que combinaban semipermeabilidad, difusión y precipitación, formas muy similares a las de diversos sistemas y procesos biológicos: crecimiento de hongos, patrones de segmentación de artrópodos, movimientos cromosómicos, etc. A tal nivel de fama llegaron los experimentos de Leduc, que un libro serio y riguroso como la "Fisiología General" de Eric Ponder, escrito por los años 20, reproduce sus hermosas imágenes de "división mitótica artificial". El futuro mostró que los procesos de crecimiento y división celular operaban según mecanismos diferentes de los asumidos por Leduc. (Relatos detallados y documentados sobre el episodio del Bathybius y sobre la historia de las imágenes osmóticas de Leduc se encuentran en el libro "Le petit savant illustré" de Pierre Thuillier, Seuil, 1980).

La evolución de nuestro sistema cultural nos muestra que los grandes errores de los científicos monistas coexistieron con sus hartos más grandes aciertos, y que en buena parte nuestra época es obra de ellos. Pero el desafío de entender con precisión operacional qué cosa es un sistema biológico aún subsiste. ¿Puede existir alguna condición física que permita una demarcación exacta entre lo inerte y lo viviente?

## Los umbrales de complejidad

Hoy creemos entender que un sistema biológico es un objeto sometido a dos necesarias "obligaciones": la obligación termodinámica y la obligación cibernética.

*La obligación termodinámica consiste en ser un sistema abierto generador de estructuras macromoleculares ordenadas.* El resultado de todo el dispositivo genético-bioquímico de una célula es la creación de condiciones aptas para el cumplimiento de esta obligación. La evolución de nuestra comprensión de la termodinámica durante este siglo, no ha hecho otra cosa que confirmar la consistencia termodinámica de los objetos vivientes. Nada encontramos en un ser vivo que no resulte de un sometimiento estricto a los postulados termodinámicos. Toda la sutileza de la bioquímica celular representa una sofisticada estrategia de administración de las tendencias a la desorganización que el segundo principio de la termodinámica prevé. Las fluctuaciones térmicas determinan que los sistemas macromoleculares ordenados de la célula estén condenados a la desorganización y ulterior destrucción. El estado más o menos estacionario que en una

escala de tiempo corta exhibe un ser vivo, es el resultado de una sustitución continua de las pérdidas. En este contexto, esta sustitución es la razón de ser de la bioquímica celular.

*La obligación cibernética consiste en tener sistemas de regulación capaces de mantener a las variables esenciales del organismo dentro del dominio de estabilidad.* En los organismos actuales, el cumplimiento de la obligación cibernética impone diferentes niveles de regulación. Por ejemplo, las diversas partes de un mamífero complejo como el ser humano tienen distintos grados de tolerancia a la falta de oxígeno: en el sistema nervioso central, la corteza cerebral es sumamente sensible a la falta de oxígeno y muere a los pocos minutos de anoxia; en cambio tegumentos como la piel, toleran una anoxia más prolongada. Esto determina que el flujo de sangre en el cerebro sea para el organismo una variable más relevante que el flujo de sangre en la piel. La Fisiología, ciencia de los grandes sistemas de regulación, muestra que estos sistemas de regulación se focalizan sobre ciertas variables esenciales. El conjunto de variables esenciales define una especie de espacio multidimensional en el cual hay un volumen crítico, el dominio de estabilidad. Si el punto multidimensional que define el estado del conjunto de variables esenciales sale de este volumen, entonces el sistema ingresa en un proceso de inestabilidad. Este proceso librado a sí mismo conduce a la muerte. Los sistemas de regulación de la fisiología propenden a mantener a las variables esenciales dentro de su región de estabilidad.

Las ideas básicas sobre estabilidad de los sistemas biológicos están trazadas por el pensamiento de Claude Bernard, Walter Cannon y William Ross Ashby. Por 1950, Ashby desarrolló la noción de sistema ultraestable, y estableció condiciones que presumiblemente deben ser satisfechas por los sistemas complejos capaces de regular variables esenciales.

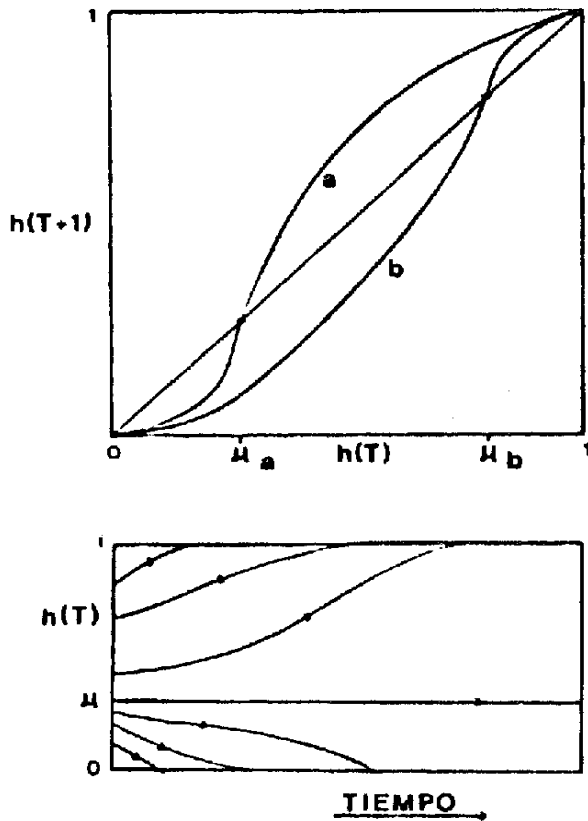
Ahora bien, ¿cuáles son las condiciones mínimas de existencia de un sistema capaz de cumplir con las dos obligaciones mencionadas? No lo sabemos. El más pequeño de los organismos actualmente conocidos es el micoplasma PPLO (pleuro-pneumonia-like-organism). Se trata de un organismo unicelular y su tamaño es de unas 0.1 micras. Esta célula carece de núcleo, pero dispone de sistemas enzimáticos y de un genoma construido sobre ácidos nucleicos, análogos a los de las células más complejas.

Una cuestión importante es la de si esa especie de simbiosis que muestran las células contemporáneas entre el sistema genético y los sistemas enzimáticos, es parte de las condiciones mínimas para la existencia de un sistema biológico. En este campo de reflexión, estimulante y ambiguo, surgió en los últimos años un elemento inesperado al descubrirse las capacidades catalíticas de los ácidos ribonucleicos. Estas capacidades catalíticas del ARN fueron detectadas por el grupo de Cech al descubrir la autoexcisión de intrones, y hasta ahora permanece circunscrita a un ámbito limitado. Sin embargo concentró la atención sobre el ARN como candidato a molécula biológica primigenia, a la vez potencialmente dotada de poder catalítico y portadora de información.

Una idea recurrente es que podría existir un sistema con capacidades metabólicas y sin genoma. Este sistema sería un recinto permeable a pequeñas moléculas y contendría polímeros capaces de catalizar la síntesis de otros polímeros a partir de moléculas más pequeñas que difunden desde el entorno. En un estudio sobre la mecánica estadística del plegamiento de polímeros lineales. P.G. de Gennes investigó por 1969 la probabilidad de obtener conformaciones en las que regiones distantes en la cadena lineal, queden adyacentes en la cadena plegada. Encontró que la probabilidad de existencia de estas conformaciones "exitosas" (la adyacencia de regiones es un requisito para las capacidades catalíticas versátiles de los catalizadores biológicos) dependía de forma muy singular de la longitud de la cadena entre las regiones consideradas. De Gennes encontró que existía una longitud crítica en la que esta probabilidad pasaba bruscamente desde casi cero hasta casi uno. Es esperable, entonces, que sea a partir de una longitud crítica para el polímero total, que aparezcan propiedades catalíticas interesantes. Esto requiere la preexistencia de un mecanismo de síntesis de polímeros suficientemente complejo como para superar la longitud crítica.

Imaginemos un polímero relativamente largo y que haya sido construido por una sucesión de eventos catalíticos operando, por un lado, sobre los polímeros incompletos, y por otro lado, sobre los monómeros presentes en el ambiente. Supongamos que los catalizadores son, a su vez, polímeros. Entonces, por cada

polímero existente, hay un conjunto de polímeros responsables de su síntesis. Recientemente, autores como Freeman Dyson y Stuart Kauffman han desarrollado modelos matemáticos para la dinámica de conjuntos de polímeros con autonomía de síntesis. Estos conjuntos de polímeros definen una red metabólica mínima. Podemos imaginar un cierto umbral de complejidad del sistema, a partir del cual el conjunto de polímeros responsable de la síntesis de un polímero dado, es un subconjunto del total. Es decir, cada polímero tiene entre sus vecinos a los responsables de su propia síntesis. Los modelos de redes metabólicas publicados por Dyson y Kauffman entre 1982 y 1986, presentan casi idénticas propiedades dinámicas que los modelos estudiados por von Neumann en los 50 sobre computación fiable con componentes no fiables, y los modelos estudiados por Ashby, von Foerster y Walker en los 60 sobre redes neurales. En este tipo de modelo, se investiga la dependencia de una variable  $h(T+1)$  evaluada en un instante  $(T+1)$ , del valor de esa misma variable  $h(T)$  evaluada en el instante previo  $T$ . El tiempo se asume como una variable discreta; la función  $h(x)$  es una frecuencia relativa (o densidad) y su valor está entre 0 y 1. En nuestro caso,  $h(T)$  representa la densidad de polímeros catalíticos en el interior de una célula elemental y en el instante  $T$ . En casos en que la dependencia funcional  $h(T+1) = F[h(T)]$  es sigmoidea, se demuestra que los estados  $h=0$  y  $h=1$  son estacionarios y estables, y que existe un estado estacionario intermedio  $h=u$  inestable (Fig. 3). Este valor  $u$  representa un "umbral de activación" tal que un sistema de polímeros cuya densidad de polímeros catalíticos supere a  $u$ , evolucionará construyendo los polímeros que faltan y alcanzará el estado  $h=1$ , de completa autosuficiencia catalítica.



**Fig. 3 - Gráfico superior:** Comportamiento dinámico de dos redes metabólicas con curvas en S (o sigmoideas); la curva b corresponde a una red más evolucionada que la a. **Gráfico inferior:** Evolución temporal de una red metabólica para distintas condiciones iniciales.



En cambio, si la densidad es inferior a  $u$ , los polímeros catalíticos, sujetos a las perturbaciones termoquímicas que estropean polímeros individuales, no podrán reponer las pérdidas y su densidad disminuirá hasta  $h=0$ . El valor del umbral  $u$  depende del número promedio de actos de catálisis necesarios para sintetizar un polímero catalítico.

En este marco interpretativo, de modo análogo a lo que sugieren Dyson y Kauffman en sus modelos, "vida" y "muerte" pueden ser asimilables a los estados  $h=1$  y  $h=0$  respectivamente. Para estas células elementales e hipotéticas, la condición de demarcación entre estado viviente y estado muerto existe. Todo depende de que la densidad  $h$  esté por encima o por debajo del umbral de complejidad  $u$ .

En una célula contemporánea, los sistemas catalíticos utilizan una codificación estricta de su estructura vía ADN, ARN, y enzimas accesorias. En estas células modernas, el umbral de complejidad  $u$  debe ser muy cercano a 1, lo que implica una clara irreversibilidad estadística de la muerte celular (una discusión profunda sobre esto puede encontrarse en el libro de Freeman Dyson "Origins of Life", Cambridge University Press, 1985).

El genoma representa una especie de memoria que, entre otras cosas, retiene y codifica conformaciones exitosas de polímeros catalíticos. A su turno, estos polímeros catalíticos definen una precisa modalidad de acontecimientos espacio-temporales. En la visión de algunos investigadores, el genoma podría ser una adquisición evolutiva tardía, quizá resultado de una simbiosis feliz. Casi nada sabemos aún sobre cómo esta especie de memoria se instaló, y por ahí subsisten algunos de los más importantes y profundos enigmas de nuestro tiempo.

Querría permitirme aquí una conjetura que, hasta donde alcanza mi conocimiento, no ha sido aún explorada. Supongamos que existen polímeros catalíticos no muy eficaces ni muy específicos. Imaginemos ahora que en presencia de ciertos efectores moleculares pequeños, estos catalizadores aumentan su eficacia catalítica y se vuelven muy específicos. Estos efectores podrían complementar directamente la capacidad catalítica del sitio activo, o podrían actuar como efectores alostéricos. En este último caso, el polímero podría estar asociado a otra subunidad polimérica, y poseer varios estados conformacionales estables. En estas condiciones, la sucesión de etapas catalíticas  $C_1, C_2, \dots, C_n$ , que conduce a la construcción de un nuevo polímero catalítico, podría ser promovida por una sucesión de efectores  $F_1, F_2, \dots, F_n$  actuando sobre un sistema de catalizadores poco específicos (o sobre un catalizador único). La consolidación física (v.g.: por uniones covalentes) de una sucesión de efectores puede conducir a una estructura polimérica  $F_1'-F_2'-\dots-F_n'$  que retiene (memoriza) la configuración temporal de los actos catalíticos que conducen a un polímero dado. Estos efectores consolidados, podrían ser el germen de un genoma.

¿Existen complejidades máximas? Quizá la respuesta sea afirmativa. Los experimentos numéricos de Ashby sobre estabilidad de sistemas ricamente conectados, muestran que en los casos estudiados hay un nivel de conectividad a partir del cual la probabilidad de logro de sistemas estables cae bruscamente desde valores cercanos a uno a casi cero. Estos resultados han conducido a pensar que el enriquecimiento en complejidad quizá necesite la partición del sistema en subsistemas estables (el biometrista francés Eugene Schreider llegó a conclusiones similares estudiando experimentalmente correlaciones estadísticas entre variables fisiológicas en el individuo humano). Posiblemente el tamaño máximo alcanzable por una célula sea impuesto, de una manera que aún no conseguimos entender, por la relación conectividad-estabilidad.

## Conclusión

*¿Qué abismos de inteligencia y de emoción la Vida será capaz de encontrar en el laberinto de sus azarosos avatares? Ts'ui Pen*

Los sistemas biológicos son grandes generadores de variedad y poco podemos decir sobre su futuro no inmediato. La evolución es el resultado de un dilatado juego en que se responde con estrategias adaptativas a la variedad de perturbaciones que opone el ambiente. Como dice Monod, la evolución no es una ley, es un fenómeno. Su resultado puede ser una maravilla pero también una catástrofe.

Teorizando sobre los orígenes de la vida. Cairns-Smith postuló la idea de la sustitución genética ("genetic takeover"), según la cual los genomas actuales, construidos sobre ácidos nucleicos, provendrían de otra clase de genoma constituido por estructuras minerales. La singular evolución de nuestra cultura y nuestra tecnología ha conducido a varios autores a imaginar que estamos ante las puertas de una nueva sustitución: la sustitución cognitiva.

Posiblemente esté ya estructurándose un futuro organismo, por la simbiosis funcional del hombre con sus artefactos. Quizá nuestros computadores de hoy terminen conformando mañana una especie de genoma informático que guíe y controle la construcción de individuos humanos. O quizá los humanos prefieran excluirse de detalles tediosos de los procesos industriales y científicos, y por consiguiente decidan extremar la autonomía de sus máquinas. Entonces tal vez consigan fabricar objetos que sean, en casi todos los campos de la acción, más rápidos, más fiables, y capaces de decisiones más eficaces que los operadores humanos. En este marco de propósitos casi seguramente se logre que estas máquinas exhiban cierta autonomía reproductiva. ¿Podrán estos objetos elaborar un sistema cognitivo más performante que el nuestro? ¿Podrán, en algún momento, descartarnos?

Pero también puede ocurrir que en algún rincón imprevisto, un desapercibido ser viviente esté aguardando, sin poder sospecharlo, que llegue la hora de su despliegue evolutivo. Y bien sabemos que no es imposible que a este ser marginal le sea dado heredar un mundo devastado por hombres y máquinas demasiado inteligentes.

## Discusión

P: ¿Cómo se explica el hecho de que si en el Universo la entropía aumenta, en los seres biológicos ella disminuye?

R: Quizá se debería comenzar recomendando cierta cautela respecto a estas cuestiones. Creo que no sabemos medir la entropía de un ser viviente, no sabemos cómo definir la entropía de una cosa tan complicada. Creemos que todo lo que ocurre en un ser viviente es exergónico, esto es, ocurre en el sentido de la reducción de la energía libre. Sabemos que la entropía de un subsistema inmerso en un sistema más extenso, puede reducirse a expensas de un aumento de la entropía del entorno. Se suele aceptar que un objeto biológico puede reducir su entropía pero que al hacerlo, provoca un aumento de la entropía en su alrededor tal que en el balance hay un aumento total. Sin embargo, en la aplicación cuantitativa de la termodinámica a situaciones muy alejadas del equilibrio, como es el caso de los sistemas biológicos, hay cuestiones muy básicas que no están del todo resueltas. Por ejemplo, no nos es claro si las funciones termodinámicas clásicas, entropía, energías libres de Gibbs y de Helmholtz, etc., son las funciones apropiadas para nuestra situaciones. Todas estas funciones fueron definidas para el equilibrio, y su extensión fuera de este dominio de definición involucra algunos riesgos. Quiero enfatizar que no se discuten los postulados de la termodinámica. Lo que no es claro es si ciertas funciones matemáticas definidas para situaciones de equilibrio y heredadas de una época en que el problema era entender a las máquinas de vapor, son las apropiadas para atacar problemas planteados por los sistemas bioquímicos.

P: ¿Hay trabajos experimentales sobre construcción de células elementales?

R: Sí. en particular el grupo de Sidney Fox, de la Universidad de Miami, ha trabajado extensamente en la construcción en el laboratorio de microesferas limitadas por membranas lipídicas y conteniendo polipéptidos artificiales con poder catalítico.

P: ¿Cuál es la excepción a la universalidad del código genético?

R: La primera encontrada fue en el código del ADN mitocondrial. donde algunos tripletes no correspondían al código "universal".

P: ¿Sería factible provocar perturbaciones en catalizadores inactivos, de modo de llevarlos a activos, y provocar la resurrección de una célula elemental?

R: En el marco de los modelos elementales discutidos, sí. Pero probablemente esa capacidad de resurrección dejaría de ser prácticamente factible en cuanto el sistema pasara a ser suficientemente complejo como para ser interesante.

P: ¿A la luz de la concepción de la arquitectura celular según los actuales conocimientos, cómo se concibe la estructura y la función de la célula cancerosa?

R: En este asunto seguimos lejos de entender las cosas como desearíamos. Y yo sé muy poco sobre este tema tan importante. Quizá las novedades están en el dominio de los oncogenes. Se descubrió que genes que existían en virus responsables de la transformación cancerosa de ciertas células, existían también en células normales. Según parece, en las células normales, estos oncogenes son responsables de la fabricación de ciertas proteínas que la célula utiliza en sus procesos fisiológicos. Se piensa que el mecanismo de la transformación maligna podría estar vinculado con perturbaciones en la regulación de este tipo de gene. En todas estas cosas están trabajando laboratorios de primera línea, y esperemos que pronto surjan novedades.