

# De Darwin y Mendel a la biología de sistemas

Moisés Santillán Zerón

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN,  
Unidad Monterrey, Vía del Conocimiento 201,  
Parque PIIT, 66600 Apodaca NL, México.  
msantillan@cinvestav.mx

## 1. Introducción

En apariencia, la física y las matemáticas, por un lado, y la biología, por el otro, han evolucionado siguiendo caminos distintos y separados. Durante la Ilustración, en el siglo XVIII, se desarrolló la clasificación actual de las ciencias. Desde entonces ha prevalecido la idea de que las ciencias fisicomatemáticas y las biológicas son como las ramas de un árbol que rara vez se tocan y nunca se entrecruzan. La realidad, sin embargo, es diferente. Desde los albores de la ciencia moderna ha habido científicos trabajando en la interface entre ambas grandes ramas de la ciencia. William Harvey descubrió la circulación de la sangre apoyándose en un modelo matemático. El estudio de la electrodinámica se inició con los trabajos de Galvani y Volta<sup>1</sup> sobre electricidad animal. Más tarde, Helmholtz<sup>2</sup> inventó el miógrafo y el oftalmoscópio, midió por primera vez la velocidad de conducción del potencial de acción en el axón de una motoneurona, descubrió la primera ley de la termodinámica en base a sus estudios sobre metabolismo, y realizó importantes estudios sobre la fisiología del oído, de los cuales se derivan todas las teorías de resonancia modernas.

Durante el siglo XX, la electrofisiología recibió un gran impulso. Esta ciencia se encarga del estudio de la interacción entre órganos y tejidos biológicos con campos eléctricos y magnéticos. Muchos científicos con una formación sólida en física y matemáticas contribuyeron a su

---

<sup>1</sup>Ambos médicos.

<sup>2</sup>También educado como médico, aunque es mejor conocido por sus contribuciones a la física.

desarrollo. Entre otros: Archivald V. Hill, Bernard Katz, Max Planck, Walter Nernst, Kenneth S. Cole, Alan L. Hodgkin, Andrew, F. Huxley, Erwin Neher y Haldan K. Hartline. Algunos de los momentos culminantes de esta disciplina fueron la explicación del potencial de acción<sup>3</sup>, el modelo de Huxley de la contracción muscular, y la invención de la técnica de *patch clamp* por parte de Neher. Hoy en día, la electrofisiología es una ciencia boyante que incluso ha influenciado el nacimiento y desarrollo de otras ciencias como la neurología, la ciberética, la robótica, la computación, etc.

En este orden de ideas, el desarrollo del darwinismo, de la genética, de la biología molecular y de la reciente ciencia conocida como biología de sistemas también se ha visto grandemente favorecido por la colaboración interdisciplinaria entre matemáticos, biólogos y físicos. En las siguientes secciones ahondaremos en estos ejemplos. En particular, en el caso de la biología de sistemas nos detendremos en los objetivos de esta ciencia y revisaremos algunos resultados recientes que permiten responder a una de las críticas más recurrentes al darwinismo que lo acusa de ser una tautológica.

## 2. Darwinismo y genética

En 1859 Charles Darwin publicó el libro *Sobre El origen de las especies por selección* natural. En dicha obra Darwin introdujo su célebre teoría de la evolución. Ésta establece que la competencia entre los individuos de una población es el motor de la evolución, y lo que eventualmente conduce al origen de una nueva especie. Inusualmente para un libro científico, el *Origen de las especies* fue un rotundo éxito de venta. Las 1,250 copias de la primera edición se vendieron desde antes de aparecer en los estantes. Por otra parte, este libro desencadenó un intenso debate en los ámbitos religioso, social, intelectual y científico. Por doquier aparecieron defensores y detractores de la nueva teoría. Todos desde la infancia hemos leído o escuchado cómo sectores importantes de la sociedad rechazaron al hoy llamado darwinismo en base a razones de índole moral. Sin embargo, poco se sabe del debate que se dio en el medio científico y de sus consecuencias.

La hipótesis de selección natural de Darwin, tal cual fue publicada, estaba lejos de ser una teoría en el sentido formal de la palabra. Esto se debió principalmente a que no descansaba en una teoría de la herencia adecuada y a que carecía de un formalismo estadístico matemático que

---

<sup>3</sup>Descubierta por Hodgkin y Huxley con la ayuda de modelos matemáticos.

validara sus conclusiones principales. En consecuencia, de las muchas críticas recibidas por el darwinismo clásico, una de las más difíciles de superar fue la hecha por Fleeming Jenkin<sup>4</sup>, quien demostró formalmente que cualquier carácter novedoso que apareciese en uno o unos pocos individuos estaría condenado a desaparecer en pocas generaciones pues se diluiría al aparearse estos individuos “mutantes” con el resto de la población.

Esta crítica ocasionó que una gran cantidad de científicos con formación sólida en física y matemáticas se interesaran en la teoría de Darwin. A la larga, ellos dieron al darwinismo los fundamentos matemáticos de que carecía, dando origen a lo que hoy en día se conoce como neodarwinismo. En los siguientes párrafos revisaremos brevemente esta historia.

Francis Galton<sup>5</sup> fue el primero en tomar la estafeta. Galton logró cuantificar con precisión qué fracción de un carácter se pierde en cada generación si no hay ningún mecanismo que detenga su dilución. De hecho, sus resultados hicieron ver de manera más clara de lo que Jenkin suponía que en todas las poblaciones existe una fuerte tendencia hacia la mediocridad. Sin embargo, Galton también propuso que la selección natural de Darwin puede romper este equilibrio y permitir que un carácter novedoso se vuelva mayoritario.

Pearson y Weldon dieron continuidad a los trabajos de Galton, su tutor. Pearson fue un matemático, filósofo natural y teórico social. Una de sus contribuciones más importantes fue desarrollar el análisis estadístico al grado de poder demostrar la existencia de variaciones continuas en una gran variedad de fenómenos. La tarea de comprobar que los cambios biológicos son alimentados por variaciones continuas fue llevada a cabo por Weldon, el colaborador biólogo de Pearson. Weldon demostró que una gran cantidad de caracteres en poblaciones de plantas y animales obedecen una distribución gaussiana. Además, al estudiar situaciones en que lo anterior no se cumple, fue el primero en proporcionar evidencia experimental de la selección natural.

La carencia del darwinismo clásico de una teoría de la herencia adecuada resulta evidente al tomar en cuenta que Darwin mismo, inspirado por Fleeming Jenkin, creía que los caracteres cambian de forma continua. Más adelante, Galton sostuvo que dichas variaciones son discretas. Pearson y Weldon retornaron al continuismo de Darwin, armados con herramientas estadísticas mejoradas. Bateson<sup>6</sup> retomó una vez más la hipótesis de variaciones discretas. Este último cambio fue el definitivo

---

<sup>4</sup>Físico e ingeniero de la Universidad de Glasgow.

<sup>5</sup>Matemático educado en Cambridge y primo de Darwin.

<sup>6</sup>Amigo de Weldon desde la infancia.

y la razón de ello fue que Bateston basó su análisis en la teoría de la herencia descubierta originalmente por Gregor Mendel. De acuerdo con esta teoría, las partículas de la herencia vienen en unidades discontinuas (como los átomos) que se combinan y disocian de acuerdo a reglas matemáticas bien establecidas. Basado en las ideas de Mendel, redescubiertas por varios científicos contemporáneos, Bateston concluyó que la evolución no ocurre de manera continua, sino gracias a cambios súbitos en las partículas de la herencia, que él fue el primero en llamar genes.

Gregor Mendel nació de una familia de campesinos en Moravia<sup>7</sup> en 1822. Siendo joven ingresó a un monasterio en Brno, pues era la única manera de acceder a una educación decorosa y dedicarse a la ciencia. De hecho, Mendel aspiraba a convertirse en profesor universitario. Entre 1851 y 1853 asistió a la Universidad de Viena, donde estudió física con Christian Doppler<sup>8</sup> y fisiología vegetal con Franz Unger. No pudo graduarse debido a una enfermedad y tuvo que regresar al monasterio sin concluir sus estudios. Ahí enseñó en la escuela monacal y llevó a cabo sus famosos experimentos con chícharos. A la postre, estos experimentos le permitieron descubrir las leyes de la herencia genética. Mendel publicó sus descubrimientos en 1865, sin embargo pasaron desapercibidos hasta 1900 cuando Hugo de Vries (en Holanda), Carl Correns (en Alemania), y Erick von Tschermak (en Austria) los redescubrieron.

Regresando a la historia del darwinismo, las afirmaciones de Bateston iniciaron una confrontación entre los evolucionistas y los genetistas. Esta controversia duró varias décadas y sólo después de muchos esfuerzos fue posible demostrar que las leyes de la herencia de Mendel son perfectamente compatibles con la hipótesis de evolución por selección natural de Darwin.

En 1908, el famoso matemático británico Godfrey H. Hardy demostró que, de acuerdo a las leyes de Mendel, la frecuencia con que un gen determinado se observa en una población permanece inalterada generación tras generación, a menos que sea alterada por algún otro factor; como la aparición de mutantes o la presión ejercida por la selección natural. El físico alemán Wilhelm Weinberg llegó al mismo resultado independientemente, por lo que hoy en día se le conoce como el principio de Hardy-Weinberg.

En la primera década del siglo XX Thomas H. Morgan llevó a cabo, en la Universidad de Columbia, una serie de ingeniosos experimentos empleando moscas de la fruta. Con ellos consiguió demostrar que los genes no son sólo conceptos, sino que se trata de objetos materiales que

---

<sup>7</sup>Entonces parte del Imperio Austrohúngaro.

<sup>8</sup>Descubridor del efecto que lleva su nombre.

se encuentran localizados en (de hecho, alineados a lo largo de) los cromosomas. Más adelante, un alumno de Morgan, de nombre Hermann Müller, comprobó que la tasa de mutaciones se puede incrementar artificialmente mediante rayos X. Basados en sus resultados, Morgan y Müller propusieron versiones de teorías genéticas de la evolución según las cuales: el papel principal de la selección natural es remover genotipos perjudiciales de poblaciones por lo demás, bien adaptadas.

Ronald A. Fisher<sup>9</sup> se dio a la tarea de unificar genética y darwinismo en una teoría general de la evolución; gobernada por leyes análogas a las de la física. Para ello se inspiró en la recién creada física estadística. Es decir siguió las trayectorias de los genes con el mismo espíritu probabilista con que Maxwell, Boltzmann y Gibbs siguieron las moléculas de un gas. El mayor logro de Fisher fue demostrar el teorema que lleva su nombre. Este teorema<sup>10</sup> establece en forma concisa que: la selección natural hace que el genotipo medio de una población cambie de modo que su nivel de adaptación al medio aumenta con el tiempo. Además, la rapidez de cambio del nivel de adaptación es proporcional a la variabilidad de genotipos y el estado de equilibrio se alcanza cuando se llega un máximo local en la superficie de niveles de adaptación.

J. B. S. Haldane fue otro de los pioneros de la genética de poblaciones teórica. Además de proveer evidencia experimental crucial, los resultados de Haldane (junto con los de Fisher) ayudaron a demostrar que no se necesita una tasa de mutación elevada para que la evolución trabaje. De hecho, una tasa de mutación bastante pequeña puede tener efectos significativos en la distribución de probabilidades de los diferentes genes. Esto se debe a la cantidad de variantes útiles almacenados, por ejemplo, en los alelos recesivos.

Incidentalmente, el darwinismo tuvo un efecto secundario que llegó a tener consecuencias catastróficas: la eugeneia. De acuerdo con esta pseudociencia debería ser posible mejorar la especie humana promoviendo la reproducción de las élites; o impidiendo la de las masas. Movimientos racistas en Europa y América, y aun el nacional socialismo alemán, se inspiraron al menos en parte en la eugeneia. Infortunadamente, la totalidad de los científicos revisados hasta ahora (de Galton a Fisher) fueron partidarios y promotores de dicha teoría.

En la demostración de su teorema Fisher supuso que las poblaciones de todas las especies son muy grandes y que cualesquiera dos individuos de sexos opuestos se pueden aparear con la misma probabilidad. Esto

---

<sup>9</sup>Matemático graduado de la Universidad de Cambridge en 1912.

<sup>10</sup>En cierto sentido análogo a la segunda ley de la termodinámica.

le permitió ignorar la posibilidad de fluctuaciones aleatorias<sup>11</sup> alrededor de la trayectoria determinista del genotipo medio de la población predicha por su modelo. Sin embargo, Wright, quien tenía una formación biológica más profunda, notó que la mayoría de las especies están geográficamente divididas en poblaciones pequeñas que interactúan débilmente entre sí. Al tomar en cuenta lo anterior, Wright pudo demostrar matemáticamente que la deriva genética es más intensa cuanto más pequeña es la población. En algunos casos puede incluso llevar a la población de una colina a otra en la superficie de niveles de adaptación.

Theodosius Dobzhansky inició su formación en la Unión Soviética haciendo trabajo de campo con poblaciones silvestres de moscas de la fruta. En 1927 Dobzhansky emigró a los Estados Unidos y se integró al grupo de Morgan, ahora en Caltech. Inmediatamente inició una intensa colaboración con Wright. De hecho, una de sus primeras contribuciones fue comprobar experimentalmente los resultados teóricos de este último. Más adelante, ambos demostraron teórica y experimentalmente que, en situaciones más realistas que las supuestas por Fisher, la selección natural en un medio ambiente cambiante mantiene y aun fomenta la variabilidad genética.

Los trabajos de Wright y Dobzhansky culminaron la formalización de la teoría de la evolución mediante selección natural. De hecho, las aportaciones de los diferentes científicos revisados en la presente sección transformaron la teoría de Darwin de forma tal que, a partir de entonces, se le considera como una ciencia nueva: el neodarwinismo.

Adicionalmente, la demostración de que la variabilidad genética es necesaria para y promovida por la selección natural significó el fin de la eugeneia. Wright y Dobzhansky dejaron claro que las razas puras son bastante vulnerables y que cualquier intento por mejorar la especie humana en base a selección artificial terminaría por ponerla en riesgo.

Por otra parte, la genética de poblaciones permitió el rápido desarrollo, mediante selección artificial, de plantas y animales con características mejoradas en lo referente a sus valores comercial y alimenticio. En particular, en el terreno agrícola esto dio lugar después de la Segunda Guerra Mundial a la llamada revolución verde, en la cual México jugó un papel protagónico.

En resumen, hacia la segunda mitad de la década de los cuarenta se habían logrado conciliar el darwinismo y la genética, dotando al primero del sustento matemático del que adolecía en su origen. Más aún, se habían encontrado pruebas experimentales de la evolución en

---

<sup>11</sup>Fenómeno también conocido como deriva genética.

diversas poblaciones de todo tipo de organismos, y se empezaba a usar con éxito a la selección artificial para producir individuos de especies de interés comercial con valor agregado. Sin embargo, persistía una vieja crítica de carácter filosófico que acusa a la teoría de la evolución por selección natural de ser una tautología. Esta crítica se puede resumir de la siguiente forma: el darwinismo asevera que en una población dada los individuos que tienen mayor probabilidad de sobrevivir y reproducirse son los mejor adaptados; es sin embargo imposible distinguir a priori a los individuos mejor adaptados, la única manera de reconocerlos es a posteriori, una vez que han sobrevivido y se han reproducido. En otras palabras, el darwinismo postula que los individuos con mayor probabilidad de sobrevivir y reproducirse son aquellos que lo hacen.

Cambiando un poco de tema, cabe resaltar que esta parte de la historia de las ciencias es particularmente interesante porque los protagonistas no se limitaron a aplicar las matemáticas existentes a la genética. Por el contrario tuvieron que crear matemáticas nuevas para resolver los problemas que enfrentaba. Dos ejemplos particularmente notables son Pearson y Fisher. Ambos desarrollaron una gran cantidad de técnicas de análisis estadístico de uso común hoy en día. Pearson hizo contribuciones importantes al análisis de regresiones, introdujo el coeficiente de correlación, dio a la desviación estándar su nombre e introdujo la prueba de hipótesis Chi cuadrada. Por su parte, Fisher hizo contribuciones importantes al análisis de varianzas y a la estadística en general. Prueba de ello son la gran cantidad de técnicas y conceptos que llevan su nombre: la información de Fisher, la ecuación de Fisher-Kolmogorov, la prueba de Fisher, la desigualdad de Fisher, la prueba de probabilidad combinada de Fisher, la distribución  $z$  de Fisher, etc.

### 3. Biología molecular

El logro científico definitivo que materializó la concepción molecular de los genes, y de hecho marcó la transición entre la genética a la biología molecular, fue el descubrimiento en 1953 de la estructura atómica del ADN por parte de Watson y Crick. La biología molecular surgió y se consolidó entre 1940 y 1960 aproximadamente. Por muy diversos caminos una gran cantidad de físicos emigraron hacia la biología y jugaron un papel preponderante en la concepción de esta nueva ciencia. En palabras de Max Delbrück “los físicos contribuyeron con técnicas experimentales, modelos y herramientas matemáticas, sin las cuales difícilmente podríamos concebir a la biología molecular como la pujante ciencia que es hoy en día.”

De acuerdo con Gunther Stent hasta la década de los sesenta del siglo pasado se podían reconocer dos escuelas claramente diferenciadas dentro de la biología molecular: la escuela estructural y la escuela informática. Ambas fueron inspiradas por corrientes filosóficas que defendían formas distintas de aproximarse a la biología a partir de la física.

W. H. Bragg y W. L. Bragg (padre e hijo) inventaron la cristalografía de rayos X en 1912. Más tarde fundaron una escuela de cristalografía que hizo de la Universidad de Cambridge el principal polo de atracción de estructuralistas moleculares en el mundo. Por su descubrimiento los Bragg recibieron el Premio Nobel de Física en 1915.

Eventualmente los físicos moleculares de Cambridge se sintieron con la confianza suficiente para enfocar sus rayos X hacia moléculas de importancia biológica. Entre los primeros discípulos de los Bragg que adoptaron esta línea de trabajo destacan W. T. Astbury y J. D. Bernal, quienes hacia el final de la década de los 30 abordaron el análisis estructural de proteínas y ácidos nucleicos, y aun de agregados nucleoproteínicos como los virus.

El éxito más rotundo de la escuela estructural no lo obtuvo sin embargo un científico de Cambridge, sino Linus Pauling de Caltech. En 1951 Pauling propuso la hélice alfa como una estructura proteínica secundaria. El éxito de Pauling se debió en parte a la metodología que empleó en la que la construcción de modelos fue crucial. Pauling concentró su análisis cristalográfico de rayos X en la determinación de la estructura de oligopéptidos simples y reconstruyó la hélice alfa a partir de primeros principios físicos y químicos.

Simultáneamente Max Perutz y John C. Kendrew continuaban trabajando en Cambridge en la estructura de la hemoglobina y la mioglobina. Su progreso había sido más bien lento. Sin embargo, la utilización de la técnica de sustitución de átomos isomorfos pesados, así como la disponibilidad de computadoras más potentes, permitieron a Perutz y Kendrew encontrar a principios de los sesenta las estructuras terciarias de ambas proteínas. Estos resultados les hicieron merecedores del Premio Nobel de Química en 1962.

El proceder de la escuela estructural estaba inspirado en una filosofía según la cual: todos los fenómenos biológicos, sin importar qué tan complejos sean, pueden explicarse mediante las leyes convencionales de la física. Puesto que el estudio de la estructura molecular era un área en la que la física podía hacer contribuciones importantes a la biología, enfocarse en la estructura de moléculas orgánicas fue una decisión completamente lógica en aquella época.



En 1932 Niels Bohr introdujo la idea de que los conceptos físicos tradicionales podrían no ser suficientes para entender algunos fenómenos biológicos. Esto lo hizo inspirado en la recién desarrollada mecánica cuántica que demostró la imposibilidad de describir el quantum de acción usando física clásica.

De acuerdo con Bohr, la dificultad inherente al estudio de la vida desde el punto de vista de la física es que:

“Las condiciones para realizar experimentos biológicos y físicos no son directamente comparables. La necesidad de mantener vivo al individuo impone una restricción en los primeros... Así, es necesario matar al animal para estudiar sus órganos al grado de describir el papel jugado por átomos individuales en las funciones vitales. Parece, entonces, que existe para el animal un principio de incertidumbre formalmente análogo al del electrón. Desde este punto de vista, la existencia de la vida debe considerarse como un hecho elemental que no puede ser explicado, sino que debe considerarse como un punto de partida de la biología.”

El principal promotor de las ideas de Bohr fue Max Delbrück. Delbrück nació en Berlín, en septiembre de 1906, y creció en el mismo barrio en que vivió Max Planck. En 1929 obtuvo su doctorado en física por la Universidad de Gotinga, en ese entonces uno de los más importantes polos de desarrollo de la mecánica cuántica. Después de eso, realizó tres estancias postdoctorales en Inglaterra (con Sommerfield), Suiza (con Wolfgang Pauli) y Dinamarca (con Niels Bohr). El interés de Delbrück por la biología comenzó en Dinamarca, gracias a Bohr.

En 1932, Delbrück regresó a Berlín. Paradójicamente, la llegada al poder de los Nazis propició que un pequeño grupo de físicos y biólogos empezaran a reunirse informalmente en la casa de Delbrück a partir de 1934. De estas reuniones surgió un pequeño artículo publicado en 1935 por Timoféeff-Ressovsky, Zimmer y Delbrück. En dicho artículo se proponía una explicación basada en la mecánica cuántica de las mutaciones inducidas por rayos X. Este artículo fue importante porque discute por primera vez una teoría molecular de la genética basada en principios físicos.

Delbrück fue a Caltech para trabajar con Morgan en 1937. Sin embargo, el lenguaje biológico asociado a la mosca de la fruta se le dificultó en demasía. Esta dificultad lo impulsó a colaborar con E. L. Ellis haciendo investigación sobre virus que infectan bacterias (bacteriofagos o, simplemente, fagos).

Durante la Segunda Guerra Mundial Delbrück permaneció en los Estados Unidos, en el Departamento de Física de la Universidad de Vanderbilt. El hecho de que tanto Delbrück como el italiano Salvador Luria<sup>12</sup> fueran ciudadanos de países enemigos les permitió concentrarse de tiempo completo a sus fagos, en vez de incorporarse a la investigación militar. Delbrück y Luria desarrollaron una colaboración muy exitosa que sentó muchas de las bases de la biología molecular y que a la postre les hizo merecedores del premio Nobel en fisiología o medicina en 1969.

Erwin Schrödinger se doctoró en física por la Universidad de Viena en 1910. Participó activamente en la Primera Guerra Mundial. Después de la guerra ocupó plazas en varias universidades austriacas y alemanas. En la Universidad de Stuttgart Schrödinger desarrolló la ecuación que lleva su nombre y por la que ganó el Premio Nobel de Física en 1933. En 1928 Schrödinger sucedió a Max Planck en la Universidad de Berlín pero abandonó su puesto en 1934 por diferencias con los Nazis y regresó a Viena. Schrödinger tuvo que huir cuando Austria fue invadida por Alemania. En 1938 llegó a Inglaterra y en 1940 se integró al Instituto de Estudios Avanzados de Dublín, Irlanda, donde permaneció hasta 1956. En 1940 P. P. Ewald le proporcionó una copia del artículo de Timoféeff-Ressovsky, Zimmer y Delbrück cuyo título traducido al Español es: *Sobre la naturaleza de las mutaciones y la estructura del gen*. Este artículo lo impresionó tanto que lo usó como base de una serie de conferencias impartidas en el Trinity College de Dublín en 1943. Estas conferencias fueron publicadas al año siguiente por Universidad de Cambridge con el título: *¿Qué es la vida? El aspecto físico de la célula viva*<sup>13</sup>

En *¿Qué es la vida?* Schrödinger se planteó la pregunta de cómo los fenómenos espacio-temporales que tienen lugar dentro de las fronteras espaciales de un ser vivo pueden ser explicados por la física y la química. Usando el artículo de Timoféeff-Ressovsky, Zimmer y Delbrück, Schrödinger defendió la posición de Bohr de que probablemente hagan falta nuevas leyes de la física para explicar plenamente los fenómenos vitales. Pero al mismo tiempo, basado en la evidencia disponible entonces, Schrödinger argumentó que la vida puede entenderse en términos de almacenamiento y transferencia de información, con los cromosomas jugando el papel de meros paquetes de información.

*¿Qué es la vida?* no contenía mucha información original y la poca que tenía o bien era incorrecta o no estaba actualizada. A pesar de

---

<sup>12</sup>Un médico con conocimientos de física que entonces trabajaba en Bloomington, Indiana.

<sup>13</sup>El título original en Inglés es *What is life? The physical aspect of the living cell*.

dichos defectos este libro tuvo la virtud de estar escrito en un lenguaje cautivador y no pocas veces poético; además, apareció en el momento preciso. Toda una pléyade de científicos jóvenes y talentosos<sup>14</sup> decidieron dedicarse de lleno a biología molecular después de leer *¿Qué es la vida?*

En 1943<sup>15</sup> se pensaba que, de las sustancias encontradas en el núcleo, las proteínas eran las únicas lo suficientemente complejas como para contener toda la información genética. El ADN se había descubierto 50 años antes pero no fue sino hasta 1944 que<sup>16</sup> se demostró que esta molécula es la portadora de la información genética. El descubrimiento de Avery resultó ser muy adelantado para su época. Tuvieron que pasar ocho años para que sus resultados fueran confirmados por Hershey y Chase. Y tuvieron que venir los reclutas de Schrödinger para descifrar los mecanismos y el código de la herencia genética.

James Watson estudiaba el tercer año de la carrera de zoología cuando cayó en sus manos el libro de Schrödinger. Su lectura lo hizo emigrar hacia la biología molecular. Al terminar su carrera Watson realizó su doctorado bajo la dirección de Salvador Luria. Posteriormente viajó a Europa para llevar a cabo un par de estancias postdoctorales. Después de una breve estancia en Dinamarca llegó a Cambridge para trabajar con Max Perutz. Ahí encontró a Francis Crick.

Francis Crick, estudió física en Cambridge. Durante la Segunda Guerra Mundial trabajó en el ejército británico desarrollando minas magnéticas. Crick había planeado continuar en el ejército al terminar la guerra. Pero la lectura de *¿Qué es la vida?* lo hizo regresar a la vida académica. Cuando Watson llegó a Cambridge Crick estaba desarrollando un doctorado en física, estudiando la estructura tridimensional de proteínas mediante difracción de rayos X.

Watson fue un visionario a pesar de su corta edad. Convenció a Crick de investigar la estructura tridimensional del ADN usando la metodología de Pauling. Es decir, construyendo un modelo a partir de la estructura de los componentes más simples así como de primeros principios físicos y químicos. El éxito final de Watson y Crick se debió en gran parte a que contaron con datos experimentales muy finos, provenientes del laboratorio de biofísica del King's College, en Londres.

Maurice Wilkins obtuvo un doctorado en física por la Universidad de Birmingham en 1940. Durante la Segunda Guerra Mundial se in-

---

<sup>14</sup>Muchos de ellos físicos desencantados por la bomba atómica.

<sup>15</sup>El año en que Schrödinger impartió las conferencias que darían lugar a *¿Qué es la vida?*

<sup>16</sup>Gracias a una serie de ingeniosos experimentos desarrollados por Oswald T. Avery y su grupo en el Instituto (ahora Universidad) Rockefeller.

corporó al proyecto Manhattan. La explosión de bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki le causó una profunda desilusión y por un tiempo consideró abandonar la ciencia y dedicarse a la pintura. Sin embargo, la lectura de *¿Qué es la vida?* lo convenció de regresar. Cuando Watson llegó a Cambridge Wilkins se encontraba trabajando junto con Rosalind Franklin en el Laboratorio de Biofísica del King's College, en Londres.

Wilkins colaboró activamente con Watson y Crick pero fue una fotografía de Rosalind Franklin la que aportó la evidencia definitiva para que, en la primavera de 1953, Watson y Crick encontraron la estructura tridimensional de la molécula de ADN. De este descubrimiento se desprendió inmediatamente el mecanismo de replicación de dicha molécula.

El descubrimiento de la doble hélice vino a dar el golpe de gracia al vitalismo. Todos los científicos serios, incluso aquellos con inclinaciones religiosas, reconocieron que para entender la vida no eran necesarias nuevas leyes de la naturaleza. La vida se convirtió, a partir de entonces, en una cuestión de física y química.

En abril de 1953 Watson presentó por primera vez su modelo en un simposio en los Laboratorios Cold Spring Harbor. En la audiencia se encontraba Seymour Benzer, quien inmediatamente se dio cuenta de que podía *mapear* los nucleótidos en un gen tal como Morgan había *mapeado* los genes en un cromosoma cuarenta años antes. Benzer produjo en 1955 el primer mapa de un gen de bacteriofago, el gen *rII*. En este sentido Benzer fue un pionero de la secuenciación genética, tan en boga hoy en día.

Seymour Benzer obtuvo su doctorado por la Universidad de Purdue. Durante la Segunda Guerra Mundial trabajó en la misma universidad en un proyecto financiado por el ejército estadounidense que a la postre culminó en la invención del transistor. Sin embargo, Benzer abandonó este proyecto por culpa de *¿Qué es la vida?* Este libro lo hizo voltear los ojos hacia la biología molecular. Fue a Caltech para trabajar con Delbrück y después militó en prácticamente todos los laboratorios de biología molecular del mundo.

Francois Jacob fue otro de los reclutas de Schrödinger. Estudió medicina y tenía la intención de convertirse en cirujano. Participó activamente en la Segunda Guerra Mundial con las fuerzas de De Gaulle, en el norte de África, así como en el desembarco del Día D. Poco después casi muere a causa de una bomba. Dado que su brazo derecho resultó seriamente dañado tuvo que abandonar el sueño de convertirse en cirujano. Como a muchos otros la lectura de *¿Qué es la vida?* le hizo virar hacia la biología molecular. Después de muchos intentos logró ser admitido en el Instituto Pasteur bajo la dirección de Jaques Monod.

Jacob y Monod estudiaron el *encendido* y *apagado* de genes en la bacteria *Escherichia coli* y encontraron los mecanismos mediante los cuales se activa el metabolismo de lactosa. Por este descubrimiento recibieron el premio Nobel en 1970.

Hemos revisado brevemente el nacimiento de la biología molecular y las contribuciones de algunos de los personajes principales. A partir de los descubrimientos de Jacob y Monod<sup>17</sup> el desarrollo de esta ciencia ha sido meteórico. El detalle con el que hoy en día se conocen los mecanismos asociados a la expresión y regulación génicas es impresionante. También lo es la capacidad técnica que permite silenciar y sobre expresar genes en un individuo así como transferir material genético entre individuos de diferentes especies. Incluso, ha dado origen a nuevas ramas de la ciencia y la tecnología. La biotecnología, la bioinformática, la genómica y la biología de sistemas tienen a la biología molecular como ancestro común.

En otro orden de ideas, el desarrollo de la biología molecular ha ocasionado una evolución constante en el concepto de gen. En el contexto de la genética el gen era un concepto abstracto asociado con las unidades discretas de información heredadas de padres a hijos. Más adelante los descubrimientos de Morgan revelaron que los genes son en efecto objetos materiales que se encuentran alineados a lo largo de los cromosomas. Sin embargo, nada dijeron de los mecanismos mediante los cuales los genes determinan las características físicas de los individuos (su fenotipo). Las cosas empezaron a cambiar a principio de la década de los 40 del siglo pasado. Por entonces Beadle y Tatum propusieron la hipótesis de que a cada gen le corresponde una enzima, la cual cataliza una reacción bioquímica específica. Más tarde, el descubrimiento de la estructura del ADN por Watson y Crick así como la decodificación del código genético por Crick y Brenner hicieron evolucionar una vez más el concepto de gen. Entonces se le entendía como: “un segmento de ADN que codifica la información necesaria para sintetizar una proteína”. Este nuevo concepto guarda una relación íntima con el concepto original<sup>18</sup> en el entendido de que las proteínas llevan a cabo la gran mayoría de las tareas intracelulares y que la replicación del ADN durante la reproducción celular es consistente con las leyes mendelianas de la herencia. Sin embargo, el posterior descubrimiento de que también hay segmentos de ARN que juegan papeles importantes en el funcionamiento de las células hizo que la noción de gen cambiara una vez más a la definición

---

<sup>17</sup>A principios de la década de los sesenta.

<sup>18</sup>La partícula de información que determina una de las características fenotípicas del individuo y es heredada de padres a hijos.

actual: “un gen es una secuencia lineal de nucleótidos en una molécula de ADN (o de ARN en el caso de algunos virus) que contiene la información necesaria para sintetizar una macromolécula con función celular específica”.

Para finalizar esta sección cabe hacer la reflexión de que el desarrollo de la biología molecular la ha hecho tender hacia el reduccionismo. Una de las consecuencias de este hecho es que aún somos incapaces de salvar la crítica que acusa al darwinismo de ser una tautología. Por citar un ejemplo, a pesar de que se ha identificado un gen que al sobreexpresarse incrementa la masa muscular en ratones, la biología molecular no puede explicar a qué se debe que no haya en la naturaleza ratones tan musculosos como los producidos en el laboratorio. Para explicar por qué la exageración de una característica fenotípica (como la masa muscular) no necesariamente produce individuos mejor adaptados se requiere de un enfoque integrativo ajeno a la biología molecular.

## 4. Biología de sistemas

Como hemos visto, a pesar de la creencia popular existe una larga tradición de investigación interdisciplinaria que involucra a las matemáticas, la biología y la física. Para no ir más lejos, en las últimas décadas ha habido contribuciones importantes de la biofísica teórica y experimental así como de la biología matemática en áreas como: ecología, biotecnología, genómica, farmacología, epidemiología, etc.

Por otra parte, en opinión de muchos expertos, estamos al borde de un cambio de paradigmas en la forma de hacer biología. Hace alrededor de 30 años Sydney Brenner<sup>19</sup> escribió:

“En cierto sentido podría decirse que todo el trabajo en genética y biología molecular de los últimos 60 años es solamente un largo interludio... Hemos regresado al inicio (a los problemas que se quedaron sin resolver). ¿Cómo un organismo herido regenera exactamente la estructura que tenía antes? ¿Cómo un huevo forma al organismo? En los próximos 25 años vamos a tener que enseñar a los biólogos un nuevo idioma... Aún no sé el nombre de este idioma; nadie sabe...”

El idioma del que hablaba Brenner ya tiene nombre: *biología de sistemas*. Sin embargo, tener un nombre no resuelve el problema central:

---

<sup>19</sup>Codescubridor junto con Francis Crick del código genético.

¿cómo transformar el conocimiento molecular en un mejor entendimiento de los fenómenos complejos que ocurren en células, tejidos, órganos y organismos? En las últimas décadas hemos atestiguado una explosión verdaderamente espectacular de conocimiento biológico. Ahora tenemos inventarios completos de genes y proteínas. Pero seguimos siendo incapaces de determinar qué genes recombinantes añadir para generar comportamientos o características complejos. No existe una conexión clara entre la descripción molecular y tales fenómenos. La necesidad de estudiar dicha complejidad se ha vuelto más clara tras el conocimiento completo de varios genomas.

La interacción entre las partes de un sistema complejo genera propiedades *emergentes*, que no son evidentes a partir de una simple inspección de los componentes individuales del sistema. Para entenderlas es necesario recurrir a modelos matemáticos que tomen en cuenta la no linealidad de las interacciones. Dos elementos centrales en la biología de sistemas son: el uso de modelos matemáticos y la compartimentación de los sistemas biológicos. A diferencia de la biología matemática, la elaboración de modelos no es un fin en si mismo. Por el contrario, la intención es desarrollar modelos tal vez no tan precisos, pero que sirvan como guía para futuros experimentos. Estos últimos inspirarán a su vez nuevos modelos con mayor capacidad predictiva, y así sucesivamente. Lo novedoso de la biología de sistemas radica en su enfoque orientado al estudio de diferentes jerarquías de compartimentos y en la interdependencia entre modelos matemáticos y experimentos.

Si es cierto que está surgiendo una nueva ciencia que probablemente cambiará los paradigmas vigentes en biología cabe hacerse la pregunta: ¿por qué ahora, y no hace 20 o 30 años? Definitivamente no es por falta de creatividad, ingenio, dedicación o compromiso por parte de los científicos teóricos y experimentales. La razón es que hasta hace poco no estaban dadas todas las condiciones. Las herramientas numéricas y analíticas para estudiar sistemas no lineales han progresado enormemente en las últimas décadas. El poder de cómputo disponible a bajo costo permite ahora estudiar sistemas complejos intratables hasta hace poco. Finalmente, la biología experimental ha progresado tanto que cada día sale de los laboratorios una avalancha de datos muy precisos, imposibles de interpretar sin la ayuda de modelos matemáticos.

La biología de sistemas promete contestar algunas de las preguntas dejadas sin respuesta por la biología molecular. Esto se debe al enfoque integrativo de la primera, así como a su búsqueda de propiedades emergentes a diferentes escalas espaciotemporales y a diferentes niveles jerárquicos de organización. Es todavía muy pronto para predecir hasta

qué punto la biología de sistemas va a ser capaz de cumplir con todas las expectativas que ha generado. Sin embargo, ya hay algunas cuestiones clave que la biología de sistemas y su enfoque integrativo nos han permitido entender. De ellas quisiera destacar la medición hecha por Dekel y Alon del costo energético inherente a la expresión de un gen determinado en la bacteria *E. coli*. Aunque todavía lejana, los resultados anteriores permiten vislumbrar la posibilidad de cuantificar los costos y beneficios asociados a la expresión de cada gen. Y esto, junto con el entendimiento de las propiedades dinámicas emergentes de las redes de regulación génica, parece ser el camino para salvar la vieja crítica que asocia al darwinismo con una tautología. Al comprender cuantitativamente cómo se regulan los genes, así como los costos y beneficios asociados a su expresión, será posible (al menos en teoría) identificar a los individuos mejor adaptados a un medio ambiente específico a partir de su genotipo y el estado dinámico del mismo.

## 5. Conclusiones

En este artículo hemos revisado brevemente una pequeña parte de la historia común entre la biología y las ciencias fisicomatemáticas. Como se puede apreciar, la interacción entre estas ciencias ha sido particularmente fructífera en áreas como la genética de poblaciones, la electrofisiología y la biología molecular. Pero la historia no termina ahí. La biología de sistemas promete abrir un nuevo y excitante capítulo, lleno de oportunidades para los científicos que se animen a cruzar las fronteras entre la física, las matemáticas y las ciencias biológicas.

Algunas conclusiones que a mi consideración se desprenden de lo expuesto en este ensayo son las siguientes:

- Las fronteras entre las ciencias tradicionales son bastante difusas; por otra parte, no son impenetrables y cruzarlas puede conducir a descubrimientos revolucionarios.
- La historia nos demuestra lo rica y provechosa que puede ser la investigación interdisciplinaria. Esto se vuelve aún más interesante cuando consideramos que todo parece augurar el inicio de una nueva etapa en la biología. En ésta, la física y las matemáticas están llamadas a jugar un papel aún más relevante. En palabras de Delbrück:

“Las aportaciones de los físicos a la biología han sido enormes en lo que a metodología y tecnología se refiere.



Todos los procesos analíticos usados hoy en día están fuertemente basados en la física: centrifugación, electroforesis, difracción de rayos X, trazadores radioactivos, métodos ópticos, espectroscopía Raman, etc. Es de hecho una avalancha de técnicas físicas que continúa, y va a continuar, en movimiento. En este sentido, ha habido una inmensa contribución de la física a las ciencias biológicas. Conceptualmente no creo que haya sido tanto.”

- En opinión de muchos científicos, el momento de que la física y las matemáticas hagan nuevamente aportaciones conceptuales trascendentales a la biología ha llegado. La avalancha de datos experimentales que abruma la capacidad integradora de los biólogos experimentales, así como la disponibilidad de computadoras cada vez más rápidas y baratas, permiten prever que la modelación matemática será una herramienta cada vez más importante en biología.
- La modelación matemática en biología empieza a tener un auge importante. A últimas fechas se ha abierto una amplia gama de oportunidades para investigadores jóvenes con una formación sólida en física y matemáticas que se interesen en problemas biológicos. Es cierto que las oportunidades siempre han existido, pero los avances tecnológicos recientes las han multiplicado. No sólo eso, sino que lo más probable es que esta tendencia se acelere aún más en el futuro cercano.

Para finalizar quisiera hacer algunas recomendaciones bibliográficas. En [1] se puede encontrar información más detallada acerca de la historia de la electrofisiología. La historia de la biología molecular está narrada de forma muy amena en [2]. La referencia original del excelente libro de Schrödinger (*Qué es la vida?*) es [3]. La historia de cómo el darwinismo clásico y la genética se fusionaron en el neodarwinismo viene explicada con lujo de detalle en [4]. Las personas interesadas en ahondar en la biología de sistemas, su filosofía, sus objetivos etc., seguramente encontrarán interesantes los siguientes artículos [5, 6, 7, 8, 9]. Finalmente, el artículo en el que se reporta la medición del costo asociado al nivel de expresión de una proteína es [10].

## Agradecimientos

Agradezco profundamente al Dr. Jorge Velasco por su invitación para contribuir a este número especial de Miscelanea Matemática. También deseo expresar mi agradecimiento al revisor anónimo cuyos comentarios me ayudaron a mejorar el artículo. Este trabajo fue parcialmente financiado por el CONACyT a través del donativo 55228.

## Referencias

- [1] M. C. Mackey y M. Santillán, *Notices of the AMS* **52**, 832 (2005).
- [2] J. Watson, *DNA: the secret of life* (Alfred A. Knopf, New York, 2003).
- [3] E. Schrödinger, *What is life? The physical aspect of the living cell* (University Press, Cambridge, 1944).
- [4] D. J. Depew y B. H. Weber, *Darwinism evolving: systems dynamics and the genealogy of natural selection* (MIT Press, Cambridge, MA, 1996).
- [5] T. Ideker, T. Galitski, y L. Hood, *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* **2**, 343 (2001).
- [6] A. Marshall, *Nature Biotechnol.* **22**, 1191 (2004).
- [7] J. E. Cohen, *PLOS Biology* **2**, 2017 (2004).
- [8] M. W. Kirschner, *Cell* **121**, 503 (2005).
- [9] M. Santillán, *Math. Mod. Nat. Phenom.* **3**, 98 (2008).
- [10] E. Dekel, y U. Alon, *Nature* **436**, 588 (2005).