

## EDITORIAL

# REFLEXIONES SOBRE LAS BASES FÍSICO-MATEMÁTICAS DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS Y DEL GENOMA

## REFLECTION ON THE PHYSICAL-MATHEMATICAL BASES OF THE BIOLOGICAL SYSTEMS AND GENOME

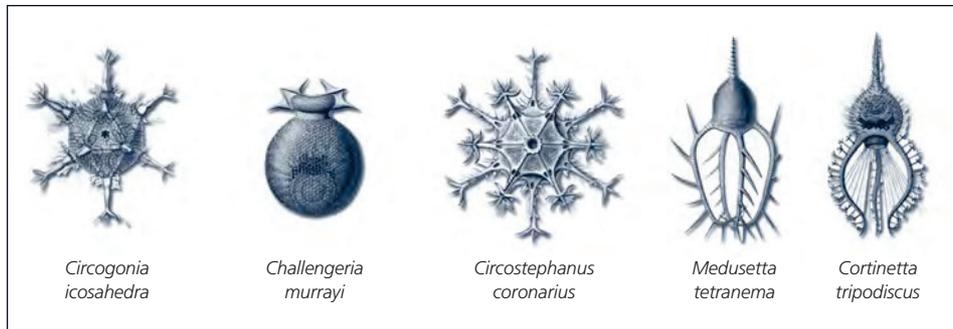
Thompson, zoólogo y matemático, en un trabajo que publicó en el año 1941<sup>1</sup> concluía que el mundo orgánico está regido y estructurado en un modo tan matemático como lo está el inorgánico, y que se comporta siguiendo uno de los grandes principios de la Física: *en la forma que requiera la menor energía*. Por ejemplo, destacó que las células, durante el proceso de división, siguen los mismos principios físicos que forman las burbujas de jabón, o que la primera división del huevo del gusano *Cerebratulus* mostraba pautas aritméticas en la disposición de los cromosomas, ya que se ordenaban en la misma forma que los campos de fuerza que se establecen cuando se enfrentan dos polos eléctricos iguales. Otro ejemplo que muestra la economía energética en los procesos biológicos se observa en la formación de la mórula, que consiste en que las células resultantes de las divisiones sucesivas que se producen tras la fecundación, se agrupan formando una esfera, que es la estructura que requiere menor energía.

Las consideraciones de Thompson se basaban en la reflexión sobre las pautas físico-matemáticas que regían la naturaleza viva, siendo las relativas a los diversos tipos de estructuras, y su geometría -que se observan en muchos seres vivos- uno de los ejemplos más claros. Entre ellas podemos enumerar las formas en hélice y espiral (zarcillos de ciertas plantas, estructura del ADN, cuernos, caparazones de ciertos animales...), en hexágono (ojos de insectos, panales de las abejas...), en cono (espinas, dientes, cuernos...), o la extraordinaria y fascinante variedad de formas de los esqueletos de seres microscópicos como los foraminíferos (Figura 1), o los radiolarios, que incluso en su denominación científica se hace referencia a su estructura matemática (Figura 2), así como la ordenación numérica de ciertas partes de algunos organismos, entre otros muchos ejemplos. Un paradigma de la ordenación numérica lo encontramos en que numerosas estructuras de las plantas siguen claramente la serie de Fibonacci (en la que cada número comenzando en el 3 se obtiene de la suma de los dos anteriores; por tanto, después del 3 vendría el 5, luego el 8, 13, 21, 34, etc.). De hecho, si se cuentan los pétalos que tienen distintas flores salvajes, se observará que sus números se ajustan a esta serie.

FIGURA 1. Foraminíferos: Algunas formas de sus caparazones. Sus dimensiones varían entre 1 y 6 mm. (Tomada de E. Haeckel, 1904).



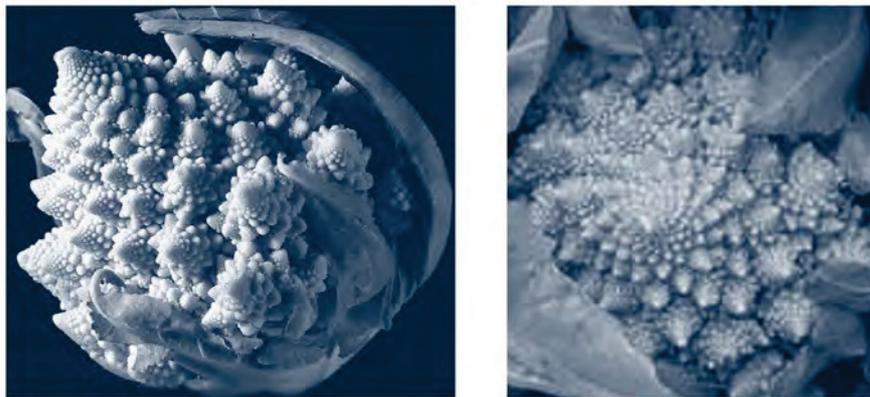
FIGURA 2. Radiolarios: Algunas formas de sus esqueletos (distintos subórdenes). Sus tamaños varían desde 50 $\mu$  a algunos centímetros. (Tomada de E. Haeckel, 1904).



Por otra parte, hoy día también se ha detectado que las reglas físico-matemáticas que rigen el comportamiento de los sistemas complejos del mundo inorgánico, como las estructuras fractales (observadas en formaciones de cristales, nubes, nieve,...), también lo hacen en seres vivos tanto vegetales como animales (un ejemplo entre los vegetales serían algunas brasicáceas como la coliflor—*Brassica oleracea*—), o el romanescu (Figura 3) y, en los seres vivos superiores, los vasos sanguíneos. La ventaja de las estructuras fractales radica en que permiten llegar en la misma forma a todos los puntos del espacio disponible.

Aunque los componentes materiales de los seres vivos son iguales a los de la materia inorgánica, no difieren en los tipos y las partes que los conforman sino en su organización funcional. Por tanto, cabría pensar que su comportamiento en el mundo orgánico debería estar dentro del contexto de las leyes físicas y de las matemáticas que las formulan, como postuló Thompson. Sin embargo, aun-

FIGURA 3. Romanesco (híbrido de coliflor y brócoli). Ejemplo de una estructura FRACTAL en un ser orgánico.



que la Física y los esquemas matemáticos rígidos pueden dar lugar a resultados muy flexibles, es claro que el mundo orgánico no tiene un comportamiento que se ajuste plenamente a esas leyes y reglas. La diferencia está impuesta por el ADN del genoma de los seres vivos, que "actúa" en un modo que los hace ser diferentes del resto del universo físico-químico, aunque estén constituidos por los mismos componentes del mundo inorgánico y, de alguna manera, siguiendo sus reglas básicas. A pesar de todo, por el momento, no es posible excluir que su funcionamiento pueda ajustarse a las leyes que regulan los sistemas complejos (Caóticos) naturales.

El ADN, mediante un código molecular (físico-químico) propicia el crecimiento, la forma y, en cierto modo, el comportamiento de los seres vivos, y tiene también la posibilidad de cambios (mutaciones) que permiten la evolución de esos organismos. Para ese crecimiento y funcionamiento, el ser vivo utiliza los procesos de la Física, aunque en direcciones concretas, escogiendo sustancias químicas, estructuras, y procesos, basado en la ventaja que supone su gran flexibilidad para controlar y seleccionar los patrones físicos que el organismo necesita para su desarrollo. Por ejemplo, utilizando la espiral consigue comprimir estructuras muy grandes y reducir extraordinariamente su tamaño, como ocurre con la propia -larga- cadena de ADN; con los hexágonos posibilita que los seis círculos (o células) con los que se puede rodear a un círculo del mismo tamaño, se unan sin dejar espacio entre ellos; o con las estructuras en ángulo (como las que tienen forma de cono en las espinas, caninos...) que pueden concentrar toda la fuerza en el vértice. Además, como se ha mencionado antes, también es claro que desde los primeros pasos del desarrollo embrionario se siguen las leyes físicas básicas. Así lo encontramos en el inicio de la formación estructural de muchos seres pluricelulares que tiene su origen en la situación espacial (o localización) de los patrones morfogenéticos. Por ejemplo, tras la fecundación y el crecimiento celular subsiguiente, desde el mismo momento del inicio de la formación del

blastocisto, las células embrionarias reconocen su posición por la concentración que exista de ciertos morfogenes. Esto se demostró para el gradiente Bicoide en la determinación del eje anteroposterior en estadios embrionarios precoces de la *D. melanogaster*. Este mismo año, se han publicado los resultados de dos trabajos de experimentación,<sup>2,3</sup> en los que se ha podido determinar que existe un control preciso de las concentraciones de esos morfogenes, que siguiendo determinados principios físicos responden completamente a pequeñas diferencias de concentración. Más recientemente<sup>4</sup> se ha observado que para la especificación posicional, también son cruciales ciertos mecanismos implicados en las interacciones célula-célula durante el desarrollo.

No obstante, y a pesar de que la flexibilidad permite al genoma encontrar la mejor forma de aprovechar las leyes físicas, no puede quebrantarlas, por lo que éstas, a su vez, imponen límites a lo que el genoma puede hacer.

Aunque hoy se puede afirmar que el conocimiento existente sobre las bases estructurales y funcionales del ADN es enorme, aún es muy pequeña la parte del mismo que conocemos, y muy especialmente en lo que se refiere a las pautas físico-químicas que lo rigen. Cramer, en un reciente artículo sobre la actividad de la ARN-polimerasa<sup>5</sup> lo inicia diciendo "*La vida es química -bueno, al menos lo es para el biólogo molecular. Pero los detalles químicos permanecen confusos incluso para algunos de los procesos biológicos fundamentales, tales como la transcripción*".

En la historia de la evolución científica, hemos pasado de unos inicios en los que una persona podía acumular el conocimiento existente en diversas áreas como la Física, las Matemáticas, la Naturaleza, o la Fisiología, a una situación en la que un científico llega a tener un conocimiento muy amplio y profundo pero de una pequeña parcela en alguna de esas grandes disciplinas. Esto se traduce en que mientras la reflexión sobre cualquier problema científico en esas épocas pretéritas era obligadamente **relacional**, porque surgía del propio conocimiento individual de todas esas áreas, en la actualidad estamos en el lado opuesto. Esa reflexión ha de hacerse, o debe resultar, del diálogo entre grupos de científicos que abarquen múltiples especialidades, incluyendo algunas que hasta hace relativamente poco tiempo no considerábamos relacionadas. Hoy día es impensable realizar la investigación molecular de la estructura y funcionamiento del genoma con los nuevos y potentes *arrays* genómicos, sin la ayuda de la Bioinformática, la Bioquímica, la Física y las Matemáticas. Sin embargo las facilidades tecnológicas no deben sustituir, ni disminuir, nuestra profunda reflexión sobre los conocimientos que se generan en cada grupo y su correlación con los obtenidos en otras disciplinas, ni su interpretación en el contexto de las leyes de la naturaleza a las que también se encuentran sometidos.

Los estudios sobre el genoma se han transformado en una parte esencial de la investigación biomédica; incluso, a veces, despertando expectativas basadas más en el deseo que en realidades objetivas y observables. Sin embargo, este espectacular avance está dando lugar a una super-especialización y, en cierto

modo, relegando a un segundo, o tercer lugar, el enfoque de otros aspectos con menor proyección médica -aunque no con menor interés desde el punto de vista del conocimiento científico- entre los que es necesario destacar el de la evaluación relacional de los resultados individuales en el contexto de los grandes procesos y leyes que los regulan, o deben regular, y que no son completamente ajenos a los que rigen para la propia naturaleza, sea orgánica o inorgánica. La super-especialización ha llevado a la necesidad de establecer grupos multidisciplinarios de investigación para abordar pequeñas parcelas de los procesos biológicos. Pero aún con la visión general que puede aportar el enfoque de esos grupos, la limitación natural de los conocimientos individuales de sus integrantes, podría dificultar el abordaje razonado y relacional de los resultados individuales y colectivos, a menos que se incluya ese enfoque como uno de los objetivos de la investigación multidisciplinar.

En mi opinión, se debería potenciar la reflexión sobre el significado de los resultados de cualquier aspecto de la investigación biomédica, dentro del contexto funcional de un sistema biológico altamente complejo, que actúa en interdependencia con el entorno en el que se mueve y en armonía con los sistemas físico-matemáticos que lo controlan. Reflexión relacional que se debería enseñar mejor e impulsar, al menos, en el nivel de estudios universitarios.

Por último, y sin llegar a la rotunda afirmación de Rutherford de que "*La ciencia es la Física; lo demás es coleccionismo de estampillas*" (aunque estoy de acuerdo con la esencia de la frase, obviando la literalidad de la misma)\*, creo importante insistir en que en la era de la investigación sobre el funcionamiento del genoma humano, la necesidad de realizar una profunda reflexión, evaluando e interpretando los resultados obtenidos en cada tipo de investigación con los observados en otras áreas, es más necesaria que nunca. Sobre todo en los estudios causales de cualquier tipo, incluyendo los epidemiológicos, de patologías humanas tan complejas como los defectos congénitos. De lo contrario, podríamos errar al no seguir las indicaciones que utilizó Andrew Lang, refiriéndose al uso de las técnicas (en su caso las estadísticas) con su famosa frase de que se usaran "*como el borracho utiliza la farola, como punto de apoyo y no como fuente de luz*".

**María Luisa Martínez-Frías**

Beas de Segura (Jaén), 10 de Agosto de 2007

\* La Física es la base del funcionamiento de todos los procesos naturales incluyendo los biológicos, empezando por el propio ADN, su estructura, su enrollamiento,... Los interesados pueden consultar un reciente resumen editorial aparecido en el número del 30 de Agosto de la revista Nature [Maher B. Spring theory. Nature 448:984-986], y sus referencias.

### Referencias

1. Thompson DW. On growth and form. Cambridge University Press, Cambridge, 1942. En castellano: Sobre el crecimiento y la forma. H. Blume, Madrid, 1980.
2. Gregor T, Wieschaus EF, McGregor AP, Bialek W, Tank DW. Stability and nuclear dynamics of the bicoid morphogen gradient. Cell. 2007 Jul 13;130(1):141-52.
3. Gregor T, Tank DW, Wieschaus EF, Bialek W. Probing the limits to positional information. Cell 2007;130:153-164.
4. Kerszberg M, Wolpert L. Specifying positional information in the embryo: looking beyond morphogens. Cell. 2007 Jul 27;130(2):205-9.
5. Cramer P, Gene transcription. Extending the message. Nature 2007;448:142-143.