



Física Biológica

Germinal Cocho
Pedro Miramontes
Leonardo Dagdug



Antecedentes

En 1943 se publica el ensayo “Behavior, Purpose and Teleology”, de Arturo Rosenblueth, Norbert Wiener y Julian Bigelow, en el cual aparece por primera vez en la literatura moderna la palabra cibernética. En su sentido más amplio el término se refiere a los procesos y mecanismos de control y regulación de seres vivos, sociedades y máquinas, y es uno de los antecedentes de la rica y fecunda relación entre las ciencias de la vida y las ciencias físicas. Arturo Rosenblueth (Chihuahua, 1900 – Ciudad de México, 1970) fue profesor de la UNAM, director de lo que ahora es el CINVESTAV e investigador del Instituto Nacional de Cardiología, y se puede considerar sin duda como la personalidad que sienta las bases en México de la física biológica. Formalmente, Rosenblueth era médico fisiólogo y como tal es cofundador de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Otro de los fundadores, José Negrete Martínez (Ciudad de México, 1929) establece y dirige en los años sesenta el laboratorio de biomatemáticas del Instituto de Investigaciones Biomédicas y posteriormente, el de biocibernética en el Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas, ambos en la UNAM. En ellos se estudia la biofísica, la biomatemática y la robótica.

Casi simultáneamente, en la Facultad de Ciencias de la UNAM Claude Marmasse dirige un laboratorio de biofísica enfocado a procesos enzimáticos y en la misma Facultad se abre, por gestiones de Alejandro Medina, el Laboratorio de Cibernética que es dirigido hasta su muerte por Gertrudis (“Trude”) Kurtz (Viena, 1905 – Ciudad de México, 1988). El moderno laboratorio de biofísica tiene sus orígenes en los años setenta con la llegada a México de Carlos García Moreira (Montevideo, 1940 – Ciudad de México 1995). Tanto García Moreira (biofísica del corazón) como Trude Kurtz (cibernética) cierran el primer ciclo de la física biológica en México iniciado por Arturo Rosenblueth, y se inicia a finales de los setentas una explosión de los estudios biológicos desde la mirada de la física. En las páginas que siguen intentaremos explorar esta diversidad reconociendo la imposibilidad de ser exhaustivos.

El origen de la vida

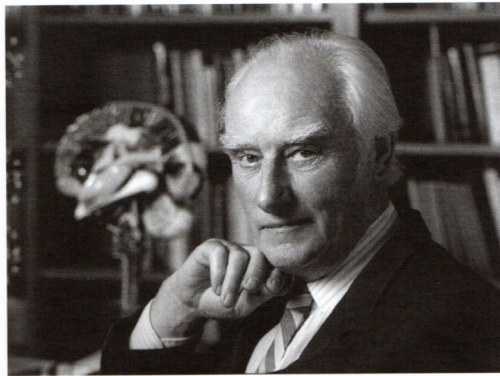
El origen de la vida ha sido base de especulaciones desde la protohistoria. Inicialmente se asociaba a acciones de los dioses, pero también se creía en la generación espontánea, por ejemplo, que los cocodrilos se formaban a partir del barro del Nilo. Este punto de vista se conserva a lo largo de la Edad Media europea donde se pensaba, por ejemplo, que los ratones se formaban en los trapos sucios.

Primero Francesco Redi (1626-1697), luego Lazaro Spallanzani (1729-1799) y posteriormente Louis Pasteur (1822-1895) proporcionan evidencia contundente en contra de la generación espontánea de la vida para tiempos “cortos”.

Con los trabajos de Charles Darwin (1809-1882) y Alfred Russell Wallace (1823-1913) sobre el origen de las especies se plantea la evolución de la vida durante tiempos muy largos pero, sin embargo, estos evolucionistas proponen mecanismos para el cambio y la transforma-

La física biológica se está convirtiendo en la nueva gran frontera para la ciencia en el siglo XXI. Este campo representa una participación mutua de ideas y métodos de la biología y la bioquímica, por una parte, y de la física de sistemas complejos, por otra.

No cabe duda de que la física biológica es una rama de la ciencia que se encuentra en un periodo de avances asombrosos, sobre todo en lo que se refiere a su capacidad de generar nuevos datos relevantes sobre los procesos que se producen en la materia viva, en una escala que va desde la molécula hasta un organismo completo

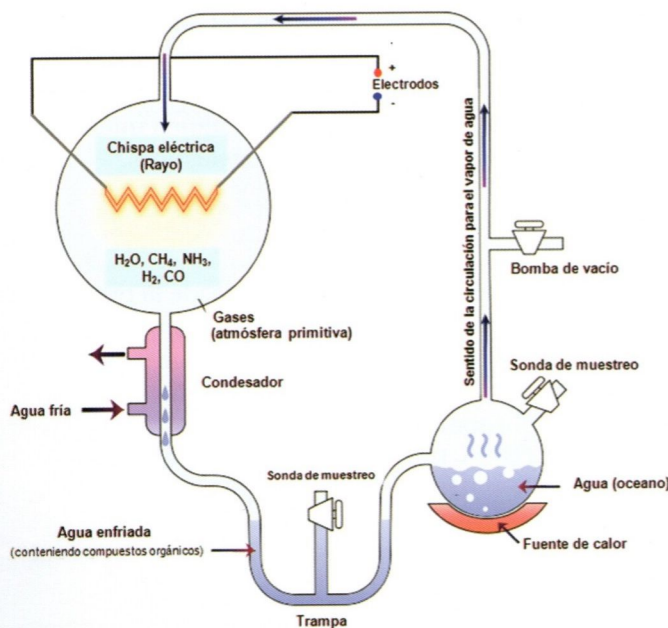


Francis Crick

ción de los seres vivos pero no propiamente para el origen de la vida. A principios del siglo XX, Alexander Ivanovich Oparin (1894-1980) y J.B.S Haldane (1892-1964) plantean procesos abiogénicos para el origen de la vida que tendrían lugar durante muchos millones de años. Es en 1950 en que Stanley Miller muestra, en un experimento que ya es un clásico, figura 1, la formación de compuestos biológicos a partir de mezclas de gases en presencia de chispas eléctricas y otras fuentes de energía. Sin embargo, en estos experimentos se requería una atmósfera reductora y ya se tenía evidencia que sugería que la atmósfera primitiva no tenía esta característica. Esto motivó a algunos investigadores a que se explorase la posibilidad de que se formasen compuestos biológicos en el espacio extraterrestre y como consecuencia se vió que existían aminoácidos (sin contaminación biológica) en meteoritos.

Años más tarde, con la visita del cometa de Halley en 1986, mediante la sonda espacial Giotto equipada con un es-

Figura 1

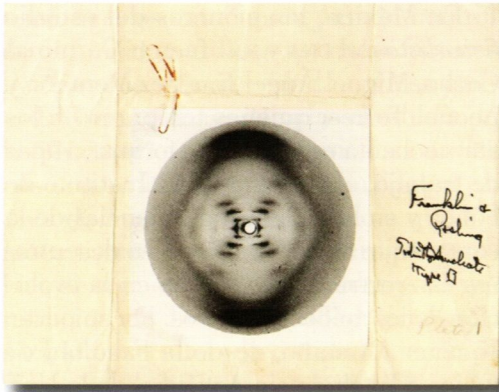


pectrógrafo de masas se detectan en el cometa una multitud de partículas "CHON" que son ricas en materia orgánica. Con análisis espectroscópico se detectan la mayoría de esas moléculas y otras adicionales en el material interestelar. En particular, se detectan diversas formas de la fisicoquímica del carbono como grafito, hollín, hidrocarburos poliaromáticos, fulerenos y nanotubos.

En meteoritos llegados a la Tierra también se han encontrado fulerenos y nanotubos cortos que por contener helio en su interior se sugiere que se habrían formado en el medio interestelar.

En México, los estudios sobre el origen de la vida se inician temprano en el siglo XX con la teoría de la plasmogenia de Alfonso L. Herrera (1868-1942). Ya en tiempos más recientes, el tema se relanza en México en 1975 con el simposium conmemorativo en homenaje a Oparin. A partir de este evento, con el apoyo de Oparin, Antonio Lazcano organiza en la Facultad de Ciencias de la UNAM, un grupo de investigación sobre la problemática del origen de la vida. Este grupo está centrado en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la UNAM y ha tenido y tiene una gran presencia internacional, y una de las metas ha sido el tratar de caracterizar la estructura genética de las primeras células. Cabe señalar que Lazcano es el primer presidente latinoamericano de la ISSOL (International Society for Studies on the Origin of Life), además en dos veces consecutivas.

Aunque durante mucho tiempo las investigaciones sobre el origen de la vida han estado dominadas por los estudios filogenéticos y de síntesis química, en el momento actual la física está empezando a tener un papel fundamental y en la UNAM se están realizando investigaciones en esa área. En el Instituto de Investigaciones Nucleares de la UNAM hay un buen grupo que trabaja en física de radiaciones y el origen de la vida y en el Instituto de Física de la UNAM y en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos se trabaja en máquinas moleculares, en el problema de la quiralidad biológica y también en la posible importancia de los nanotubos quirales de carbono para la catálisis asimétrica, quiral, biológica.



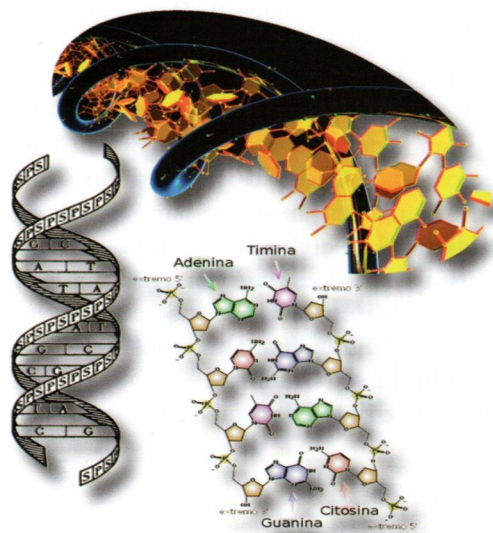
Negativo original del experimento de cristalografía de DNA de Rosalind Franklin.

DNA y RNA

En 1953, el físico Francis H. C. Crick y el biólogo James D. Watson, basándose en los datos de cristalografía de rayos X obtenidos por la física Rosalind Franklin figura 2, descubrieron la estructura tridimensional de la molécula de DNA figura 3.

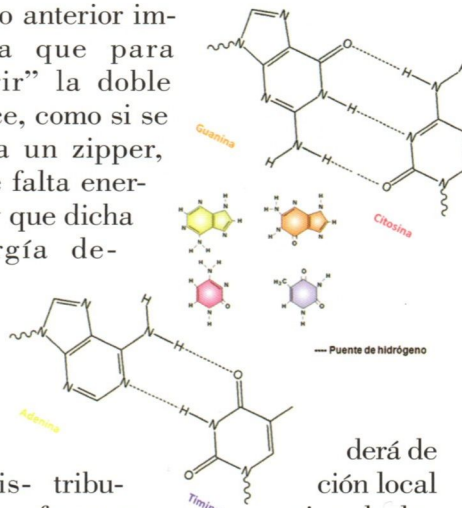
A partir de entonces, dicha molécula no ha dejado de ser objeto de interés de la física biológica. La dinámica del genoma en sus diversos procesos globales: condensación y duplicación, así como locales: transcripción, formación del nucleosoma, él cual depende esencialmente de procesos físicos relativamente independientes de la función biológica, mientras que, por otra parte, la traducción y edición del RNA ya dependen de una mezcla de aspectos físicos y biológicos. Por estas razones, las propiedades físicas del DNA (flexibilidad curvatura, estabilidad) son de interés de la física biológica.

La molécula de DNA es un polímero en forma de doble hélice figura 3 que consta de una parte constante; una cadena del azúcar desoxirribosa fosfatada, y de una parte variable que está constituida de repeticiones de cuatro posibles nucleotidos:



Timina (T), guanina (G), citosina (C) y adenina (A). Debido al principio de complementariedad, siempre que de un lado de la doble hélice se encuentra una T, ésta se hallará apareada con una A del lado opuesto mediante un doble enlace de puentes de hidrógeno y viceversa. Lo mismo se puede decir para la G con la C pero con una unión de tres puentes de hidrógeno figura 4.

Lo anterior implica que para "abrir" la doble hélice, como si se fuera un zipper, hace falta energía y que dicha energía de-



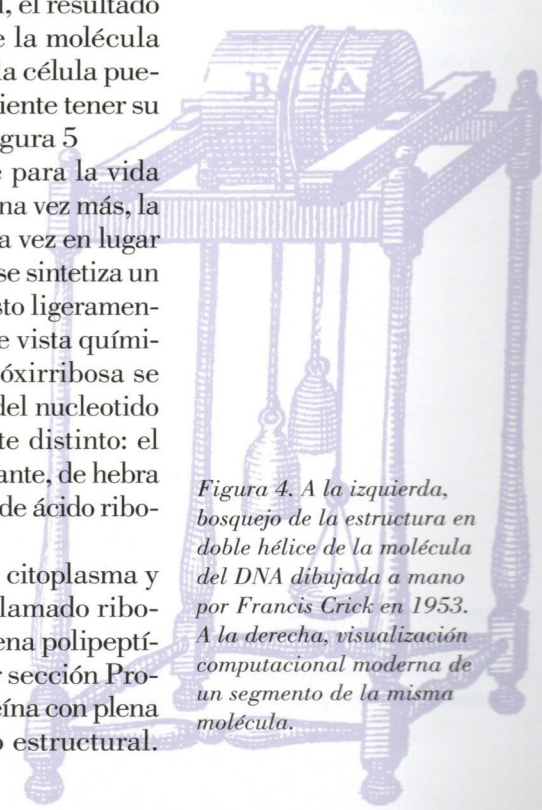
la dis- tribu- ción local de las frecuen- cias de los cuatro nucleóti- dos. En la célula viva es necesaria la apertura de la doblé hélice durante el proceso de duplicación. Una vez que se abre la molécula, quedan expuestas las dos ramas del DNA y gracias a la ayuda de unas enzimas especializadas, en cada rama se sintetiza su complemento, por lo que gracias al principio de complementariedad, el resultado son dos copias idénticas de la molécula original. En este momento, la célula puede dividirse y cada descendiente tener su DNA igual al de la original figura 5

Otro proceso importante para la vida celular es la transcripción. Una vez más, la doble hélice se abre pero esta vez en lugar de formarse una copia igual, se sintetiza un complemento de un compuesto ligeramente diferente desde el punto de vista químico: En lugar del azúcar desóxirribosa se emplea la ribosa y en lugar del nucleotido T se emplea uno ligeramente distinto: el uracilo (U). La cadena resultante, de hebra simple no de doble hélice, es de ácido ribonucleico (RNA) figura 6.

El RNA viaja a través del citoplasma y en un complejo molecular llamado ribosoma se traduce en una cadena polipeptídica que eventualmente (ver sección Proteínas) dará lugar a una proteína con plena funcionalidad enzimática o estructural.

Figura 3. A la izquierda se tiene un enlace C-G y a la derecha un enlace A-T. Nótese que la C y la G se unen mediante tres puentes de hidrógeno (flechas) mientras que la A y la T lo hacen mediante dos.

Figura 4. A la izquierda, bosquejo de la estructura en doble hélice de la molécula del DNA dibujada a mano por Francis Crick en 1953. A la derecha, visualización computacional moderna de un segmento de la misma molécula.



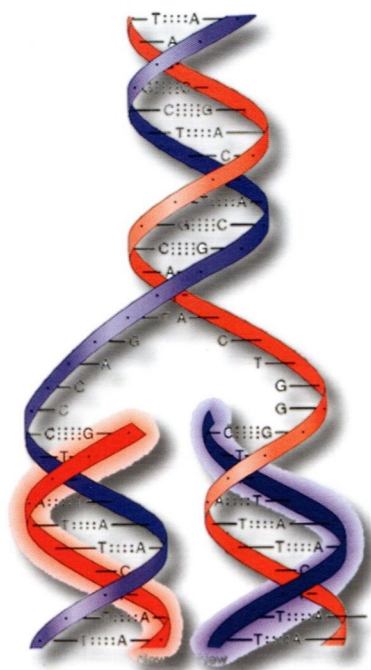


Figura 5. Proceso de duplicación (o replicación) del DNA. Una vez que la doble hélice se abre, se sintetizan dos complementos (en oscuro) idénticos al original.

El proceso de traducción se lleva a cabo de la siguiente manera: por cada grupo de tres nucleótidos (codón o triplete) en el ribosoma se agrega un péptido o aminoácido a una cadena que se va formando simultáneamente a la lectura del RNA. Dado que existen 64 posibles codones pero la Naturaleza emplea únicamente 20 aminoácidos, figura 9, se deduce que debe de existir redundancia. La tabla o diccionario que relaciona cada codón con su correspondiente aminoácido lleva el nombre de código genético y es, para todo fin práctico, universal para todos los seres vivos, figura 9.

El genoma (el total de DNA) entero de los organismos procariontes (sin núcleo celular) ejecuta este proceso de transcripción-traducción mientras que en los organismos eucariontes (con núcleo celular) únicamente pequeños trozos (que en el caso de los humanos suman aproximadamente el 3 por ciento del total) se transcriben y traducen a proteínas. Esos segmentos se llaman genes y se encuentran separados por las secuencias *intergénicas*.

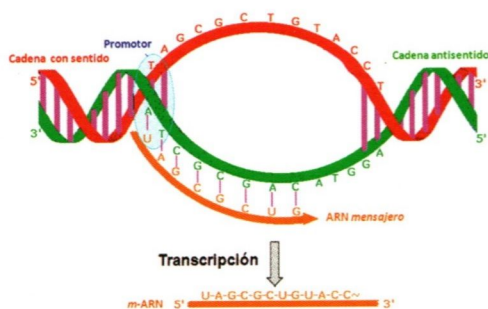


Figura 6. Del original de DNA se produce una copia de mRNA (RNA mensajero), que a su vez se traduce en una proteína (ver texto).

En México, los pioneros del estudio *fisicalista* del DNA y RNA fueron Germinal Cocho, Miguel Ángel Jiménez Montaña y Leonel Torres, quienes temprano en los años ochenta empezaron a formar grupos de trabajo, el primero en el Instituto de Física y en la Facultad de Ciencias de la UNAM --que se han dedicado a desentrañar las restricciones físicas en la evolución de los ácidos nucleicos. Por su parte, Jiménez Montaña, desde la Facultad de Física e Inteligencia Artificial de la Universidad Veracruzana ha trabajado en la entropía y complejidad de secuencias de moléculas biológicas. Leonel Torres comenzó en el Instituto de Física y Matemáticas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Hoy día, además de esos grupos, existen núcleos interesados en el estudio del DNA y RNA desde la perspectiva fisicalista en otro sitios: En la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos se llevan a cabo estudios de dinámica molecular de las conformaciones DNA-proteína. en el Instituto de Investigaciones Biomédicas se extrae información biológica a partir de las secuencias usando métodos bioinformáticos; en el mismo sentido se trabajó en el Instituto de Química de la UNAM. En el Instituto de Investigaciones Genómicas, El Instituto de Biotecnología e Ingeniería Genética y el Instituto de Ciencias Físicas todos ellos de la UNAM también se labora en esta dirección. Recientemente, en la primera década de este siglo se trabaja en la misma línea en la Universidad LaSalle de la Ciudad de México y en la unidad Iztapalapa y Cuajimalpa de la Universidad Autónoma Metropolitana en la Ciudad de México.

Corazón

En 1842 Carlo Matteucci, profesor de Física en la Universidad de Pisa, demuestra que una corriente eléctrica acompaña cada latido del corazón, más de 30 años después, en 1876 el francés Étienne-Jules Marey usa el voltímetro para registrar la actividad eléctrica del corazón expuesto de una rana. Los intervalos de tiempo entre latidos cardiacos consecutivos fluctúan continuamente alrededor de un valor medio. La generación de dichas fluctuaciones se debe a los mecanismos del sis-

tema nervioso autónomo para el control de la función cardíaca así como factores hormonales y la actividad nerviosa central. En las últimas décadas el estudio de las fluctuaciones en los periodos cardiacos consecutivos se ha convertido en un área de mucho interés debido a que los mecanismos de regulación cardíaca también se encuentran involucrados en la generación de la variabilidad temporal, siendo ésta, alterada o disminuida bajo diversas condiciones patológicas.

Recientemente se han utilizado métodos de la física estadística para la caracterización fractal de las fluctuaciones cardíacas. Debido al éxito que se ha tenido con técnica de la física estadística en la variabilidad cardíaca se pretende extender estos estudios a otro tipo de series de fluctuaciones biológicas.

En México, en este campo, se han obtenido resultados favorables en la identificación del origen fisiológico de las fluctuaciones y su utilización potencial como herramientas de exploración clínica. Como ejemplo de esto se ha podido vincular el comportamiento fractal de las fluctuaciones en los periodos cardiacos fetales con el desarrollo funcional de la actividad nerviosa. También se ha identificado una dinámica con mayor regularidad en las formas de ondas electrocardiográficas de sujetos con insuficiencia cardíaca así como la pérdida en las fluctuaciones de los periodos cardiacos de un repertorio de constantes de tiempo con la vejez o en condiciones patológicas. El grupo que realiza estos trabajos se encuentra en la UAM-I. Recientemente se han hecho trabajos utilizando ecuaciones diferenciales con retardo para modelar el control de la presión arterial en pacientes con insuficiencia renal crónica. Por otra parte las propiedades dinámicas del músculo cardíaco se estudian por Hortensia González y Humberto Arce, del Laboratorio de Biofísica de Sistemas Excitables de la Facultad de Ciencias de la UNAM.

Difusión Celular

Si se ve al interior de una célula se observaría que gran parte de los elementos que se encuentran dentro de ella están en continuo y errático movimiento. La difusión es la migración aleatoria de pequeñas partículas y tiende a uniformar la concentración de las partículas en el medio. Este movimiento se caracteriza por ser continuo e irregular, y es provocado

por los choques entre los átomos del fluido con las pequeñas partículas.

En el año de 1828 Robert Brown observó que en una solución de agua si se le agregaba polen, éste realizaba un movimiento continuo y azaroso, ver Figura . En 1905 Albert Einstein publicó un trabajo en el cual propuso la explicación del movimiento browniano como un proceso estocástico, además de destacar sus principales consecuencias. Predijo la distancia promedio entre dos colisiones sucesivas que debe recorrer la partícula browniana como función del tiempo. Otra de las conclusiones principales a las que llegó, es que el proceso puede ser descrito por la ecuación de difusión, la cual fue obtenida con argumentos heurísticos por Adolf Fick en 1855, a saber,

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

en donde c representa la concentración de las partículas brownianas y D la constante de difusión. Fick encontró que la difusión de masa seguía la misma ley que la difusión de calor (descubierta en 1822 por Fourier) y el flujo de electricidad (ley de Ohm).

En la figura 7 se muestran tres trazos del movimiento de partículas coloidales de radio $0.53\mu\text{m}$ observadas bajo el microscopio. Las posiciones sucesivas de las partículas coloidales, denotas por puntos, son tomadas cada 30



segundos. Los puntos son unidos artificialmente por segmentos recta. Figura tomada del libro de J. Perrin, *Les Atomes*.

El transporte es una de las funciones más importantes que lleva a cabo la célula, y en muchas ocasiones puede ser modelado como un movimiento browniano (una partícula inmersa en agua que es quien provoca las colisiones). Este transporte se puede llevar a cabo a través de las membranas. De hecho, todas las células están cubiertas por una membrana que las aísla y evita el paso de la mayor parte de las sustan-

GLOSARIO

Primera ley de la termodinámica

El calor suministrado a un sistema se transforma en una cantidad igual de alguna otra forma de energía.

Primera ley de Newton

Se conoce también como Ley de la inercia.

Principio de Arquímedes

La fuerza de flotación que se ejerce sobre un objeto sumergido es igual al peso del fluido desplazado.

Principio de correspondencia

Para que una teoría sea válida ha de explicar los resultados comprobados de la antigua teoría en la región en la que ambas teorías pueden aplicarse.

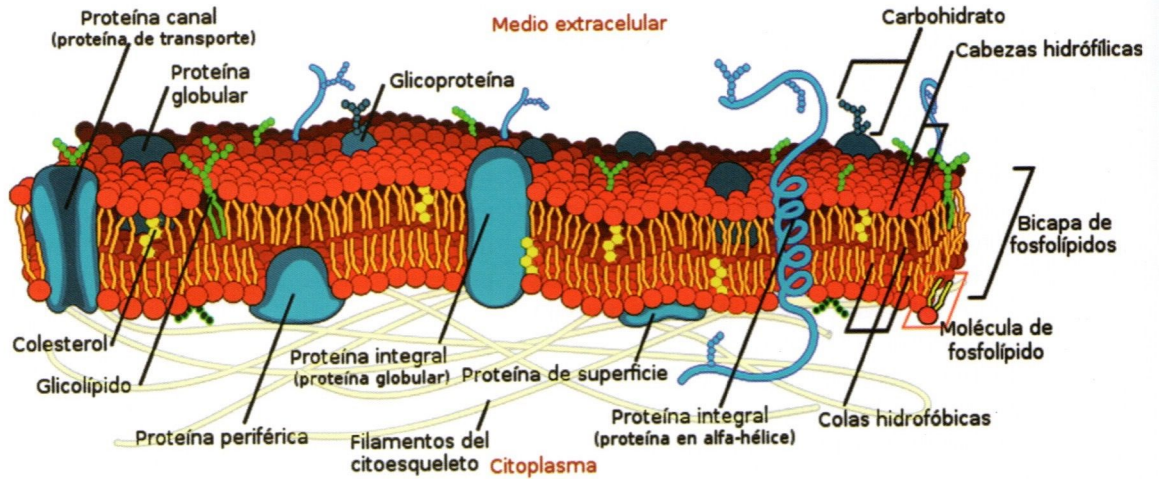
Principio de Huygens

Todos los puntos de un frente de ondas pueden considerarse como fuentes puntuales de ondas secundarias.

*Tres trazos del movimiento de partículas coloidales de radio $0.53\mu\text{m}$ observadas bajo el microscopio. Tomado del libro de J. Perrin, *Les Atomes*.*

Figura 7. En la figura se muestra una membrana biológica y algunos de sus componentes.

La membrana está formada por dos capas de fosfolípidos. Un fosfolípido tiene una cola hidrofóbica que corresponde en su estructura a la de una grasa (lípidos), y una cabeza polar en la que se encuentra un grupo fosfato (el cual contiene fósforo). Las cadenas hidrofóbicas son rechazadas por el agua mientras que las cabezas polares si pueden interactuar con el agua. Los primeros en proponer que las membranas celulares están formadas por una capa doble de fosfolípidos fueron Porter y Grendel en 1925. La membrana actúa como una película de recubrimiento aislante que evita el paso de la mayor parte de las sustancias que se encuentran dentro y fuera de la célula. El contenido de proteínas de las membranas varía entre un 25 y un 75 por ciento. Las proteínas son capaces de reconocer un compuesto de entre miles, capturarlo y posteriormente reducirlo a la célula, incluso en contra de su concentración.



Las proteínas que se encuentran dentro y fuera de la célula, y aún en la presencia de la membrana, la célula tiene que cumplir con el fin primordial de nutrición y excreción para su sobre vivencia. Una de las principales características de las membranas biológicas es que parte fundamental de su composición la constituyen proteínas. Estas proteínas, entre otras funciones, trabajan como poros transportando sustancias hacia el interior y el exterior de la célula, esta función la hacen de manera selectiva, y en otros casos obligan a entrar o salir sustancias según la célula lo requiera, figura 8.

Aún no se conoce en detalle la estructura de las proteínas que se encuentran en la membrana celular y que tienen la capacidad de reconocer y luego de permitir de manera selectiva el paso de ciertas sustancias, sólo se han llegado a imaginar esquemas que aceptamos como modelos para continuar con su estudio. Como se muestra en la figura 8 hay sistemas de transporte que se imaginan como canales o poros. El canal es más que nada la conceptualización de un sistema rápido de transporte capaz de seleccionar entre distintas sustancias y iones para permitir su flujo. (Para ampliar la lectura sobre membranas se puede consultar el excelente libro de Antonio Peña, número 18 de la Colección la Ciencia para Todos).

Canales iónicos

Las señales eléctricas en los seres vivos son consecuencia del movimiento de iones. En las células excitables como las células nerviosas y musculares, el movimiento de iones a través de la membrana resulta en cambios en el potencial eléctrico de la membrana con los cuales se llevan mensajes de una parte a otra de la célula, de una célula a otra, o de una parte del cuerpo a otra. Este

movimiento de iones se lleva a cabo a través de sitios especializados de la membrana celular, llamados canales iónicos.

La mayoría de los fármacos y solutos liposolubles, cuando no están ionizados, atraviesan directamente la membrana celular por un proceso de difusión pasiva, que facilita el paso desde la zona más concentrada a la más diluida. Las moléculas más hidrofílicas, como los iones, son inmiscibles en los lípidos de la membrana y para atravesarla requieren de mecanismos específicos de transporte. En algunos casos, los iones pasan a través de poros hidrofílicos denominados canales iónicos, y en otros se transportan a favor de su gradiente de concentración uniéndose a proteínas transportadoras; ambos sistemas de transporte son pasivos y, por tanto, no consumen energía. Otras veces, el transporte de iones se realiza contra un gradiente electroquímico, desde la zona más diluida a la más concentrada, utilizando unas proteínas denominadas bombas iónicas. Esta forma de transporte es activa y requiere el gasto de energía procedente del metabolismo energético celular, que se obtiene, generalmente, de la hidrólisis del ATP. Los canales iónicos fueron postulados por los biofísicos británicos Alan Hodgkin y Andrew Huxley como parte de su modelo del impulso nervioso, publicado en 1952, con el cual ganaron el premio Nobel de Fisiología o Medicina. La existencia de los canales iónicos fue confirmada en la década de los 70 mediante una técnica electrofisiológica conocida como "patch clamp",* inventada por Erwin Neher y Bert Sakmann, los cuales también fue merecedora de un premio Nobel.

En la figura 8 se puede observar el esquema en el que se representa la doble capa lipídica y un canal iónico. Un canal iónico es una proteína o un grupo de proteínas membranales

homólogas reunidas alrededor de un poro. Mientras algunos canales permiten el paso de iones en función de su carga, el canal arquetípico tiene una anchura de sólo uno o dos átomos en su punto más estrecho. Éste actúa sobre un tipo específico de ión, como el sodio o el potasio, y los conduce a través de la membrana. En algunos canales iónicos, el paso a través del poro está gobernado por una "puerta" que se abre o se cierra por medio de señales químicas o eléctricas, temperatura o fuerza mecánica, dependiendo del tipo de canal. El flujo de iones por el canal determina muchas de las funciones celulares.

Atendiendo al estímulo que determina el cambio conformacional del canal, podemos clasificarlos en: a) activados por cambios de voltaje (canales voltaje-dependientes), b) activados tras la interacción de un agonista con su receptor específico localizado en la superficie de la membrana celular (canales receptor-dependientes), c) activados por mediadores intracelulares (Ca, ATP, nucleótidos cíclicos, proteínasas, ácido araquidónico y sus derivados) y d) activados tras deformación mecánica celular (canales activados por distensión o aumento del volumen celular). Sin embargo, en la práctica, la despolarización de la membrana puede inducir la liberación de neurotransmisores y ligandos endógenos y activar canales activados por receptores/mediadores y, a su vez, muchos ligandos endógenos pueden también modificar el potencial de membrana celular y activar canales voltaje-dependientes.

El tipo de problemas científicos abordados para el estudio de canal iónicos se pueden clasificar en tres: a) aquellos que tratan de comprender el funcionamiento de los canales, b) aquellos que estudian el efecto de los canales en el estado de células unitarias, y c) aquellos que analizan la influencia de tipos específicos de canales iónicos en plantas y animales.

La investigación sobre canales iónicos es un área bastante activa hoy en día. Las técnicas utilizadas involucran: análisis electrofisiológicos de células completas o de canales unitarios, microscopía confocal y de otros tipos, análisis estructural mediante espectroscopía de rayos X, modelación computacional, secuenciación de los genes que codifican canales iónicos, estudios bioinformáticos, expresión artificial de canales iónicos en cultivos celulares, inducción de mutaciones, creación

de organismos transgénicos y knockouts, etc. La mayoría de las ramas se cultivan en México, con la excepción de la cristalografía de rayos X. De hecho hay una cantidad considerable de instituciones en las que se hace investigación sobre canales iónicos, una lista no exhaustiva incluye a las instituciones federales (Centros Conacyt, CINVESTAV, IPN, UAM, UNAM), así como a varias universidades estatales (UANL, UASLP, UCOL, UDG)

Uno de los estudios que intentan comprender el funcionamiento de los canales iónicos se centra en la investigación de la difusión de iones por los canales, la cual se lleva a cabo en una geometría extraordinariamente compleja; y aunque se cuenta con la ecuación de difusión para su estudio, en la práctica esta no se puede resolver para este tipo de sistemas. Esto es debido a que se trata de una ecuación diferencial con condiciones a la frontera como las impuestas por la geometría y no se puede obtener soluciones analíticas. Actualmente la única salida satisfactoria que se ha dado al problema es por medio de escribir ecuaciones en las que se describe la evolución temporal de la probabilidad de que cada partícula se encuentra en cada uno de los compartimientos que forman la geometría en estudio. Para ello se han tenido que obtener las condiciones a la frontera que conectan dichos volúmenes. Estos métodos se están extendiendo a sistemas biológicos con geometrías complejas periódicas, que tiene su principal aplicación en la liberación controlada de drogas. Debido al impacto en la sociedad del estudio del encapsulamiento y liberación de drogas en nanoestructuras, se pretende sea uno de los principales proyectos a desarrollar en los siguientes diez años. Los miembros del grupo que han elaborado esta teoría se encuentran principalmente en el National Institutes of Health (NIH) y en la

GLOSARIO

Principio de Pascal

El incremento de presión aplicado a una superficie de un fluido incompresible, contenido en un recipiente indeformable, se transmite con el mismo valor a cada una de las partes del mismo.

Proceso adiabático

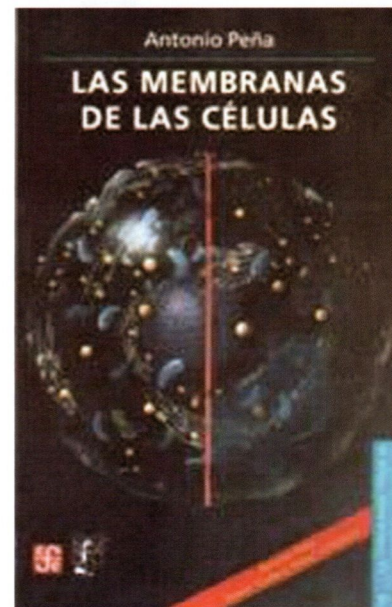
Proceso termodinámico que ocurre sin intercambio de calor ni de masa entre el sistema y el medio. En un proceso adiabático la compresión tiene como resultado un calentamiento y la expansión un enfriamiento.

Proceso isobárico

Proceso termodinámico que ocurre sin cambios en la presión del sistema.

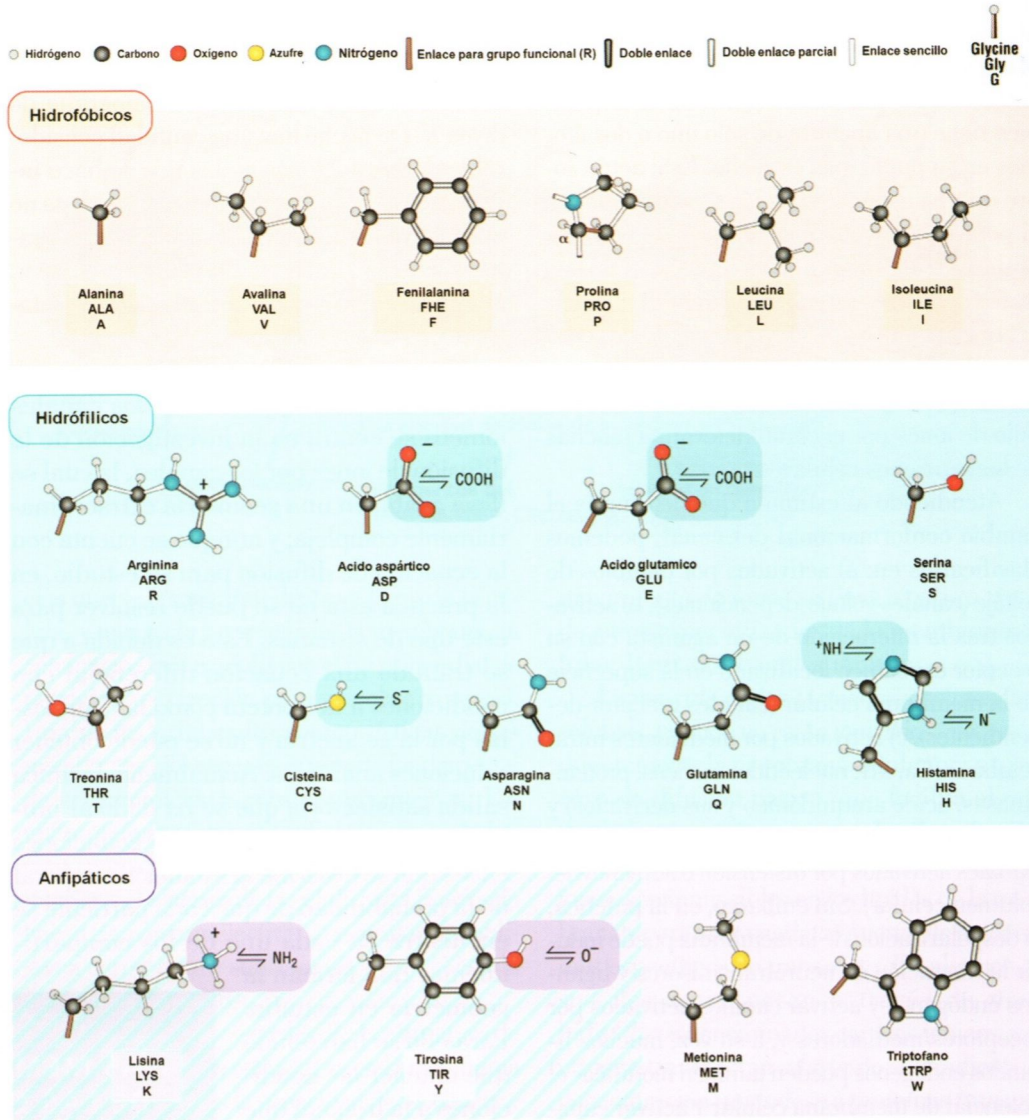
Protón

Partícula subatómica cargada positivamente, que junto a los neutrones conforman el núcleo de los átomos.



* Mucho del conocimiento sobre las propiedades de los canales iónicos y de las membranas, se debe a los experimentos de fijación de voltaje. En general, el método permite medir el flujo de iones a través de la membrana, mientras el potencial de la membrana permanece bajo control experimental. Esta técnica tiene varias variantes que permiten medir las corrientes de toda una célula, "whole cell", o bien, medir únicamente las corrientes a través de un solo canal, "patch clamp".

Figura 8. Los 20 aminoácidos comunes a todos los seres vivos. Las fórmulas químicas de cada uno de los 20 aminoácidos así como una descripción exhaustiva de su principales propiedades y funciones, puedes ser consultada en el libro "Bioquímica y biología molecular en línea" de Edgar Vázquez Contreras



Universidad de Princeton en Estados Unidos. A este grupo pertenece Leonardo Dagdug, miembro del Departamento de Física de la UAM-I quien además ha extendido esta teoría al estudio de la difusión de ligandos al sitio activo de proteínas, a receptores y su difusión en el vesículo endosomal así como al transporte de iones en canales. Leonardo Dagdug y George Weiss (del NIH) también han estudiado la transmisión de fotones en piel utilizando técnicas de caminante al azar, permitiendo sus estudios teóricos el inicio del desarrollo tecnológico para la construcción del primer aparato capaz de medir el volumen de los tumores de cáncer en forma no dañina.

Proteínas

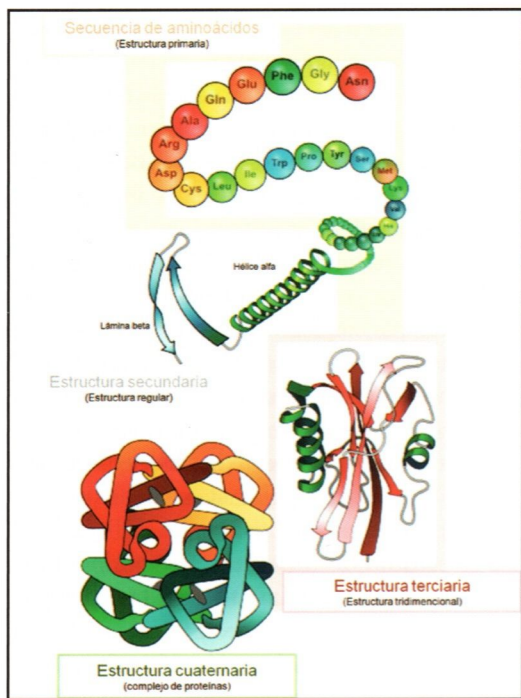
Los seres vivos estamos constituidos por arreglos de moléculas complejas a las cuales se les denomina biomoléculas. De éstas existen solamente cuatro tipos: los ácidos nucleicos (ADN y ARN), los carbohidratos (por ejemplo glucosa), los lípidos (por ejemplo colesterol), y las proteínas. En el genoma humano existe información para codificar cerca de 30,000 proteínas, para que estas sean biológicamente activas deben plegarse en una estructura tridimensional estable que les permita llevar a cabo la función para la cuál están diseñadas.

A continuación se enumeran algunas de las principales funciones de las proteínas:

* Provocar alteraciones en la velocidad de una reacción química y quedar inalterados al terminar la misma

** Este tipo de enlace se forma cuando la diferencia de electronegatividad no es suficientemente grande como para que se efectúe transferencia de electrones, entonces los átomos comparten uno o más pares electrónicos en un nuevo tipo de orbital denominado orbital molecular.





Existen 20 aminoácidos comunes en todos los seres vivos cada uno con un grupo R diferente, figura 9. En las proteínas, los aminoácidos están unidos entre sí mediante uniones covalentes** llamados enlaces peptídicos.*** Por lo tanto, varios aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos forman una molécula llamada polipéptido, que es la proteína.

Figura 9. En la figura se muestra de arriba a abajo las estructuras, primaria, secundaria, terciaria, y cuaternaria respectivamente.

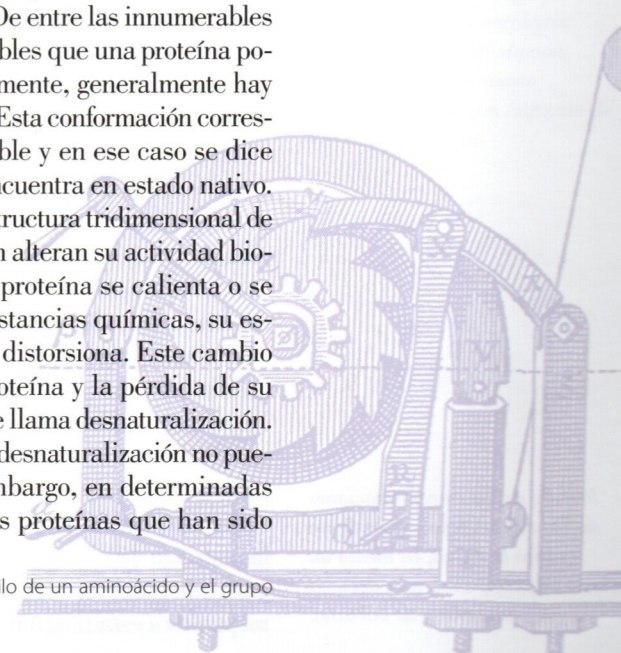
Las proteínas poseen una estructura compleja en la cual se han distinguido tradicionalmente cuatro niveles. La secuencia lineal de los aminoácidos de una cadena polipeptídica se denomina estructura primaria. La estructura secundaria de la proteína se refiere a las interrelaciones de los aminoácidos que están próximos en la secuencia local. A menudo, esta disposición espacial es consecuencia de que los polipéptidos pueden curvarse formando estructuras repetidas regularmente, originadas por puentes de hidrógeno entre los grupos CO y NH de aminoácidos diferentes. Dos de estas estructuras periódicas básicas son la hélice α y la hoja β plegada. Estas últimas se enlazan unas con otras a través de estructura no repetitiva denominada asas. En resumen, la estructura secundaria de las proteínas implica que las cadenas se pliegan. Las proteínas también tienen una arquitectura tridimensional denominada estructura terciaria, la cual se genera por la formación de enlaces electrostáticos, de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals entre los grupos R de varios aminoácidos, que hacen que la cadena de la proteína se pliegue sobre sí misma. A menudo, dos o más estructuras plegadas se asocian para formar una estructura denominada cuaternaria, figura 9.

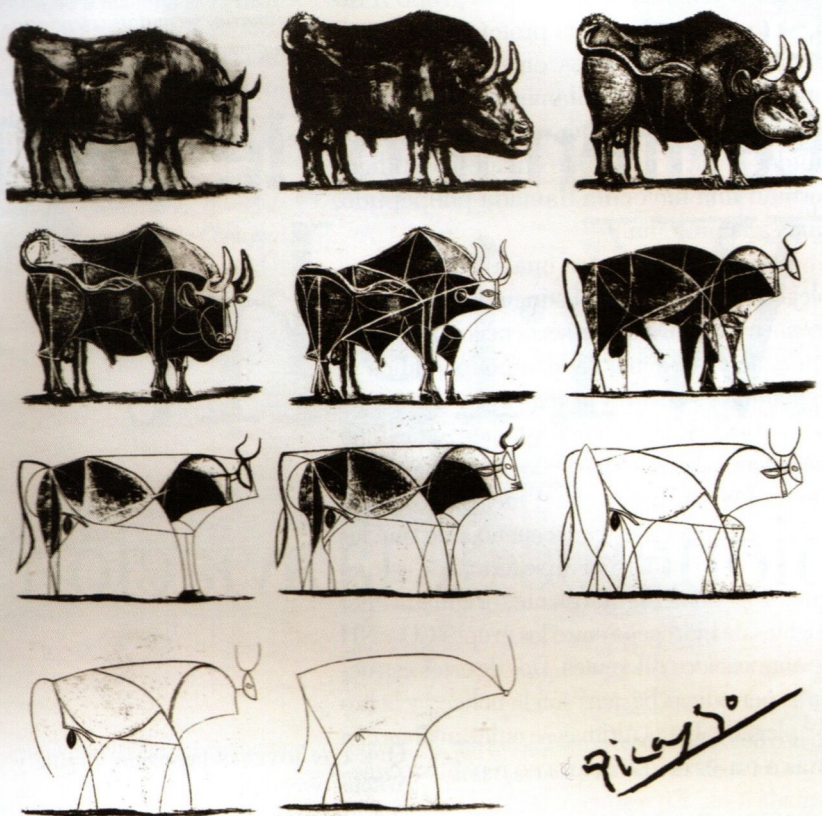
- Catalizadores bioquímicos que se conocen como enzimas. Las enzimas catalizan casi todas las reacciones que se efectúan en los organismos vivos.*
- Las proteínas de unión, se pueden fijar a otras moléculas a fin de participar en su almacenamiento y su transporte. Por ejemplo, la mioglobina fija al oxígeno y lo transporta hacia las células del músculo esquelético y cardíaco.
- Las proteínas oligoméricas, están formadas por un conjunto de proteínas ensambladas pueden realizar trabajo mecánico, por ejemplo, el movimiento de los flagelos, la separación de los cromosomas en la mitosis, y la contracción de los músculos entre muchos otros ejemplos.
- Algunas proteínas son hormonas, las cuales regulan las actividades bioquímicas en las células o tejidos, otras proteínas sirven como receptores de las hormonas, dando paso al cambio en el metabolismo que provoca la presencia de la hormona.

La estructura de las proteínas determina su actividad biológica. De entre las innumerables conformaciones posibles que una proteína podría adoptar teóricamente, generalmente hay una que predomina. Esta conformación corresponde a la más estable y en ese caso se dice que la proteína se encuentra en estado nativo. Los cambios en la estructura tridimensional de una proteína también alteran su actividad biológica. Cuando una proteína se calienta o se trata con algunas sustancias químicas, su estructura terciaria se distorsiona. Este cambio en la forma de la proteína y la pérdida de su actividad biológica se llama desnaturalización. En muchos casos, la desnaturalización no puede revertirse; sin embargo, en determinadas condiciones, algunas proteínas que han sido

En términos generales, una proteína es una macromolécula compuesta de aminoácidos unidos unos a otros en una cadena lineal. La fórmula general de un aminoácido es $H_2N-CHR-COOH$, en la que el grupo R puede ser desde un átomo de hidrógeno (caso del aminoácido glicina) hasta un anillo complejo (caso del aminoácido triptófano).

*** Un enlace peptídico es un enlace covalente que se establece entre el grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo amino del siguiente, dando lugar al desprendimiento de una molécula de agua.





desnaturalizadas recuperan su estructura original y su actividad biológica cuando se restauran las condiciones normales del medio.

El mal plegamiento de una proteína está relacionado con enfermedades como la de Alzheimer, Parkinson, la enfermedad de las vacas locas, las cataratas, el enfisema pulmonar y la fibrosis quística entre otras. Esto ha motivado en gran parte el estudio teórico y experimental del plegamiento de las proteínas así como el estudio del reconocimiento de la estructura nativa de éstas.

Teóricamente el problema del estudio del plegamiento de proteínas es extremadamente complicado. Esto es debido a que si el proceso que conduce a una proteína de ser una cadena unidimensional a forma una estructura tridimensional sucediera de forma azarosa, el tiempo requerido para concluir dicho proceso, sería mayor que la edad del universo. Esto se debe al inmenso número de configuraciones posibles intermedias que puede ir tomando la cadena antes de llegar al estado final. Por lo tanto, el proceso no es uno en el que la cadena prueba todos los estados posibles, y si no es ese entonces ¿cuál es?, a este problema se le llama la paradoja de Levinthal, y los esfuerzos de un gran número de investigadores se centran en la respuesta a esta pregunta.

Método de las transformaciones de Thompson. A la izquierda un cráneo humano, en medio un cráneo de chimpancé, a la derecha un cráneo de babuino.

El modelado del plegamiento se ha realizado bajo varios enfoques: a) Los métodos ab initio buscan la solución en un espacio conformacional y generalmente emplean métodos simplificados y búsquedas estocásticas. b) los métodos basados en la energía se enfocan en minimización de la energía de un sistema definido sobre una malla deformable y en modelado molecular, y c) los métodos basados en el conocimiento, que emplean homología y el reconocimiento de los diferentes plegados para buscar un patrón característico en las proteínas conocidas y así predecir la estructura desconocida. En México este tipo de estudios teóricos se han llevado a cabo principalmente en la UNAM.

Experimentalmente mucho del trabajo en el estudio de proteínas recaído en el reconocimiento de la estructura tridimensional, el seguimiento de la cinética de la desnaturalización, el carácter funcional de la estructura, la bioingeniería, así como la obtención de parámetros termodinámicos y cinéticos de la relación de plegamiento y desplegamiento. Los experimentos de desplegamiento se hacen partiendo de condiciones que favorecen el estado nativo de una proteína. Cuando el ambiente es modificado hacia condiciones que favorezcan el desplegamiento, por ejemplo, por la adición de un agente desnaturalizante, se pueden obtener mediciones del proceso, es decir la transición del estado nativo al plegado. En México se han formado grupos importantes en los cuales se llevan a cabo este tipo de experimentos principalmente en la UNAM, la UAM y en el IPN. En un futuro, el estudio de las proteínas se centrará en la obtención, caracterización y experimentación de nuevas proteínas humanas, así como la predicción de la estructura tridimensional de las proteínas permitirá prevenir y curar enfermedades, además será pieza fundamental en el desarrollo de nuevos biomateriales (labor que se hace actualmente en la UAM Iztapalapa). Los estudios teóricos por parte de la comunidad de físicos del país iniciaron con la colaboración de Leonardo Dagdug con el laboratorio de Alejandro Fernández de la UNAM y en provincia en el grupo de Nina Pastor de la Universidad Autónoma de Morelos.



Morfogénesis

Desde los tiempos de Charles Darwin, y posteriormente en los años cuarenta del siglo XX en el Congreso de Princeton se establece la *Teoría Sintética de la Evolución*, desde entonces ha existido una tensión entre los biólogos de la selección natural, en sentido estricto, y los del desarrollo embriológico. Para los primeros, los cambios asociados a la selección natural serían graduales y lentos, mientras que para los segundos éstos se llevan a cabo sin restricciones adicionales, esto es, podrían dar lugar a los procesos de desarrollo que implican múltiples formas, pero con variedad limitada. A lo largo de los 50 años siguientes se mantiene dicha tensión, hasta que a finales del siglo XX se tiende a realizar una síntesis entre la evolución y el desarrollo, la denominada *evo-devo*.

Por otro lado, diversos estudios han mostrado que la selección natural por sí sola y sin restricciones adicionales es incapaz de explorar el espacio de las formas biológicas. Esto condujo a buscar principios y mecanismos, de ser posible expresables en lenguaje fisicomatemático, que restringiesen el espacio de las formas, de modo que la selección natural pudiera actuar de modo eficiente.

Uno de los pioneros fue D'Arcy W. Thompson (1860-1948), biólogo, matemático y erudito en estudios clásicos, quien sentó en 1917 en su libro *On Growth and Form* las bases de la biofísica matemática moderna. Uno de los postulados centrales de su libro es que la biología tradicional no ha tomado en cuenta los mecanismos y leyes físicas en el momento de considerar los procesos de evolución y desarrollo. Quizá la propuesta más conocida de Thompson es el famoso método de las transformaciones. La propuesta es superponer una latiz regular sobre el dibujo de un organismo y después someter la latiz a transformaciones del plano en el plano del tipo:

$$F(x, y) = (f(x, y), g(x, y))$$

Donde f y g son funciones del plano en los reales. Mediante la elección adecuada de las funciones coordenadas (D'Arcy empleó funciones cuadráticas) $f(x, y)$ y $g(x, y)$, Thompson fue capaz de mapear un organismo dado, en otros, figura 11.

Las transformaciones de Thompson son continuas y la clase de equivalencia de formas que se obtienen a partir de una original es infinita. Entre ella se encuentran muchas especies conocidas y algunas inexistentes pero imaginables como pertenecientes a esa clase.

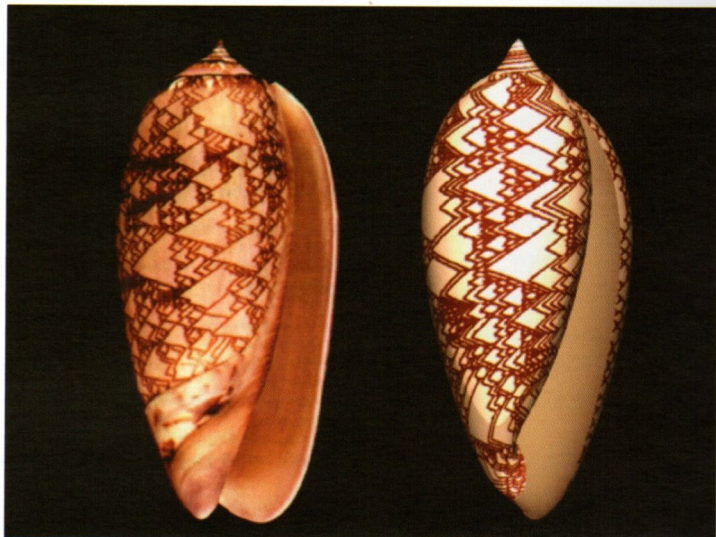
Es claro que no existe una transformación continua que permita proyectar un vertebrado en un crustáceo, lo que implica que las hipótesis de que todos los seres vivos proceden de un ancestro común y aquella de que la evolución trabaja de manera gradual y continua son incompatibles. Esta situación es incómoda para el darwinismo ortodoxo e invita a reflexionar más sobre mecanismos de evolución de los seres vivos complementarios o alternos a la selección natural que incluyan las restricciones físicas que actúan sobre la materia en todos sus niveles.

La discusión anterior está relacionada de manera muy cercana a la pregunta sobre el origen de las formas vivas. Dado que la selección natural actúa, en principio, sobre lo ya existente, entonces es pertinente plantear la cuestión del origen de las formas. En este rubro existe

una rica tradición en propuestas de modelación matemática de procesos físicos que se remonta a Alan Turing quien en 1952 publica su celebrado artículo

"The chemical basis of morphogenesis" en el que sienta las bases para que el estudio de la forma biológica se considere como una consecuencia del resultado de sistemas dinámicos. De manera sucinta, la propuesta de Turing consiste en suponer la existencia de hipotéticas sustancias —los morfógenos— que reaccionan entre sí y que pueden difundirse espacialmente. El resultado del efecto acoplado de los mecanismos de reacción y difusión es una ruptura de simetría que da lugar a la generación de patrones espaciales. Se propone que la concentración inhomogénea de los morfógenos sea la causa de la diferenciación celular que es la base de la forma biológica.

Una de las primeras personas que dio a conocer este tipo de estudios en México fue Wieslaw Szlenk, entonces trabajando en el CINVESTAV. Sin embargo, el arranque pleno en este campo ha sido



A la izquierda una fotografía de la concha de *Oliva porphyria* y a la derecha la simulación computacional del mismo organismo usando un esquema de inhibidor-activador.

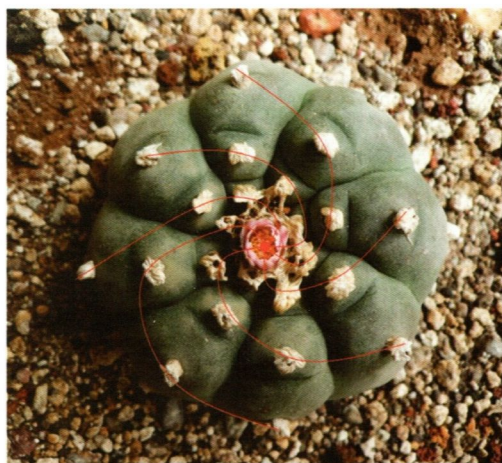


Figura 10. Se observan las líneas de filotaxis en un brote de un vegetal. Nótese la geometría en espiral.

por parte de Rafael Barrio y Carmen Varea del Instituto de Física de la UNAM y de Faustino Sánchez Garduño de la Facultad de Ciencias de la UNAM.

Otra línea de investigación que aborda el problema del origen de la forma en la biología, es el enfoque discreto, principalmente usando como herramienta matemática a los sistemas dinámicos conocidos como autómatas celulares. Aquí la idea de fondo es que la posible modificación que lleve a nivel celular a una ruptura de simetría macroscópica, se da por contacto directo entre primeros vecinos, posiblemente bajo la influencia de un campo externo. Pionero en este rubro ha sido Germinal Cocho del Instituto de Física de la UNAM, en cuyo Departamento de Sistemas Complejos se continúa la investigación en este sentido. La Facultad de Ciencias y el Centro de Investigaciones Interdisciplinarias de la UNAM tienen miembros trabajando con esta metodología.

Cuando se restringe el estudio del origen de la forma a las plantas superiores, se dice que se trabaja en problemas de filotaxia. Se tiene un buen conocimiento de la filotaxia descriptiva de la mayoría de las plantas pero existen pocos modelos, que cuya intención, sea la explicación del origen de la geometría de las plantas. En México se hicieron a mediados de la década de

los ochenta estudios en este sentido dirigidos por Miguel Franco, quien entonces trabajaba en el Centro de Ecología de la UNAM.

En el Instituto de Ecología, bajo la dirección de Elena Álvarez-Buylla, y posteriormente en el de Matemáticas Aplicadas de la UNAM, se ha propuesto un modelo que relaciona las redes genéticas (ver la sección de Redes) del desarrollo floral de *Arabidopsis thaliana* con un mecanismo de reacción-difusión, abriendo así un nuevo enfoque de evo-devo.

Redes

Cuando los componentes de un sistema, llámense agentes, elementos o individuos, interactúan entre sí, es común representarlos en el papel con una bolita o celda por agente y una línea que los une para la interacción. La línea puede tener una dirección indicada por una flecha en el caso de que la interacción sea en una sola vía o dos flechas si es bidireccional. De esta manera se puede visualizar de manera rápida redes tan intrincadas como diversas como pueden serlo la web, una red ferroviaria, una red de interacciones entre genes, una red de complicidades en algún grupo delictivo, etcétera. De especial interés por razones históricas se encuentran las redes aleatorias, en las cuales las conexiones entre nodos se eligen de manera azarosa. Sin embargo, estas redes no reflejan toda la riqueza fenomenológica de las redes que se observan en la Naturaleza. Hoy en día se tienen varios modelos de redes que han resultado muy exitosos como modelos de situaciones reales y cotidianas, figura 14.

Si nos atenemos a su topología, podemos distinguir a las redes complejas y las redes de mundo pequeño. Las primeras se caracterizan por que sus nodos forman cúmulos libres de escala; es decir, cada uno es estadísticamente semejante al total, aunque también se consideran como complejas a las redes que tienen cúmulos que cuyo tamaño decae expo-

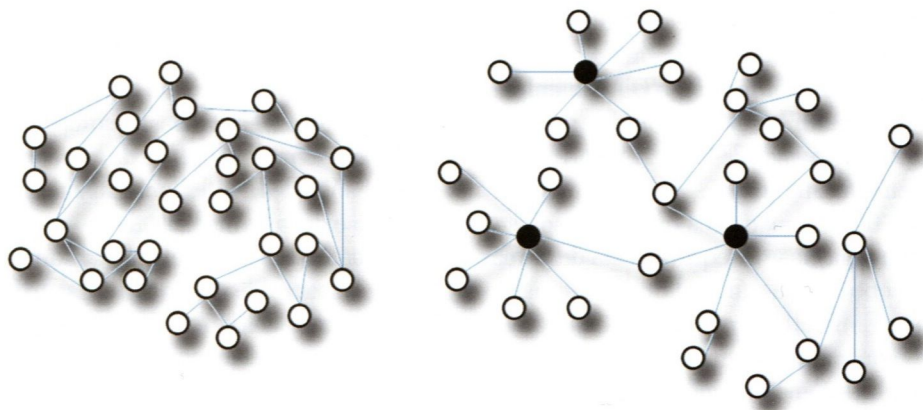


Figura 11. A la izquierda una red aleatoria, a la derecha una red libre de escala.

nencialmente, o como distribuciones más intrincadas como la función Beta Discreta Generalizada. Las segundas, las redes de mundo pequeño, se reconocen porque la ruta para llegar de un individuo a otros es relativamente pequeña aunque la red tenga muchísimos elementos. Si entendemos a las redes como sistemas dinámicos en las cuales los estados de los agentes cambian al cambiar el tiempo, entonces se pueden mencionar a las redes booleanas de Kaufman, las redes asociativas de Hopfield y varias más.

En México existen grupos dedicados tanto a las propiedades teóricas de las redes complejas y de mundo pequeño como a sus aplicaciones para modelar fenómenos muy concretos. Destaca la labor pionera de Elena Álvarez-Buylla del Laboratorio de Genética Molecular de la UNAM donde se construyó un modelo dinámico de redes de regulación génica para la planta *A. thaliana* y se demostró que las cuencas de atracción corresponden a los fenotipos

viabiles del organismo. Posteriormente en el Instituto de Matemáticas Aplicadas y Sistemas de la UNAM se ha llevado este modelo a una versión continua donde la morfogénesis responde a la concentración de ciertas sustancias. Líneas semejantes de trabajo se desarrollan el CompBioLab del Instituto de Investigaciones biomédicas de la UNAM y en la unidad Monterrey del CINVESTAV. Dennis Boyer y Octavio Miramontes, del Grupo de Biocomplejidad y Redes del Instituto de Física y Max Aldana, del Área de Física no Lineal del Instituto de Ciencias Físicas en Cuernavaca, ambos de la UNAM, han avanzado en las propiedades tanto teóricas como aplicadas de las redes. Entre las últimas se cuentan diversos fenómenos biológicos, sociales y epidemiológicos entre otros. También en el ámbito del estudio de redes sociales hay que señalar el grupo de trabajo Laboratorio de Redes del Instituto de Matemáticas Aplicadas y Sistemas de la UNAM.

Bibliografía

- Ávila-Pozos, R. y R. Godínez, "Modelación estocástica de las corrientes iónicas en células excitables", *Contactos*, vol. 49, 2003, p. 46.
- Barabási, L., *Linked: How Everything Is Connected to Everything Else and What It Means*, Nueva York Plume, 2003.
- Benítez, C. G., "Termodinámica y cinética en el análisis del mecanismo de plagamiento de proteínas", en García-Colín L, Dagdug L, Miramontes P, y Rojo A (eds.), *La Física Biológica en México: Temas Selectos*, México, El Colegio Nacional, 2006.
- Chávez-Cárdenas, M. E. y E. Vázquez-Contreras, "El plegamiento de las proteínas", en García-Colín L, Dagdug L, Miramontes P, y Rojo A (eds.), *La Física Biológica en México: Temas Selectos*, México, El Colegio Nacional, 2006.
- Dagdug, L., "Tiempo promedio de relajación de los ligandos en la vesícula endocítica", en García-Colín L, Dagdug L, Miramontes P, y Rojo A (eds.), *La Física Biológica en México: Temas Selectos*. México, El Colegio Nacional, 2006.
- , Alexander Berezhkovskii, Stanislav Y. Shvartsman y George H. Weiss. "Equilibration in two chambers connected by a capillary", *Journal of Chemical Physics*, vol. 199, 2003, pp. 12473-12478.
- Echeverría, J. C. et. al., "Análisis fractal de fluctuaciones cardíacas", en García-Colín L, Dagdug L, Miramontes P, y Rojo A (eds.), *La Física Biológica en México: Temas Selectos*, México, El Colegio Nacional, 2006.
- , Alexander Berezhkovskii, Sergey M Bezrukov y George H. Weiss, "Diffusion-controlled reactions with a binding site hidden in a channel", *Journal of Chemical Physics*, vol. 118, 2003, pp. 2367-2373.
- , y Alexander Berezhkovskii, "Difusión-limitada a un sitio en la pared de un canal de membrana", *Journal of Chemical Physics*, vol. 125, 2006, pp. 244-705.
- Herrera, A.L., *La Plasmogénia. Nueva ciencia del origen de la vida*, Valencia, Cuadernos de Cultura, 1993.
- Hopfield, J.J., "Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 79, núm. 8, 1982, pp. 2554-2558.
- Kauffman, S. A., *The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*, Oxford, Oxford University Press, 1993.
- Maddox, B., *Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA*, Londres, Harper Perennial, 2003.
- Oparin, A.I., *El origen de la vida*, Bogotá, Panamericana Editorial, 2003.
- Oró, J., Miller S.L., Ponnamperuma C. (eds.), *Cosmochemical Evolution and the Origins of Life*, Nueva York, Springer-Verlag, 1974.
- Peña, A., *Las membranas de las células*, México, Secretaría de Educación Pública/Fondo de Cultura Económica/Instituto Latinoamericano de la Comunicación Educativa, 2000.
- Rosenblueth A., Wiener N. and Bigelow J. Behavior, "Purpose and Teleology", *Philosophy of Science*, vol. 10, núm. 1, 1943, pp. 18-24.
- Thompson, D.W., *On growth and form*, Nueva York, Dover Publications, 1992.
- Turing, A.M., "The Chemical Basis of Morphogenesis", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, vol. 237, núm. 641, 1951, pp. 37-72.
- Watson, J.D., *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*, Nueva York, Touchstone, 2001.
- Watts, D., *Small Worlds: The Dynamics of Networks between Order and Randomness*, Princeton, Princeton University Press, 2003.
- Whittet, D.C.B., *Planetary and Interstellar Processes Relevant to the Origins of Life*, Nueva York, Springer-Verlag, 1997.