

A mi nieta Sara, neurobióloga en ciernes

Determinismo o Contingencia en Biología

Antonio García-Bellido

Discurso del Acto de Investidura de Doctor Honoris Causa por la Universidad de Málaga

19 de Marzo de 2015

Hace algunos años en una ocasión como esta, hablé sobre dualismos en Biología. Esta dialéctica se repite en la historia porque ante la falta de datos objetivos la mente de los investigadores tiende a tomar posturas opuestas para provocar diálogo y de ahí luz. El tema que nos ocupará hoy es uno de los más controvertidos: “determinismo o contingencia”. En el origen de las reflexiones humanas, un aforismo de Demócrito (siglo V a.C.) “Todo lo que existe en el universo es fruto del azar y la necesidad”, llevó al título de un discurso inaugural en el College de France y un libro de 1970 por Jacques Monod que reabrió la cuestión. Muchos filósofos y científicos han tratado de sopesar el papel que el azar y la necesidad juegan en nuestras vidas y pensamientos, qué decisiones tomadas por nosotros son fruto de nuestro libre albedrío y cuáles son definidas por las leyes del universo, o de la causalidad objetiva. Es un debate en los fundamentos de nuestro juicio sobre la naturaleza causal del mundo.

Yo me ceñiré aquí a los aspectos científicos y epistemológicos de la dualidad “determinismo o contingencia” en Biología, particularmente en evolución y desarrollo ontogenético de los seres vivos. Adelanto las conclusiones. Azar y necesidad son dos aspectos antagónicos del mundo objetivo que queremos entender. Entender se sustenta en el

principio de causalidad, donde no hay causa sin efectos, significado sin significante, ni interpretación fuera de un contexto. Así, el átomo de Oxígeno arranca electrones del núcleo de Hidrógeno, dando H_2O , y del de Carbono, dando CO_2 , originando moléculas muy diferentes en sus funciones a través de una misma operación. Cualquier función de una estructura orgánica depende tanto de las interacciones entre sus elementos constituyentes como de las interacciones que establece con otras estructuras de nivel de complejidad parecido. Son estas funciones las que han llevado a dichas estructuras a niveles crecientes de complejidad durante su evolución.

El mundo prebiótico: selección molecular

Para Darwin y Wallace, la variación interna a los organismos, sabemos ahora de tipo mutacional, era seleccionada por un mundo externo más o menos estructurado, esto es, determinado, cuyo orden se vuelve determinante para los organismos. La evolución resultaba de la selección acumulada de variantes favorables para la supervivencia y la reproducción del individuo. Pero ellos se referían a organismos que vivieron después del Cámbrico. ¿Qué se podría decir de organismos que vivieron antes? Si incluimos en la definición de evolución la generación progresiva de complejidad, es claro que el inicio de los metazoos y las metafitas está muchos millones de años antes de que apareciesen, durante la evolución prebiótica. El término “evolución prebiótica” se refiere a la generación de especies moleculares que van aumentando gradualmente su complejidad. ¿Cuáles eran las fuerzas que dirigían esta temprana evolución antes de que los individuos definidos genéticamente y las progenies de ADN apareciesen? ¿Qué mantenía la estabilidad de las especies moleculares en el mundo

prebiótico? ¿Qué las condujo al cambio hacia especies más complejas? Las respuestas a estas cuestiones pertenecen al mundo de la termodinámica y la química física.

La naturaleza selectiva de los mecanismos que generaron cambios en complejidad durante la evolución prebiótica se nos escapa, ya que preceden a la acción de la “selección natural”. Al no estar sustentados en genomas cambiantes, sino en propiedades de moléculas que posiblemente permitían interacciones más energéticas y generaban combinaciones más estables, sólo podemos especular que quizás las moléculas más eficaces, más resistentes al cambio y energéticamente más ricas, fueron las que condujeron a un progresivo aumento de la complejidad química.

La noción establecida contempla la evolución biótica como una secuencia lineal que se diversifica en ramas con el tiempo. Por el contrario, la consideración de sus orígenes, de sus etapas iniciales, sugiere que resultan de la integración de elementos independientes cuyas propiedades eran idóneas para generar mayores grados de complejidad. Para eso las especies químicas podían haber hecho uso inicialmente de energías que estaban en los enlaces de las sales, por ejemplo, y más tarde hacer uso de otras fuentes energéticas, como los fotones, que llevarían a más variaciones moleculares. Evolución y vida podrían haber sido primeramente un simple problema de potenciales Redox, de intercambio de protones y electrones, que más tarde se convierte en una cuestión de estructuras (formas) que se acoplan con otras estructuras para generar complejos de mayor orden. El andamiaje de este primer edificio se mantiene y evoluciona por “reconocimiento

molecular” entre estructuras moleculares. Pero a la vez, este reconocimiento limita el número de interacciones.

En los comienzos, habrían sales inorgánicas y otros compuestos simples con energías de ligamento que se usaron para reacciones químicas de los átomos de C, H, O y N, abundantes tanto en la tierra primitiva como en otros planetas. Estos átomos tienen múltiples valencias que les permiten generar moléculas complejas. Estas reacciones, en una sopa de radicales libres, se usaron para construir nuevos compuestos y polímeros conectados por enlaces iónicos, covalentes, puentes de hidrógeno y fuerzas de *van der Waals*. Se formaron en un substrato de materiales, que como las piritas, actuaron como instrumentos catalíticos (favoreciendo el intercambio de electrones). Fueron seleccionados posiblemente para conseguir moléculas más estables y energéticas, así como más complejas y versátiles. En este sentido, se puede decir que la vida empezó en la tierra cuando el orden químico sujeto a reacciones exotérmicas superó al desorden estadístico y local. A partir del momento en que la entropía positiva predominante evoluciona en negativa, hace cuatro mil millones de años, el determinismo se impone y se hace irreversible.

Muchas moléculas complejas se encuentran en meteoritos que vienen del espacio exterior, pero cuyo origen es común con el de la tierra. Estas moléculas, tales como azúcares, aminoácidos, nucleótidos, grupos pirrólicos y hemo (base de la clorofila y la hemoglobina) y lípidos, posiblemente se forman en estos meteoritos porque sus condiciones de origen fueron similares a las condiciones de la tierra primitiva. Esta constancia, refuerza la posible universalidad de esta hipótesis. Posiblemente, lo que llamamos selección natural en el mundo prebiótico

consista en la amplificación de lo más eficiente, ya que la base de todas las transacciones energéticas se derivara directamente de principios termodinámicos. Las reacciones químicas más eficientes serán la base de los procesos catabólicos y anabólicos que se mantendrán más tarde en el contexto de células, ahora con la participación de ARNs y proteínas para aumentar su velocidad, especificidad y eficiencia.

Las proteínas, actuando como enzimas, tienen grupos prostéticos, restos de metales con actividad catalítica, como Fe, Mn, Mg, Ca, Zn, etc. que permiten el flujo de electrones para realizar la catálisis y que provienen de las sales de la sopa primigenia. Las proteínas portadoras de estos grupos metálicos sirven para reconocer el sustrato sobre el que van a actuar. Para la mayoría de estas reacciones metabólicas las moléculas interactivas tienen que acoplarse, por “reconocimiento molecular”. De esto, encontramos un buen ejemplo en la quiralidad de sales, azúcares y aminoácidos.

En un mundo químico, con formas racémicas – mezclas de formaciones quirales L o D, - surge la exclusividad de una de estas formas. Los mecanismos que llevan a tal asimetría son posiblemente resultado de irradiación de luz circularmente polarizada en meteoritos o sobre la faz de la tierra, que favorece la eliminación de las formas D o L respectivamente. Puesto que todos los aminoácidos son L y todos los azúcares D, es posible que deriven, dentro de cada tipo, de transformaciones de unos en otros a través de reacciones catalizadas por enzimas que son también asimétricas. Así las formas quirales exclusivas L ó D siguen posiblemente un principio “fundador”, que consiste en la amplificación de los primeros elementos que emergieron accidentalmente y desplazaron a los alternativos. El azar determinaría

primero la abundancia de los elementos fundadores, y una vez establecida una preponderancia, ésta se potenciaría hasta convertirse en exclusividad.

La misma explicación puede aplicarse a la existencia de solo cuatro nucleótidos en el mundo ADN/ARN y a la presencia de sólo veinte aminoácidos en las proteínas. Estos fueron elegidos de entre una gran variedad de nucleótidos y aminoácidos presentes en la sopa primigenia. Los cuatro nucleótidos (A, G, C, T y en su lugar U en el ARN) y los veinte aminoácidos seleccionados, sea o no esta selección al azar, permanecerán invariantes en evolución. Las combinaciones de tres nucleótidos (tripletes) designando los diferentes aminoácidos también son invariantes, es el “código genético” universal y en origen posiblemente siguen un mismo efecto fundador. La selección es en este punto igualmente contingente, y permite después la amplificación de las moléculas inicialmente prevalentes. ¿Son estos sucesos resultado de procesos contingentes o de una necesidad determinada por leyes termodinámicas? No lo sabemos. Azar y necesidad aparecen como caras de la misma moneda, aspectos de una realidad que se necesitan mutuamente.

Para los seres vivos actuales, se ha establecido un dogma por el que la información lineal de los nucleótidos del ADN se transcribe en sus complementarios homólogos en el ARNm, y en las cadenas lineales de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos primero, y en estructuras tridimensionales únicas y específicas, a continuación. Los enlaces peptídicos son eléctricamente neutros, pero perpendicularmente a ellos salen las cadenas laterales de los aminoácidos, que pueden estar cargadas electrostáticamente y esto fuerza el plegamiento de estas

cadenas peptídicas sobre sí mismas, dando así forma a la proteína. La secuencia lineal de aminoácidos determina la estructura terciaria específica de cada proteína, definiendo con ello su repertorio de interacciones moleculares. Las cadenas laterales actúan como sensores durante este reconocimiento molecular y son los responsables de tanto la actividad enzimática sobre las reacciones químicas, del reconocimiento molecular necesario para la formación de complejos moleculares entre proteínas, entre proteínas y lípidos, y entre proteínas y ADN, que más tarde permitirán los procesos de regulación génica.

Gracias al reconocimiento molecular, también se ensamblaron las estructuras de los orgánulos celulares y con ello aparecieron sus funciones. Pero de entre todos, la traducción de la secuencias del ADN y ARN en secuencias aminoacídicas es posiblemente el evento más decisivo de la evolución. No entendemos, por su complejidad, cómo pudo surgir, pero posiblemente resultó del acoplamiento secuencial de elementos ya existentes. El hecho de que hoy esté muy conservado en los organismos que se han estudiado, ha llevado a concluir que debió tener un origen único, del cual se ha derivado el estado actual. Pero hay suficientes datos para ponerlo en duda, como la existencia de virus bacterianos, y de animales y vegetales que usan un código genético algo distinto. Hay virus, los retrovirus, que sintetizan una enzima, la transcriptasa inversa, que convierte el ARN en ADN, violando el dogma. Así pues el ARN, de única banda, podría haber antecedido al ADN y los ARNt haber sintetizado aminoácidos y luego péptidos, antes de la aparición del ARNm que es un producto directo del ADN. El ADN ha podido ser el resultado de la formación en doble banda de ARNs, que fueron seleccionados luego como portadores de la información hereditaria por su mayor estabilidad química. Estamos en el mundo

exploratorio de hipótesis verificables sobre el origen del proceso que lleva a la síntesis de proteínas. La ocurrencia de un tipo de herencia en los seres vivos como lo que se llama código genético puede ser el resultado, de nuevo, de un “efecto fundador”; un proceso de azar seguido por otro de determinismo.

La célula procariótica: de la primera a la tercera dimensión

¿Cuál es la sucesión de procesos que van desde las interacciones entre átomos a la generación de moléculas complejas y luego a su ensamblaje en células? ¿Cómo se acoplaron esos procesos para formar las primeras células bacterianas? De nuevo la respuesta es que no lo sabemos, ya que consisten en acoplamientos múltiples entre muchos elementos. Tan sólo podemos decir que, una vez iniciados los acoplamientos moleculares apropiados, estos se mantendrán invariantes en animales y plantas en forma de ADNs y ARNs diferentes, enzimas y complejos proteicos diferentes, estructuras híbridas compuestas de ARNs y proteínas, como es el caso de los ribosomas, y estructuras membranosas muy específicas.

Las células bacterianas contienen todos los elementos para el metabolismo, la reproducción y la constancia de las formas biológicas. Aunque “la transmisión horizontal” puede transformar, con segmentos de ADN, la constitución genética de otras bacterias, las especies de bacterias actuales son identificables. Así, el acervo genético de bacterias es intercambiable y da lugar a variación y eventualmente a su asociación en simbiosis, pero a pesar de esta promiscuidad genética, los grupos de bacterias son distinguibles y categorizables, ya que difieren

en sus componentes: genes, membranas y estrategias reproductivas, así como en las fuentes de energía que utilizan y en las estructuras morfológicas a las que dan lugar. A esta transferencia horizontal de ADN se suma el intercambio sexual, hecho que permite añadir aún más variación.

El ambiente de las bacterias primitivas era fundamentalmente anaeróbico, no había O_2 . La oxidación venía de la captura de electrones en sales, tales como el sulfuro de hidrógeno, los óxidos de hierro y otros equivalentes, que tras diversas reacciones generaban compuestos carbonados, como puedan ser los piruvatos, que inician el ciclo de Krebs para regular finalmente tanto la degradación como la síntesis de azúcares, aminoácidos, lípidos y ATP. Este último, la adenosina trifosfato, es un compuesto rico en enlaces de fósforo altamente energéticos que actúa de reserva energética en reacciones metabólicas. Estas reacciones de síntesis, llamadas anabólicas, podrían haber ocurrido espontáneamente al principio y con la ayuda de enzimas proteicas más tarde. La respiración, cuantitativamente hablando, llega en evolución más tarde, usando el O_2 proveniente de la ruptura del H_2O por fotosíntesis oxidativa, como ocurría en cianobacterias. Hay varios tipos de clorofilas, pero todos contienen porfirinas, que son compuestos pirrólicos también presentes en meteoritos. La fotosíntesis usa la energía de los fotones de la luz solar para sacar los electrones del H_2 y transferirlos al O_2 que se libera en grandes cantidades a la atmósfera. Esto ha convertido el mundo prebiótico anaeróbico en el mundo oxidativo actual. En las reacciones de la fotosíntesis aparecen azúcares y más moléculas de ATP. Este mundo altamente oxidativo da lugar a la riqueza de compuestos que encontramos en las células eucarióticas.

Las bacterias han descubierto y explorado la gran diversidad de orgánulos que compondrán las células eucarióticas y el suministro energético que las mantiene vivas. Han fijado estructuras como membranas, núcleos, ribosomas, flagelos, etc. que permanecerán en sus descendientes.

La célula eucarionte y la cuarta dimensión

El escenario más probable para explicar la aparición de la célula eucariótica es que surgieran de la fagocitosis y subsiguiente simbiosis de diferentes bacterias. ¿Cómo se acoplaron respiración, oxidación y fotosíntesis en estos simbiosis? Archea, bacterias con mitocondrias, plástidos que contienen clorofilas para diferentes tipos de fotones con distinta longitud de onda, flagelos, reproducción por esporas y diploidía, son previos y antecedentes de la vida eucariótica. Las bacterias, que ya tienen cromosomas, genes, funciones enzimáticas y un código genético que permanecerá constante en los seres vivos, son las que en su diversidad han creado el mundo viviente, y desde este momento, la única salida a este potencial será llevarlo a cabo.

Datos de secuencia de nucleótidos de DNA revelan que hace menos de tres mil millones de años tuvo lugar la simbiosis entre diferentes procariontes: especies de archea y cianobacterias de linajes diferentes se integran en la célula eucarionte. Archea constituyeron las bacterias madre que se convirtieron en el núcleo eucariótico y muchos tipos de membranas. Las mitocondrias provienen de algunos tipos de arqueobacterias. Las cianobacterias evolucionan en los plástidos con sus tipos de clorofilas, presentes en algas y plantas, que supusieron la aparición de nuevas fuentes de energía provenientes de los fotones del

sol. Con estos simbioses, la célula eucarionte aumenta el volumen unas 10.000 veces. El acoplamiento funcional de estos orgánulos con sus núcleos requerirá después una complicada acomodación de sus correspondientes genomas. Tras estos cambios siguen otros que encontramos en eucariontes. Unos llevarán a cambios trascendentes en los mecanismos de regulación génica y a la diferenciación celular. Otros, a la multicelularidad de animales y plantas, permitiendo generar una cuarta dimensión caracterizada por espacios morfogenéticos y tiempos fisiológicos.

A diferencia de la célula procariótica, donde el DNA está desnudo en el núcleo, en la célula eucariótica el DNA se apoya en histonas, configurando la cromatina. Estas son proteínas básicas en las que se activan o reprimen los genes. Esta activación ocurre sobre secuencias de DNA llamadas “enhancers” (potenciadores) que modulan la expresión del gen adyacente. La cromatina tiene secuencias de ADN, espaciadas y separadas, que codifican para proteínas, los genes, y secuencias no codificantes fuera y dentro de estos genes. Estas secuencias fuera y dentro de genes, pueden ser largas, aún más que las secuencias codificantes. Y pueden ser reconocidas por complejos de proteínas activadoras, los “factores de transcripción”, codificados por otros genes en el genoma. Las regiones cis-reguladoras pueden ser muy complejas, de miles de nucleótidos con unos 200 módulos de unos diez nucleótidos distribuidos entre los genes, con los que éstos registran las múltiples señales de factores de transcripción de genes reguladores.

Hasta aquí su estructura. Ahora veremos cómo opera. Estas regiones forman lazos de DNA que interactúan sobre secuencias cis-reguladoras o entre cromosomas homólogos y aún con secuencias en otros

cromosomas. Mutaciones en estas regiones inactivan el gen, pero sólo en la expresión que éste muestra en territorios o células específicas, en los dominios que los potenciadores definen. Son así específicas del estadio del desarrollo y de la región del embrión donde el gen se expresa. Estas regiones cis-reguladoras operan como genes. Corresponden a los pseudoalelos de sistemas complejos como los del gen *Ultrabithorax* (los alelos *bithorax*, *postbithorax* y *bithoraxoid*) y los del complejo *achate-scute* y *lethal de scute*. En estas combinaciones, una configuración activadora se unirá a la RNA polimerasa II, una vez presente en el promotor, y activará la transcripción del gen. Estas configuraciones tridimensionales aparecen como lazos, cambiantes en el tiempo, que emanan del promotor y deciden su estado de activación o represión. En estos complejos participan histonas, que metiladas o acetiladas, representan la inercia estructural para mantener estados de activación tras la división celular.

Esta es el sustrato estructural de un fenómeno conocido desde antiguo en embriología experimental que definía estados de “determinación embrionaria”. En experimentos de trasplante de territorios embrionarios, éstos se podían desarrollar como dependientes de su origen o como dependientes de su nueva posición; “Herkunft oder Ort gemäss” (H. Driesch) Las cadenas causales de sucesivas determinaciones embrionarias son el fundamento de las diferenciaciones sucesivas de células en el desarrollo. La estructura molecular que lo sustenta define pues combinatorias de regiones que permitirán activar genes específicos en linajes embrionarios.

Mientras el número de genes permanece bajo y constante durante la evolución (por ejemplo, 5-10.000 en bacterias, pero sólo 13.000 en

Drosophila y 20.000 en mamíferos, siendo además funcionalmente intercambiables entre especies), el número y diversidad de las regiones potenciadoras y sus módulos, que determinan dónde y cuándo se expresan los genes, aumenta. Sabemos que existen genes que codifican para proteínas estructurales, como aquellas que forman el citoesqueleto, o enzimas metabólicas, pero más llamativos son los genes que especifican espacio embrionario: como anterior o posterior, dorsal o ventral. Estas propiedades topológicas se manifiestan tanto en los segmentos, como en los tejidos u órganos que caracterizan los organismos. Estas señales abstractas se implementan por la actividad de genes subsidiarios que definen estas estructuras vía secuencias potenciadoras.

La resolución que muestran las diferencias que determinan las combinaciones de secuencias potenciadoras varía desde un ámbito de una o muy pocas células a regiones mayores, como son los territorios o los “compartimentos clonales”. En todos los Bilateria, la precisión espacial de estas combinaciones en los linajes celulares es tal que determinan regiones embrionarias específicas donde la expresión de índole territorial de genes tales como los “selectores” pueden definir todas y cada una de las células de un segmento, o de un sub-segmento, a lo largo del eje anterior-posterior, o de diversos histotipos a lo largo del eje dorso-ventral, como ocurre después de la gastrulación. Estos genes selectores regulan la actividad de otros subsidiarios (los llamados “realizadores”) que definen el comportamiento celular, los patrones de diferenciación y el tamaño y forma de los órganos. Estas jerarquías de genes han permitido la especificación de esta cuarta dimensión en evolución. De este modo, hay genes que especifican hojas embrionarias, órganos o sistemas, como el ojo, el endodermo, el digestivo y

posiblemente la notocorda. Así, los organismos pudieron aparecer al principio de los metazoos, en el Cámbrico, como quimeras de territorios que se combinaron en diferentes maneras en las especies de las distintas filogenias de animales que hoy yacen fósiles. Efectivamente, al comparar las secuencias de estos genes que definen topología o histotipo en especies actuales, éstas se encuentran altamente conservadas.

Conclusiones

La vida se puede representar como una sucesión de procesos que llevan desde interacciones entre átomos a células, y a organismos multicelulares, aumentando considerablemente los niveles de complejidad de organización. Los diferentes cambios de nivel de complejidad van asociados a pasos que resultan de interacciones entre elementos, realizadas al azar (como la aparición de la transcripción del ADN en ARN o la simbiosis de bacterias en eucariontes y su asociación en organismos multicelulares). Estos pasos resultan ser la base de mecanismos más y más complejos y operan desde entonces como necesidad, quedan determinados por la naturaleza de las funciones y operaciones implicadas. Así, por ejemplo, el código genético, una vez establecido, se hace invariante y universal. En estos procesos, la evolución parece el resultado de elección contingente entre muchas alternativas. Pero con la evolución se definen los pasos concretos del desarrollo de los organismos, desarrollos que son, sin embargo, programáticos, es decir, altamente deterministas.

Con el aumento en complejidad, la evolución ha pasado de usar al principio reacciones de pocos grados de libertad entre moléculas a usar procesos de altos grados de libertad, como la homeostasis y la tolerancia al ruido. Intervienen aquí, entre otros, la iteración, las combinatorias de elementos, la modularidad y la redundancia. De la entropía positiva de fondo se ha pasado a la negativa, y a un creciente orden, simplemente usando energía del entorno. Ésta carece de información estructural pero las nuevas condiciones disipan dicha energía en estructuras cada vez más complejas. Tanto para las tres primeras dimensiones, como para la cuarta que propongo, el dilema, determinismo o contingencia, se resolverá cuando la lógica de la vida en la Tierra se compare con la de otras vidas en otros planetas.