

6-El problema de los errores en el código

a) Mutaciones

En esta sección discutiremos algunos aspectos del funcionamiento biológico, tanto del D.N.A como del R.N.A, en particular el de las fallas biológicas que pueden ser introducidas en el organismo debido a los errores de réplica provocados por la incidencia de los tautómeros. Comenzaremos con el caso específico de las mutaciones, las cuales pueden ser, tanto espontáneas, como inducidas.

a₁) Mutaciones espontáneas.

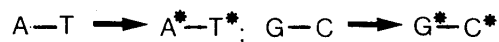
En el caso del D.N.A y en base al modelo de Watson-Crick, las mutaciones espontáneas pueden ser producidas por dos tipos de mecanismos:

(1): Incorporación de errores debido a que un par de bases tautoméricas se ha introducido en el plano de réplica.

(2): Errores de código inherentes a la molécula, debidos a una transferencia protónica espontánea en las ligaduras hidrógeno del par base en el D.N.A.

La incorporación de errores ha sido tratada en la parte 5-a, cuando se trató sobre los errores en la réplica. En su momento se vió que su incidencia depende del producto $K \times K'$ de las constantes de equilibrio para un par de bases complementarias, las cuales deben encontrarse en los alrededores de la molécula de D.N.A. Ahora bien, dada la falta de medidas experimentales coincidentes, es imposible llegar a una idea definitiva respecto a este fenómeno.

En la parte 4, cuando se estudiaron las propiedades de las ligaduras hidrógeno, se demostró que existe una probabilidad, muy pequeña, pero perfectamente definida, que se produzcan efectos túneles protónicos simultáneos, los cuales llevarían a las transiciones:



en las que los pares bases normales han sido cambiados por los tautómeros correspondientes. Sea cual sea la forma en que se ha introducido el par tautomérico, es decir, por incorporación de error o por efecto túnel, uno puede esperar que se produzca un efecto tal como el mostrado en la figura 70. Ambos efectos llevarían entonces a las siguientes cambios en las pares bases:

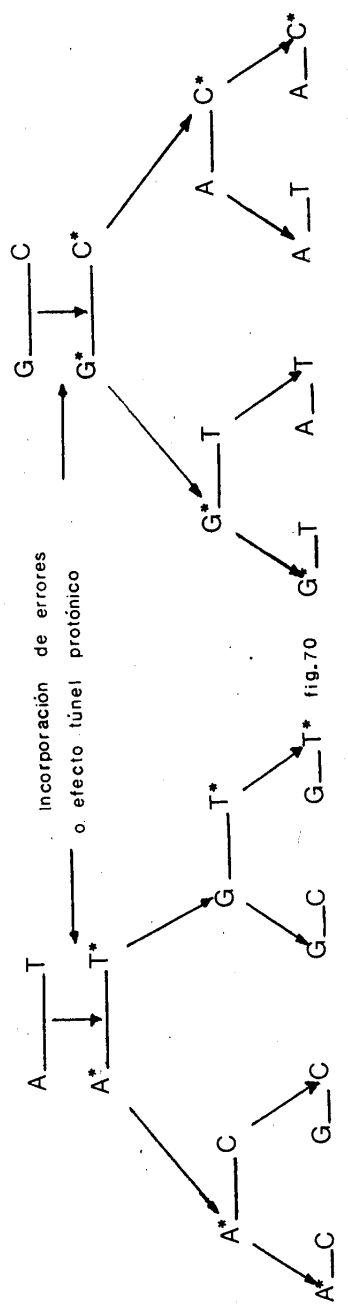


fig.70

Esquema de réplica afectada por efecto túnel protónico, o por doble incorporación de error.

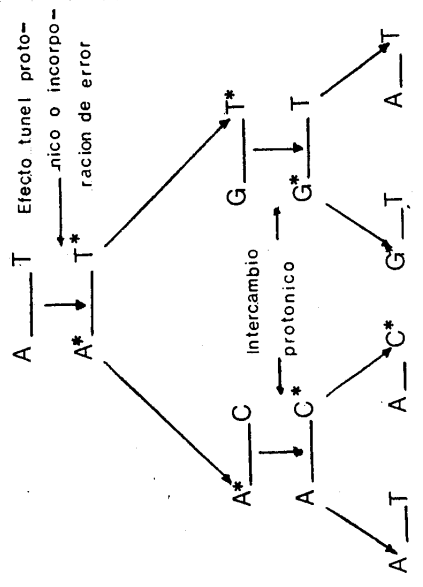
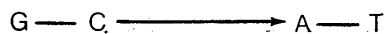


fig.71

Esquema de réplica afectada por un segundo intercambio protónico que llevaría a la estabilización del par base A-T.



en donde una base ha sido cambiada por otra semejante, es decir, una purina por una purina y una pirimidina por otra similar. Las mutaciones de este tipo se denominan "transiciones" y se caracterizan por ser reversibles.

Estos esquemas de réplica, sin embargo, son válidos solo si uno supone que los pares bases intermedios, $G^* - T$; $A - C^*$; etc., son estables frente al intercambio protónico. El estudio energético de estos pares ha demostrado que las formas $G^* - T$ y $A - C^*$ poseen menor energía que $G - T^*$ y $A^* - C$, respectivamente, por lo que estas últimas caerían rápidamente en las primeras, siendo sumamente inestables con respecto al intercambio protónico. Esto introduce un cambio en el lado izquierdo del esquema mostrado en la figure 70, el cual tomaría entonces la forma mostrada en la figure 71, presentando un proceso de estabilización en el par $A - T$.

Este problema se ve complicado porque el orden de magnitud de los fenómenos implicados es esencialmente desconocido y seguirá prestándose a discusiones en tanto no sepamos si el material de nutrición en los alrededores de la célula de D.N.A se acerca o no al equilibrio tautomérico.

Por supuesto, todo lo que estamos diciendo respecto al D.N.A es también válido para el R.N.A, ya que si bien en los organismos superiores (eucariotes), el portador de la herencia es el D.N.A, se han encontrado organismos inferiores procariontes (fundamentalmente bacterias), en los cuales la transmisión hereditaria se realiza a través del único tipo de ácido nucléico que poseen, es decir, R.N.A. En el caso particular del D.N.A, los estudios realizados indican que las ligaduras hidrógeno poseen suficiente asimetría como para ser sumamente estables frente al efecto túnel protónico, al menos a temperaturas ordinarias y con la posible excepción del par $G - C$. Nuestro desconocimiento real se basa en el hecho que un error del orden $\Delta q = 0.01$ en un orden de carga corresponde a un factor 10 en la razón de transferencia protónica. Los estudios realizados al respecto, (Müller y Lykos, 1962; Veillard y Pullman, 1963; Rein y Ladik, 1964) indican, para Δq , oscilaciones entre 0.004 y 0.3 lo que da una total inseguridad a cualquier posible conclusión.

Por otra parte, las razones de mutación basadas en experiencias genéticas no son tampoco de mucha confianza, aunque Freese ha estimado que la probabilidad para un cambio espontáneo está en el orden de 10^{-8} a 10^{-11} por generación. Debemos recordar, para entender esto último, que cada cambio en el par base no indica, ni mucho menos, una mutación.

Al discutir la importancia de los errores por efecto túnel tenemos que tener en cuenta que el intervalo de tiempo entre dos réplicas del D.N.A varía desde 20^m (10^3 s), por ej. para el "E. coli", hasta varios años para ciertos tipos de células muy diferenciadas, y que, tal como ya se discutió, para los dobles pozos potenciales del D.N.A, el orden de efecto túnel protónico entre dos réplicas debe moverse entre límites muy estrechos, para que su incidencia en las mutaciones espontáneas sea importante. Dado que los dos fenómenos, efecto túnel protónico e incorporación de errores parecen ser de importancia para la aparición de mutantes, es muy difícil decidir en que casos existe predominio de uno u otro. De todas formas, dado que ambos fenómenos son bastantes comunes, es evidente que en la mayoría de los casos ninguno de ellos logra destruir la estabilidad genética.

Es muy probable además, que la razón de mutación dependa también del número de veces que se produce la transcripción, influyendo de esta manera en la estabilidad genética pero, por supuesto, nuestro desconocimiento real acerca del fenómeno de réplica hace que no podamos inferir absolutamente nada de ese hecho. Digamos por último que es muy difícil distinguir entre mutaciones espontáneas e inducidas, ya que perturbaciones ínfimas, casi no medibles, por ej. pequeñas variaciones en el orden de carga, provocadas por fenómenos exteriores, pueden inducir una mutación, la cual, en ese caso, sería considerada espontánea.

a₂) Mutaciones inducidas.

Además de las mutaciones espontáneas, ya discutidas, en todo organismo vivo se producen mutaciones inducidas, debido a una serie de factores exteriores, por ej. ciertos productos químicos (sustancias mutágenas), radiaciones (Schull, 1962), etc. Estas mutaciones son, por supuesto, las más numerosas, notándose su efecto, fundamentalmente en los procesos de degeneración de todo tipo que aparecen en los seres vivos. Los mutágenos más activos son los estructuralmente simples, debido a que ellos mismos están conecta-

dos con un cambio en el código del par protón-electrón, por ej. el ácido nitroso, el cual produce una deaminación oxidativa de las bases, tal como se muestra en la fig. 72, llevando necesariamente a mutantes (por ej. fig. 73).

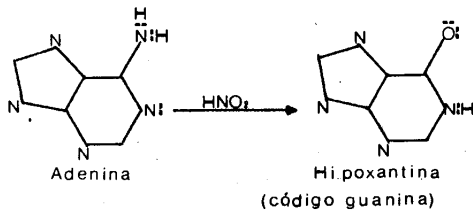
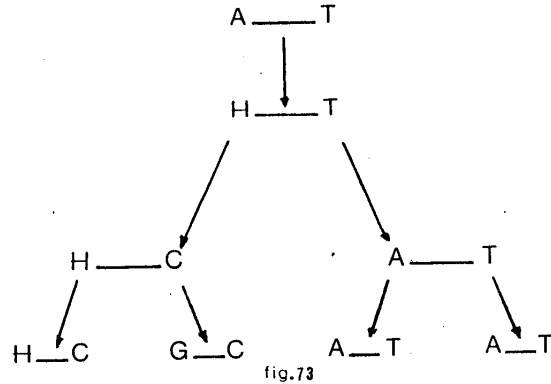
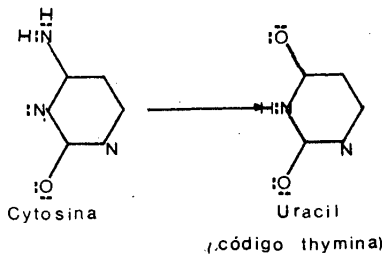
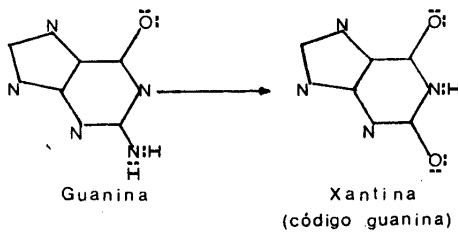


fig. 72



Esquema de réplica efectuada bajo la acción del ácido nitroso. H: hipoxantina.

Efecto del ácido nitroso en los nucleótidos base.

Otro tipo de mutágenos influyen cambiando apenas la posición de la nube electrónica Π alrededor de las posiciones 1 y 6, pero este pequeño cambio es suficiente para inducir una transferencia protónica, la cual lleva a una forma tautomérica. El agregado de bases análogas (por ej. 5-bromuracil) en la síntesis del D.N.A, puede inducir también mutaciones, ya que si la base posee dos formas tautoméricas, siendo aceptada en una de ellas y sufre luego una transferencia protónica, introduce un error genético. Este proceso es sumamente importante en medicina, debido a que permite la destrucción de células u organismos no deseados, por la introducción en ellos de bases análogas tautoméricas (Kaufman, Kaufman y al., 1963, tratamiento de la oftalmía producida por el virus Herpes simplex, por medio de una base 5-iodo deoxiuridina).

Un tipo de transferencia protónica ya vista, aquella en donde $A^+ \text{---} T^-$ cambia

en $A^- - T^+$, puede ser causada por la inducción de cargas desiguales en ambas bases. Este proceso puede a su vez ser generado por la adición o sustracción de protones o electrones y, dado que los iones mutagénicos no se combinan con cualquier base, este mecanismo no produce mutaciones simples, sino que lleva a deleciones, las cuales producen a su vez mutaciones irreversibles. De acuerdo con algunos autores, las mutaciones irreversibles se deberían esencialmente a "transversiones", es decir, a procesos de intercambio entre los dos tipos de bases, en donde una purina es cambiada por una pirimidina y viceversa.

Existen cierto tipo de compuestos químicos (en general, de la forma de sistemas conjugados), de los cuales se sospecha que intervienen en reacciones de tipo dador-aceptor con el par base normal, llevando de ese modo a un desequilibrio en la distribución de carga. Sin embargo, los compuestos de este tipo que presentan efecto mutagénico permanente son muy pocos. Uno de los motivos de esa baja eficacia puede ser la gran protección con que cuentan los pares base, lo que impide que estos mutágenos puedan acercarse lo suficiente como para interactuar. Un mecanismo de defensa podría ser el ataque de esas sustancias por medio de las proteínas especiales que catalizan la réplica del D.N.A. Otra posibilidad que debe tenerse en cuenta, es que los protones o los pequeños grupos positivos que se mueven en los alrededores de los pares base sean atacados por algunos de los pares solitarios de más que los rodean, lo cual llevaría a un exceso de carga positiva en la base involucrada. Un punto que es de gran importancia, es el de la eliminación de un electrón a través de radiación ionizante, lo que provocaría un efecto directo. Por último, debemos mencionar los procesos de excitación electrónica, lo cual llevaría al pasaje desde un orbital Π , enlazante a uno Π^* , antienlazante y además, el efecto del bombardeo protónico.

En general, entonces, podemos decir que cualquier campo eléctrico que altere el equilibrio del doble pozo potencial llevará a una situación de mutación inducida, por lo cual es de suma importancia el estudio de los cultivos sobre ciertos polímeros, por ej. plásticos, ya que este tipo de sustancia tiene la propiedad de mantener grandes cargas electrostáticas, en forma de doble capa y por un tiempo muy largo.

b) Envejecimiento.

Estudiaremos ahora, muy someramente, el proceso del envejecimiento y muerte en

los organismos superiores y como este fenómeno puede estar ligado al mecanismo de transmisión del código genético.

Los organismos biológicos unicelulares no tienen edad. Estos organismos se reproducen por división directa, por lo cual ninguna de las células hijas posee identidad individual; esto implica entonces que tampoco pueden tener edad en el sentido ordinario de la palabra. En el caso particular de una célula dañada, ésta desaparecerá directamente o será vencida, en el proceso competitivo por la existencia, desarrollado con las otras células, pero el sistema total no pierde vigor a lo largo del tiempo.

Por todo lo dicho es que, biológicamente, se dice que un sistema bacteriano, por ej., es inmortal. Esta misma descripción puede ser aplicada también a ciertas células muy poco o nada diferenciadas de los organismos multicelulares. En una experiencia que se considere clásica, Alexis mantuvo un cultivo de células cardíacas embrionarias de pollo durante 34 años, sin que estas presentaran en ningún momento signos de envejecimiento.

Desde este punto de vista, entonces, el proceso del envejecimiento parecería estar ligado más bien a una "matriz estructural" del organismo que a las células conformantes del mismo. Esta matriz estructural formaría el esqueleto en el cual se distribuirían las células.

El envejecimiento aparece así como un fenómeno característico de los organismos multicelulares superiores, quedando relacionado con la superestructura celular, la cual conforma y determina al individuo.

Entrando específicamente en el tema, debemos tratar en primer lugar, una serie de procesos comunes a los organismos superiores, por ej., la arterioesclerosis en los mamíferos. Dadas las características de este proceso, es evidente que en los comienzos de la vida individual el organismo es capaz de eliminar esta degeneración, ya que en individuos jóvenes no se encuentran rastros de la enfermedad (en contra de lo que se creía hasta hace poco tiempo, es decir que la arterioesclerosis comenzaba con el nacimiento). El proceso queda así ligado, indefectiblemente, a la edad del individuo, es decir al tiempo que lleva funcionando como organismo diferenciado. El envejecimiento entonces podría describirse como una pérdida de control del organismo sobre el metabolismo y una creciente incapacidad para producir las enzimas necesarias para regular los proce-

cesos normales. Parecería entonces muy probable que el envejecimiento se deba a un cambio o disminución de la información genética.

Esta teoría del envejecimiento fue propuesta por Szilard (1959, 1960), quien supone que los genes están sujetos a "saltos de envejecimiento" producidos al azar, los cuales los harían progresivamente inactivos con respecto a la síntesis de una proteína específica, necesaria para una cierta actividad catalítica. Suponiendo que la probabilidad que un cromosoma de una célula sufra un "salto de envejecimiento" por unidad de tiempo es una constante, Szilard realizó un interesante estudio mediante el cual determinó el nacimiento de hembras o machos en función de la edad del padre.

Dado que el código genético es transportado por el D.N.A y que esta molécula lo aplica al organismo, entre otras veces cuando sintetiza las moléculas de R.N.A mensajero en su acanaladura profunda, todos los procesos que actuando sobre ella lleven a error genético, estarían ligados al fenómeno del envejecimiento, siempre que supongamos que el fenómeno se produce por acumulación de errores. Tomando todo en cuenta, entonces, se hace evidente que las células poco especializadas pueden de alguna manera, eliminar los errores genéticos, sobreviviendo a ellos, mientras que las células sumamente especializadas, tales como las nerviosas, al dejar de crecer y reproducirse, pierden cualquier mecanismo de purificación que hubiesen tenido, por lo cual los errores empiezan a actuar en forma acumulativa, llevando así a la desorganización que denominamos vejez.

En ausencia de errores de réplica, el envejecimiento depende entonces esencialmente del efecto túnel protónico, el cual se produce siempre en una dada proporción, y de los errores de transcripción en la síntesis del R.N.A mensajero. Otro tipo de error que influye, aunque en menor proporción, es el que se produce en varias partes de la cadena que regula la síntesis proteínica.

El fenómeno del envejecimiento, tal como se lo observa, tiene un asombroso parecido con el decaimiento radiactivo y con la corrosión (desintegración de la materia inerte), procesos ambos ligados al efecto túnel, el cual serviría entonces de puente entre todos los procesos de destrucción que sufre todo tipo de materia organizada.

c) Tumores.

Otro proceso destructivo que afecta solamente a los seres altamente organizados, es el de los tumores, tanto benignos como malignos, los cuales aparecen en cualquier

etapa de la vida. Estos, al igual que las mutaciones, pueden clasificarse en dos grupos, espontáneos e inducidos.

c₁) Tumores espontáneos.

El crecimiento y desarrollo de un individuo conformado como un organismo multicelular, es un proceso altamente refinado, en donde se ha llegado a un equilibrio entre los distintos factores que lo conforman, por ej. entre la duplicación celular y las limitaciones de esa duplicación, de manera tal que el organismo tome una forma determinada.

Todo el proceso de crecimiento está controlado y dirigido por un conjunto de varias sustancias, enzimas, hormonas, etc., produciéndose además una regeneración a partir del medio ambiente, acerca de la cual se sabe muy poco.

Si se producen "mutaciones somáticas", es decir, cambios en el código genético, estos pueden influir en el ciclo de desarrollo y control enzimático de crecimiento del organismo. En realidad, el nuevo código genético puede producir un "nuevo individuo" dentro del individuo original, lo cual se manifiesta en forma de tumor.

El cancer (tumor maligno) puede ser descrito entonces como el proceso por el cual se produce el crecimiento, en el organismo vivo, de ciertas células anormales, las cuales tienen una razón metabólica mucho mayor que la de las células normales, y que pueden tomar material normal en grandes áreas del organismo para desarrollar el tumor. Una característica fundamental de las células cancerosas, es que pierden la especificidad del tejido del cual son originarias, pudiendo desarrollarse en cualquier otro, lo que explicaría su rápida extensión a todo el organismo (metástasis). La hipótesis de "deleción" supone esencialmente que el cáncer es producido porque los factores de control, enzimas, hormonas, etc., han sufrido daño. Este daño puede deberse tanto a errores en la molécula de D.N.A en sí misma, como a errores en la cadena de montaje de los controles de crecimiento celular, los cuales en algunos casos podrían ser solo temporarios, es decir existir mientras son necesarios para cumplir con una misión orgánica específica.

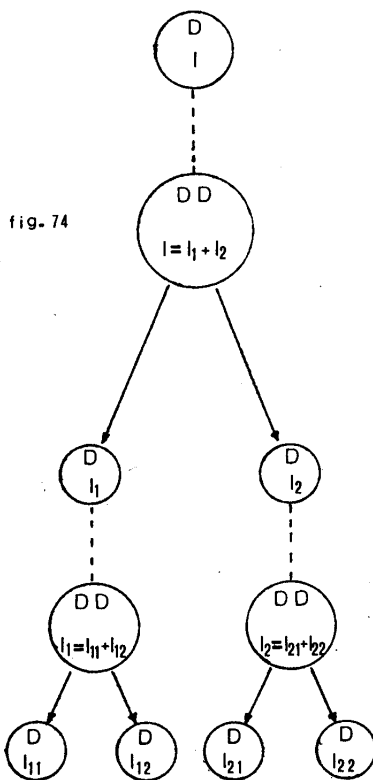
Para entender este problema, especificaremos un poco más, como funciona el proceso de información y transcripción genética. Es evidente que la información genética contenida en el núcleo, por medio del sistema molecular D.N.A, es completa. Ahora bien, en una célula diferenciada, esta información se usa según las necesidades específicas,

es decir, se utiliza tan solo la parte que indica como construir la enzima o proteína necesaria en ese momento. Si se considera además que el D.N.A es común a todo el organismo y que todas y cada una de las células poseen la información genética completa, puede visualizarse la magnitud del problema y la exactitud y sutileza con que funciona un organismo vivo. A manera de analogía, uno puede imaginar que la información genética, en el núcleo, está contenida en un libro, con un número increíblemente grande de capítulos, cada uno de los cuales debe ser "leído" y utilizado para controlar el metabolismo de un tipo particular de célula. Todos los otros capítulos deben quedar cerrados, lo cual se consigue bloqueando la acanaladura profunda del D.N.A por medio de un cierto tipo de moléculas (Jacob y Monod, 1961; Rich, 1962; Platt, 1962).

Es asombroso como una célula obtiene un mensaje específico, por ej. "leer capítulo uno" o "leer capítulo dos", y la hipótesis más simple acerca de como sucede esto está esquematizada en la fig. 74. De acuerdo con este esquema, una cierta información I, la cual es obtenida leyendo, por ej., una rama simple de D.N.A, no se duplica directamente durante la división celular, sino que se divide inmediatamente en dos partes, $I = I_1 + I_2$, las cuales van a diferentes células hijas. De esta manera, las células obtenidas durante el proceso de crecimiento serían absolutamente diferenciadas. En los procesos de renovación, entonces, es necesario que tanto la molécula de D.N.A como las moléculas que regulan su lectura, se reproduzcan adecuadamente. Esta hipótesis explica satisfactoriamente el hecho de que los tumores malignos en los organismos jóvenes, es decir en etapa de crecimiento, sean particularmente virulentos, ya que no aparecen por una posible acumulación de errores, para la cual un organismo desarrollado puede instrumentar una cierta defensa, sino que se producen por errores genéticos básicos en el mecanismo de desarrollo celular.

Si en un dado momento del desarrollo una molécula produce delección por mal bloqueo de la acanaladura profunda de la molécula de D.N.A, la célula hija obtenida pierde diferenciación y se transforma en un elemento extraño. La diferencia celular, sin embargo, no es lo suficientemente grande como para producir reacciones inmunológicas inmediatas, llevando así a la generación de un tumor. El crecimiento tan rápido de estos cuerpos nos indica que algunas células no diferenciadas tienen un poder de reproducción mucho mayor que el de las diferenciadas y pareciera que tal poder de crecimiento aumentara cuando se eliminan las moléculas de control que bloquean la acana-

ladura profunda del D.N.A. De esta manera, una molécula de D.N.A sin su esqueleto de control puede ser terriblemente dañosa para el organismo.



Reproducción celular llevando a una diferenciación de la célula. D = D.N.A. I = Información por lectura del D.N.A.

Una de las teorías médicas que intentan explicar el origen del cáncer, lo trata como una enfermedad virósica, ya que en ciertos casos se ha logrado inducir tumores en individuos sanos por la inyección de un extracto altamente filtrado de un tumor canceroso. Parece difícil, sin embargo, que las formas más importantes de cáncer sean producidas por moléculas de D.N.A o R.N.A, con su envoltura proteínica, extrañas al organismo y existiendo en forma libre, ya que ante su presencia se inducen inmediatas y violentas reacciones inmunológicas. Es entonces mucho más probable que los llamados "cáncer a virus" sean producidos por moléculas de D.N.A o R.N.A propias del organismo, las cuales tienen cambiado el código genético o no poseen los controles reguladores de las otras moléculas, y que por tener el metabolismo acelerado podrían cambiar a su favor la síntesis proteínica, con lo cual producirían cáncer.

Esto no significa, por supuesto, que no puedan existir verdaderos "cánceres a virus", causados por virus externos, los cuales al introducirse en la célula, actuarían

sobre el D.N.A original de ésta, cambiando su estructura, es decir comportándose como mutágenos o por ej. atacarían cualquier eslabón de la cadena molecular que regula la lectura y réplica, pero tales casos, de producirse deben ser reros, ya que el organismo cuenta, generalmente, con un sistema inmunológico sumamente eficaz. Uno de tales virus podría ser el causante del tipo tan extraño de cáncer de piel asociado con el S.I.D.A (síndrome de inmuno-deficiencia adquirida), el cual es lo suficientemente raro como para permitir el diagnóstico de la enfermedad.

En base a todo lo discutido, se llega a la conclusión que, dado que suponemos que todo el proceso de transcripción y réplica está asociado a la molécula de D.N.A, serán las deformaciones de ésta, es decir las mutaciones somáticas (en general, las mutaciones del portador genético), la causa principal de la aparición de tumores y cánceres. Las mutaciones somáticas, por otra parte, estarían producidas por incorporación de errores, transcripción de errores o doble efecto túnel protónico y en todos los casos los errores están asociados con la transferencia protónica sobre una distancia de aproximadamente $1 \text{ \AA} = 10^{-8} \text{ c}$ aproximadamente, proceso que es explicado por medio del efecto túnel mecánico-cuántico. Llegamos así a la conclusión que, tanto los tumores como el envejecimiento, son provocados por un mismo fenómeno, diferenciándose solamente en el tipo de célula al cual afectan, ya que los primeros se producen en células que conservan su capacidad de reproducirse durante toda la vida activa del individuo, mientras que el segundo ataca al conjunto de células que, pasado un cierto período dejan de hacerlo.

c₂) Tumores inducidos.

En el estudio de la carcinogénesis, los biólogos (entre ellos, Serenblum, 1959) han desarrollado una teoría acerca de los tumores inducidos, basada en dos estadios o partes:

(i) iniciación.

(ii) desarrollo.

Evidentemente, el tratamiento del desarrollo de un tumor está fuera de nuestro alcance, ya que para su estudio deben tenerse en cuenta cosas tales como el tipo, las células que ataca, etc., factores todos cuyo estudio corresponde al de las ciencias biológicas. Por ese motivo nos limitaremos a discutir solamente la iniciación de

un cáncer, al cual supondremos provocado por una mutación somática inducida.

Las mutaciones somáticas provocadoras de cáncer, podrían ser inducidas por factores químicos, radiaciones, etc., los cuales actuarían cambiando el código genético. Se debe observar que aunque el nuevo código no contenga mensajes altamente distorcionados, el balance entre la rapidez del crecimiento y su control queda muy alterado, debido más que nada a la sutileza del mecanismo, provocando así el nacimiento de un tumor, el cual se desarrollaría muy rápidamente a través de un mecanismo de reacción en cadena (la amplificación biológica, ya nombrada).

Las mutaciones inducidas son producidas por los mismos factores que las espontáneas. En el caso particular de los productos químicos, estos tienen la propiedad de ser transferidos a la zona de réplica del D.N.A y forman un grupo especial que ataca fácilmente a las proteínas que catalizan esa réplica (Mason, 1960).

A partir de 1955 y hasta 1960, un grupo de investigadores de la Universidad de París, realizó un estudio muy completo de la actividad carcinogénica de ciertos hidrocarburos cata-condensados. Investigando la conexión entre carga y órdenes de ligadura por un lado, y actividad carcinogénica por el otro, se encontró que estos hidrocarburos presentan dos regiones de interés especial, llamadas región L y K (fig. 75). En base a estas regiones, la molécula sería carcinogénica si la actividad química en K es lo suficientemente alta y lo suficientemente baja en L (A. y B. Pullman, 1955, a, b; 1959; 1961, a, b; 1962, c; B. y A. Pullman, 1963; Coulson, 1963).

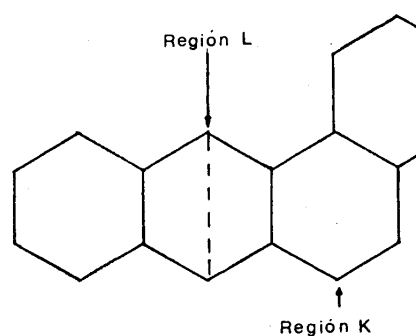


fig. 75

Hidrocarburo aromático mostrando regiones L y K típicas según A. y B. Pullman.

Las experiencias de Heidelberger (1959) y de la Dra. Daudel y al. (1960) a, b, c; 1961; 1962; 1963; Daudel y Ferraz, 1963; Daudel y Prodi, 1963; Jacquier y Daudel, 1964) indican que estas condiciones están ligadas a la habilidad de estas moléculas para quedar

unidas a ciertas proteínas. Como estas moléculas pueden entrar en reacciones del tipo donador-aceptor con las bases nucleótidas en el caso de acercarse a las moléculas de D.N.A., inducirían mutaciones. Los estudios realizados acerca de este tipo de molécula se basan en la posible "correlación" entre la estructura electrónica de las mismas y sus actividades carcinogénicas, sabiéndose muy poco acerca del mecanismo real implicado en el proceso.

Los procesos radiactivos, a través de la ionización del tejido, llevarían también a mutaciones somáticas, actuando así como carcinogénicos.

Es interesante observar que si la teoría electrostática de las ligaduras de hidrógeno es correcta, cualquier potencial externo que actuase sobre los tejidos, podría provocar transferencias protónicas, generando de esa manera mutaciones somáticas. Este tipo de fenómeno, sería claramente físico, sin interacción química ninguna y podría ser producido, por ej. por medio de una capa dipolar introducida en los tejidos y provocando irritación durante un tiempo lo suficientemente largo. Dos sustancias que producen estos efectos, debido a su capacidad para conservar cargas por tiempos muy largos, son los plásticos y los metales en líquidos. Una experiencia clásica de este tipo concerniente a la alta actividad carcinogénica de películas de plástico y de metales introducidos en forma de pequeñas láminas en los tejidos, fue realizada por Oppenheimer (ver además Alexander y Hornig, 1959). Estos resultados podrían, sin embargo, estar afectados por el hecho de que tanto los plásticos como los metales pueden ser altamente tóxicos, debiéndose, por lo tanto, contar con la seguridad que el material utilizado es, a temperatura ambiente, inerte. Debe observarse por último que si el plástico se introduce en forma de polvo, no se observan efectos carcinogénicos, y dado que el plástico en estas condiciones no conserva campos electrostáticos notables, este hecho indicaría, sin ningún lugar a dudas que el fenómeno tiene un origen puramente físico.

Uno de los primeros tratamientos médicos contra el cáncer y que sigue siendo hoy en día el más usado, fue el de las radiaciones, ya que las células cancerosas son más sensibles a ese mecanismo de destrucción que las normales, pudiéndose entonces eliminarlas. La explicación de este hecho podría encontrarse en que la radiación produce errores adicionales en las moléculas de D.N.A. de las células malignas, desviándolas tanto de su secuencia normal, que no podrían reproducirse en un ciclo de crecimiento.

El problema fundamental de este tratamiento consiste en que si bien destruye el tejido canceroso, daña también el normal, desprotegiendo y alterando al organismo. La solución a esta contingencia podría encontrarse en el estudio de los espectros de absorción para ambos tipos de células, ya que la destrucción del ejemplar canceroso puede producirse induciendo mutaciones en una sola dirección, sin producir daño en la célula normal, lo cual físicamente, signifique radiación de una sola frecuencia o "monocromática".

El otro tipo de tratamiento utilizado es la quimioterapia. Al igual que la radioterapia, la quimioterapia intenta detener el ciclo de crecimiento de las células cancerosas, sin afectar a las normales. En general, esto se logra mediante la introducción, en las moléculas alteradas de D.N.A y R.N.A, de "bases análogas", es decir, bases similares a las normales, pero sin la misma propiedad de acción en la síntesis proteínica, lo cual detiene la reproducción celular. Las características de las bases análogas deben ser tales que sean aceptadas como material de construcción en la duplicación del D.N.A. En ese caso, sin embargo, serían inertes respecto del R.N.A y podrían inducir errores al desactivar el mecanismo de la síntesis proteínica. El problema de las bases análogas es que, en la mayoría de los casos son altamente venenosas para las células normales, lo cual limita drásticamente su uso. Hay otros puntos del metabolismo en el cual las células cancerosas muestran diferencias con las células normales, por ej. la acción enzimática, pudiendo así ser objeto de quimioterapia.

Algunos aspectos físicos de estas células presentan también distinto comportamiento, como es el caso de la diferente permeabilidad en sus membranas, lo cual podría ser utilizado, en el caso de realizarse un ataque masivo de las mismas por medio de algunos de los métodos descritos más arriba. La dificultad básica de todos los tratamientos médicos contra el cáncer reside en la rapidez de crecimiento de las células normales, por lo que si una sola de ellas queda en condiciones de reproducirse, el tumor primario vuelve a desarrollarse a partir de ella.

Los estudios realizados hasta ahora nos llevan a buscar la causa primaria del cáncer, en un proceso submolecular. Este proceso estaría asociado con el cambio de lugar de los protones sobre una distancia de 10^{-8} c, a través de la barrera de potencial, a lo largo de las ligaduras hidrógeno y producido por efecto túnel protónico el cual actúa sobre las mismas bases o está relacionado con la incorporación y transcripción de errores. Por supuesto, semejante modelo del cáncer es una simplificación extrema de un proce-

so sumamente complejo, en el cual debe aparecer la interacción de defensas orgánicas y pérdidas de las mismas. Hay que tener en cuenta además, que si bien las moléculas de D.N.A poseen toda la información genética, las células hijas heredan también moléculas de R.N.A y proteínas. Precisamente, el proceso de síntesis proteínica, presenta muchos aspectos oscuros, los cuales podrían tener relación con la formación de células extrañas. Otro elemento poco conocido y que parece sumamente relacionado con el fenómeno, es la función real de la acanaladura profunda del D.N.A durante el proceso de réplica.

Se llega a la conclusión así, de que la naturaleza ha encontrado un mecanismo muy simple, de la forma par protón-electrón:



el cual le permite almacenar información a largo plazo, en forma muy similar a como lo hace una computadora moderna, y que la pérdida de una parte de esa información es la que produce los procesos de decaimiento vital tratados.

Los estudios realizados respecto a la memoria a corto plazo (memoria conciente, refleja y química) indican que también en este caso la naturaleza usa las moléculas de D.N.A y R.N.A para almacenar información, aún cuando todavía no se sabe en que lugar de la célula está localizada esta información, ni tampoco como está organizada.

Diremos por último, que este tipo de molécula está relacionada directamente con la regulación de los procesos celulares, y que el mecanismo de control depende de la interrelación entre las células simples y las células diferenciadas de un mismo organismo.

d) Teoría de la evolución.

A partir de los hechos ya relatados y que llevaron al conocimiento del papel de los ácidos nucleicos en la transmisión genética, se empezó a entender el papel sumamente importante que estos mismos ácidos deben cumplir en cualquier teoría de la evolución que sea enunciada.

Se ha logrado experimentalmente, y bajo las condiciones deducidas iniciales en la tierra, partiendo de un conjunto informe de compuestos químicos, obtener moléculas de D.N.A y R.N.A sumamente complejas con el mismo poder de auto-reproducción que el que poseen las presentes en los organismos vivos.

Es evidente que las posibles mutaciones que pudieron sufrir estas moléculas,

dispersas en el caldo de cultivo que era el mar terrestre en ese momento, debieron ser muy importantes, ya que permitieron la selección de los individuos más aptos para la supervivencia, tal como fue enunciado por Darwin.

El proceso, sin embargo, no parece consistir en un largo encadenamiento de mutaciones que permitirían la "supervivencia del más apto". Las pruebas paleontológicas y antropológicas, tal como se muestran al presente, llevan a una teoría en que se combinan tanto la teoría de la evolución progresiva, de Charles Darwin, como la teoría de "las catástrofes", de Jorge L. Cuvier, enunciada casi un siglo antes. Las bases filosóficas de esta última, por supuesto, están totalmente cambiadas, ya que su autor, hombre sumamente religioso, atribuía las sucesivas catástrofes y subsiguientes creaciones de seres vivos, a la mano de dios, disconforme con las anteriores.

Utilizando un ejemplo para explicar la última teoría, compendio de las otras dos, pongamos por caso el de la jirafa. De acuerdo con Darwin, y partiendo de un mamífero primitivo, deberíamos haber encontrado los fósiles de sucesivos animales, cuyo cuello fuese cada vez más largo, acercándose por lo tanto, más y más a la jirafa actual (fig. 76 a). La búsqueda de fósiles, sin embargo, no ha dado este resultado. Por el contrario, todos los fósiles encontrados en un cierto estadio geológico (sin trazas de ningún fósil parecido en los anteriores), son de jirafas, tal como hoy la conocemos (fig. 76, b). Esto indicaría entonces una mutación masiva en algunos individuos de la especie, los cuales, por factores exteriores, estarían en mejores condiciones que el resto para sobrevivir y reproducirse. Los factores exteriores podrían ser, pongamos por caso, las condiciones climáticas buenas en el hábitat de la especie, y la ausencia de enemigos naturales. Esto llevaría necesariamente a la superpoblación, con la consiguiente falta de alimentos, por ej., arbustos de poca altura, ya que la jirafa es un animal herbívoro. En estas condiciones, un individuo con el cuello muy largo estaría en evidente superioridad respecto a sus congéneres, ya que podría ramonear en los árboles, tal como lo hacen estos animales hoy en día. Considerando ahora la progenie de este mutante, todos aquellos que heredasen esta particular característica se verían en condiciones preferenciales. (No toda la progenie tiene que heredar necesariamente el cuello largo, ya que se supone, por una simple cuestión estadística, que el otro progenitor no lo posee).

En base a todo esto, se hace evidente que si bien las mutaciones son de una importancia capital en el desarrollo de los seres vivos sobre la tierra, no parecen haber

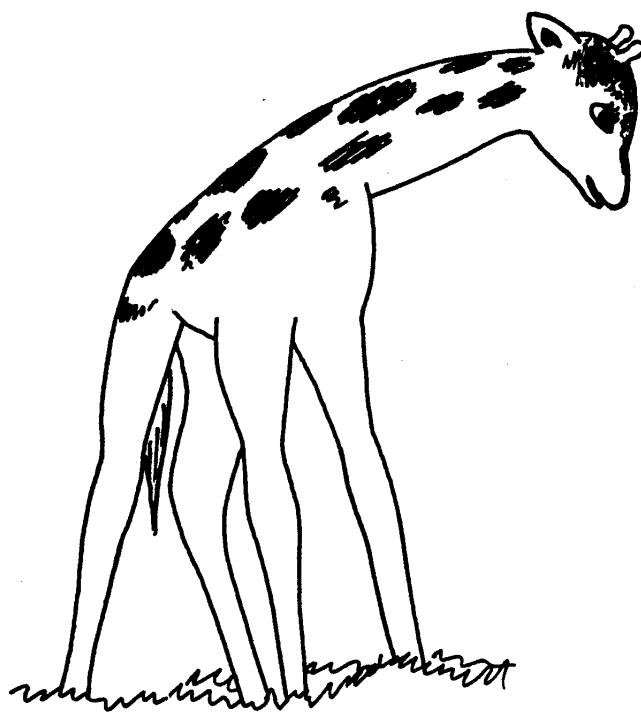
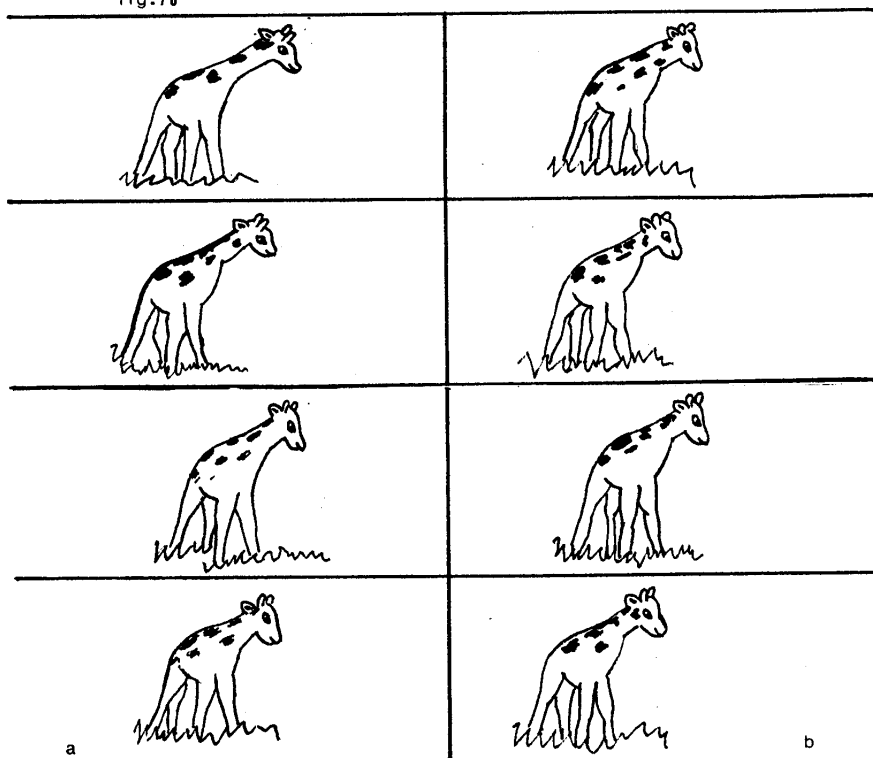


fig.76



Teoría de la evolución.(a)Fósiles tal cual deberían aparecer según Darwin.
 (b)Fósiles según se los encuentra.

actuado en forma escalonada, tal como se suponía en un comienzo. Este hecho, que se opone a las primeras teorías evolutivas, está sin embargo de completo acuerdo con lo que hemos visto en otra parte de este trabajo, acerca de la incidencia de las mutaciones en un organismo vivo. Es evidente que dado el número increíblemente grande de mutaciones que deben producirse en la unidad de tiempo en un organismo complejo, el número de estas que actúan en una dada dirección debe ser compensado por un número igual en dirección contraria, ya que esta es la única forma de explicar la asombrosa estabilidad del código genético a través del tiempo. Una mutación entonces, para no poder ser compensada, debe poseer características masivas, formando así un individuo totalmente nuevo y no solo un poco cambiado, lo cual implica en el fondo una nueva especie, tal como lo indican los fósiles encontrados hasta el momento.

En los últimos tiempos se han realizado trabajos muy interesantes, mediante los cuales se estudiaron los procesos evolutivos de los ácidos nucleicos. En el caso de las moléculas de R.N.A de transferencia (Holmquist, Jukes y Pangruki, 1973), se intentó realizar una nueva división taxológica en base a un posible ancestro común.

La división de los seres vivos en taxos, tal como es utilizada actualmente por los biólogos, se basa fundamentalmente en características de tipo descriptivo y funcional, siguiendo la misma línea trazada por Aristóteles en el siglo IV a. de C. El Estagirita primer gran científico que tuvo la humanidad y creador de las ciencias naturales y del método científico, realizó un estudio exhaustivo y completo de más de 4000 especies animales, lo que lo llevó a reconocer, por ejemplo (una vez en el desierto, durante 2000 años) las características mamíferas del delfín. Este estudio le permitió realizar una primera clasificación en grupos diferentes, la cual fue retomada y mejorada en el siglo XVII por Linneo (o, por su nombre latinizado, Lineus), siendo, modificaciones más o menos, la que hoy se usa.

Esta clasificación, sin embargo, adolece de los defectos de todo proceso descriptivo, ya que una anomalía, en caso de ser notable, puede llevar a la inclusión del individuo en una nueva especie. En realidad, los límites que permiten diferenciar especies distintas nunca quedan bien definidos, lo que produce, invariablemente, confusión y discusiones. Un ejemplo clásico de este problema es la clasificación, que hacen algunos biólogos, de los procariontes en un reino particular "monemas", mientras que otros, incluyen a un tipo de procariontes (bacterias) en el reino animal, y al otro (algas azul-verdosas) en el

vegetal. Extremando las cosas, recordemos la discusión acerca de si los virus son o no "seres vivos". Cuando hechos de tal magnitud llevan a desencuentros, no es de extrañar que, en el proceso descriptivo aparezcan gran cantidad de opiniones encontradas.

Vista la magnitud del problema, un mecanismo que permitiese realizar una clasificación en base a un R.N.A de transferencia común, o a varios de ellos, llegado el caso para una misma especie, simplificaría enormemente las divisiones taxológicas.

En el trabajo mencionado, se intentó determinar una base común, realizando un estudio de secuencias en los R.N.A de transferencia, para diversas proteínas. Se comparó luego lo obtenido tomando en cuenta iguales y diferentes proteínas, iguales y diferentes especies, iguales y diferentes familias y por último, iguales y diferentes taxos. Se consideraron también individuos procariotes y eucariotes. La gran cantidad introducidos a través del tiempo por las mutaciones, impidió que se llegase a alguna conclusión, ya que para poder hacerlo era necesario determinar, en primer lugar, la dirección de esas mutaciones, cosa imposible a la luz de los conocimientos actuales.

En la comparación, sin embargo, se observa que el porcentaje de coincidencias se inclina pronunciadamente hacia individuos de una misma especie, aún en proteínas diferentes (Tabla VI), lo que indicaría una diferenciación inicial progresiva. El menor número de concordancias se encontró entre organismos procariotes y eucariotes, lo que llevaría a pensar, respecto de los primeros, que habiéndose estabilizado en un estadio muy primitivo, mantuvieron esa estabilidad por el mecanismo de una introducción mínima de cambios.

La combinación de este tipo de estudio con los que se basan en las mutaciones progresivas de R.N.A de transferencia al ser sometidos a condiciones extremas, podría permitir la obtención de alguna idea clara en este campo, ya que el mecanismo experimental nombrado en segundo lugar puede darnos una pista de la dirección de las mutaciones, aclarando así el panorama general.

TABLA VI

Comparación entre pares de R.N.A de transferencia para diferentes amino-ácidos, agrupados según su origen.

Porcentaje de bases diferentes	Comparacion							
	Procariotes vs. eucariotes		Procariotes vs. procariotes		Eucariotes vs. eucariotes		Glicina peptidoglicánica del R.N.A. vs. todas las otras	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
24-27			3	1.5	2	1.1		
28-31	0		2	1.0	0		0	
32-35	3	0.8	9	4.5	0		0	
36-39	13	3.3	18	9.0	7	3.9	0	
40-43	30	7.6	19	9.5	33	18.4	3	3.8
44-47	74	18.7	41	21.9	49	27.4	4	5.1
48-51	98	24.7	40	20.0	41	22.9	12	15.4
52-55	90	22.7	36	17.9	22	12.3	11	14.1
56-59	52	13.1	20	10.0	17	9.5	13	16.7
60-63	27	8.8	8	4.0	3	1.7	13	16.7
64-67	8	2.0	2	1.0	4	2.2	10	12.8
68-71	1	0.3	0		1	0.6	8	10.3
72-75	0		0		0		3	3.8
76-79	0		0		0		1	1.3
Total	396		201		179		78	
Prom.	50.8		47.9		48.1		58.3	
Desv. prom.	6.3		7.8		6.7		7.8	

(Extraído de "Evolution of transfer R.N.A.", R.Holmquist, T.H.Jukes y S.Pangruki, J.Mol.Biol.(1973), 78, 91-116).