

ESTUDIOS

[MACROTIEMPO Y MICROTIEMPO EN LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS]

Prof. Dr. Mario Sapag - Hagar

Profesor de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Vicerrector de Asuntos Académicos de la Universidad de Chile.

RESUMEN

En este artículo se enfatiza la ineludible necesidad de complementar en el estudio las Ciencias Biomédicas los aspectos espaciales con los hechos en el tiempo, pues de lo contrario sólo se obtendría una verdad parcial, estática. Se hace referencia a lo que el autor denomina "macrotiempo" o "tiempo histórico", es decir, aquel de dimensión prolongada que marca tanto la evolución bioquímica del hombre como su circunstancia bioquímico-histórica. Así, se analiza, por ejemplo, la evolución bioquímica humana a través de ejemplos como la reacción de alarma y la movilización energética en el hombre primitivo y en el hombre actual; el paso de la alimentación preagrícola, rica en proteínas, a la agrícola rica en carbohidratos y algunos cambios bioquímico-fisiológicos derivados del aumento en el consumo de sacarosa. Se examina la circunstancia bioquímico-histórica del hombre tomando ejemplos como las toxinas microbianas y la porfiria hepática que, a través de alteraciones bioquímico-moleculares han constituido vuelcos históricos y enfermedades precursoras o anunciadoras de grandes cambios históricos y sociales.

Se analiza, además, en las Ciencias Biomédicas el microtiempo o tiempo físico, que es aquel que transcurre el contexto del mundo biológico subcelular y molecular. Para ello se hacen consideraciones sobre la escala de tiempo en los procesos bioquímico-moleculares (cambios conformacionales, etc.), el tiempo de vida molecular de las proteínas, el tiempo y la velocidad de reacción, el tiempo y los ritmos biológicos, el tiempo y la muerte celular programada (apoptosis) y el tiempo y el envejecimiento.

Introducción

El hombre ha explorado tanto las siderales dimensiones del macrocosmos como la asombrosa pequeñez molecular de los constituyentes del microcosmos biológico subcelular. Es una fantástica aventura intelectual de la humanidad que se ha desarrollado de manera creciente a lo largo del tiempo, en un proceso que la ciencia moderna ha acelerado en forma espectacular.

La aventura científica misma es una ciencia del movimiento del hombre en el espacio y en el tiempo y el investigador necesita aprender que, sea cual fuere su campo de interés, debe complementar el estudio de las cosas en el espacio con

el de los hechos en el tiempo. Picasso, al presentar sus figuras simultáneamente de frente y perfil, introdujo una nueva y dinámica dimensión de tiempo en el estático mundo espacial de la pintura (ej. La Venus del Espejo, 1932). No se contenta el artista sólo con una perspectiva única e inmóvil, sino que con el movimiento introduce una cuarta dimensión, "el tiempo", gracias a la yuxtaposición de colores lisos. Esta misma cuarta dimensión, que se une a las otras tres espaciales (alto, ancho y largo), es esencial para que el científico determine la posición de un fenómeno (teoría de la relatividad).



El fenómeno biológico no puede concebirse en plenitud a espaldas del tiempo pues sería sólo una verdad parcial, estática. La Anatomía es estática mientras que la Fisiología es "Anatomía animata". El espacio es la extensión indefinida cuyo protagonista es el límite, en tanto que el tiempo es la duración de los fenómenos y su protagonista es el presente. Si bien en cierto modo el reloj contiene el tiempo éste, como lo ha planteado Dava Sobel, se niega a que lo embotellen como a un genio encerrado en una lámpara pues "el tiempo es al reloj lo que la mente es al cerebro".

En medicina, de haber contado con el cine y la TV, habríamos conocido cómo hacía realmente Hipócrates sus diagnósticos, cómo fue en verdad una lección de anatomía de Vesalio y cómo realizaba Harvey sus experimentos.

La fisiología y el cine tienen un común denominador: ambos se basan en el movimiento cuya medida es el tiempo según un antes y un después (Aristóteles). Cuando el cine no se mueve, y sus imágenes espaciales son estáticas, deja de ser cine para convertirse en fotografía; cuando la fisiología deja de ser local y general (el más grande descubrimiento en la historia de la fisiología fue llegar al concepto filosófico de que la fisiología era la ciencia del movimiento local), cuando no hay movimiento de hormonas, de neurotransmisores, de fluidos, de moléculas, de sangre, de gases intraorgánicos, entonces deja de ser fisiología y se convierte en la muerte.

Con Claude Bernard la fisiología alcanzó el estatuto de disciplina fundamental para la medicina, al asentar el concepto de enfermedad en una alteración de la función conquistando así el tiempo dentro de dicha concepción, al igual que Virchow, el fundador de la concepción "morfológica", lo hiciera con el espacio, creando la "patología celular" al sustentar que todo proceso mórbido tiene un locus o espacio alterado cuya mínima unidad de enfermedad que puede describirse es la célula.

Asimismo, el cine es el único arte que puede representar el curso de una enfermedad (como los radioisótopos y moléculas marcadas para seguir el curso de un proceso molecular en el tiempo). La palabra escrita puede hacerlo en la historia clínica, y la fotografía o la pintura sólo representan el estado de una lesión en un momento determinado. Mas si fuera posible, como lo plantea Martí Ibañez, seguir con la cámara desde "afuera" el cuadro clínico externo del paciente, y desde "adentro", en lo posible, los cambios fisiopatológicos acaecidos en su organismo, el resultado sería el cuadro de una enfermedad como jamás podría describirse en libro alguno de medicina. Hoy esto ya es una realidad.

Por ser la enfermedad un proceso dinámico que se mueve a través del tiempo, ni la pintura ni la fotografía pueden representarla como el cine y la televisión. Un leucocito, extendiendo el nada amoroso abrazo de sus pseudópodos hacia un microorganismo extraño, lo hace en el espacio pero también en el tiempo; la cicatrización de una úlcera péptica tiene lugar en un espacio limitado pero asimismo en el tiempo; la remisión de un proceso neoplásico se efectúa en un lugar del espacio orgánico pero necesita de tiempo, y solamente el cine o la TV pueden capturar el tiempo, por ser instrumentos dinámicos: la pupila de sus lentes puede mirar durante horas, días y meses un mismo lugar y registrar los cambios acaecidos. (F. Martí Ibañez).

En el campo de la Bioquímica y de la Biología Molecular, los cambios e interacciones moleculares en el tiempo y en el espacio son de fundamental importancia para la comprensión última de los fenómenos vitales.

Así, el cambio conformacional en el espacio de las moléculas de actina y miosina en el fenómeno de contracción muscular o el producido por un regulador alostérico en una enzima marcapaso de una vía metabólica, son fenómenos ligados a un tiempo característico de acción, como lo es también la degradación de una proteína en función de su vida media.

El estudio del movimiento incesante de las moléculas dentro de la célula, dirigiéndose hacia sus sitios de acción con una direccionalidad definida y un reconocimiento topográfico específico, configura una vasta tarea para los biólogos moleculares que comienzan a develar un apasionante microcosmo subcelular en el tiempo y en el espacio, que compite con la atracción que el tiempo histórico y el espacio geográfico han ejercido desde los albores de la humanidad en el estudio del hombre y de la enfermedad.

Se nos abre así una visión insospechada de lo que es la vida desde un punto de vista histórico, geográfico, físico y químico.

Si bien la afirmación expresada por Sobel, de que el tiempo es al reloj lo que la mente al cerebro, es aplicable al tiempo biológico, no ocurre lo mismo con el tiempo histórico o el tiempo cultural.

En esta oportunidad nos referiremos, en primer lugar, al "macro tiempo" o "tiempo histórico", es decir, aquel de dimensión prolongada que marca tanto la evolución bioquímica del hombre como su circunstancia bioquímico-histórica, para luego analizar el micro tiempo o tiempo físico, que es aquel que transcurre en el contexto del mundo biológico subcelular y molecular.

I.- Macro tiempo (tiempo histórico)

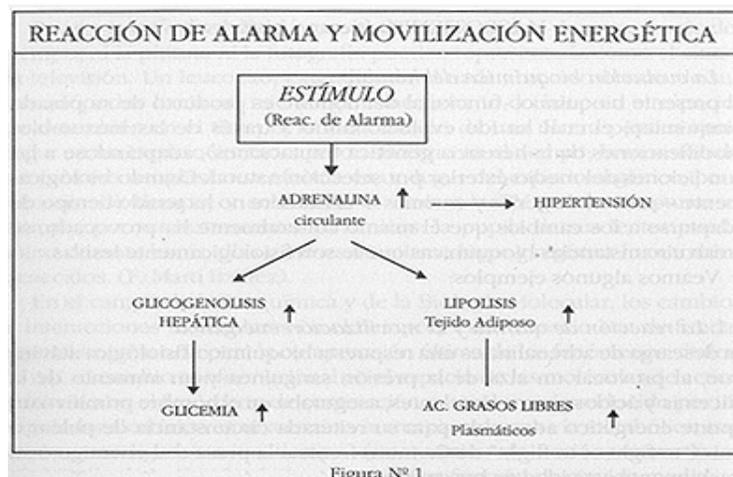
1.- La evolución bioquímica del hombre

El presente bioquímico-funcional del hombre es producto de su pasado bioquímico, el cual ha ido evolucionando a través de las inexorables modificaciones de la herencia genética (mutaciones), adaptándose a las condiciones del medio exterior por selección natural. Cuando biológicamente -a nivel de genes y enzimas- el hombre no ha tenido tiempo de adaptarse a los cambios que él mismo culturalmente ha provocado, se crean circunstancias bioquímicas que le son fisiológicamente lesivas.

Veamos algunos ejemplos:

1.1. La reacción de alarma y la movilización energética

La descarga de adrenalina es una respuesta bioquímico - fisiológica atávica, que, al provocar un alza de la presión sanguínea y un aumento de la glicemia y ácidos grasos circulantes, aseguraba en el hombre primitivo un aporte energético adecuado para su reiterada circunstancia de pelear o huir ("to fight or to flight" de Cannon) frente a la presa o al enemigo o su trashumante actividad en busca de alimento. Esta reacción bioquímico-fisiológica se conserva en el hombre moderno pero éste, al responder culturalmente en forma diferente a una ofensa, acción o agresión, no ejerce igual actividad muscular y no consume ese aumento de glucosa y lípidos, lo que favorece la hipertensión y arteriosclerosis, de mayor incidencia en el hombre contemporáneo. (fig.1)



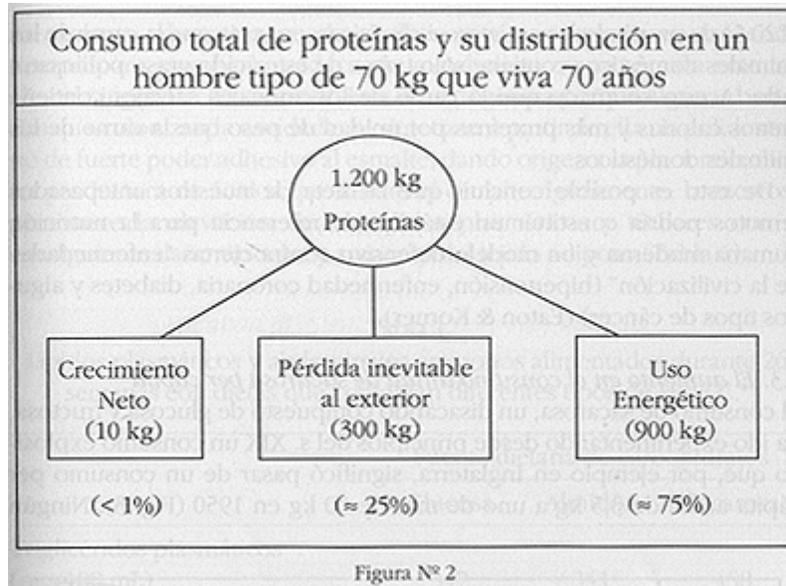
1.2. El paso de la alimentación preagrícola, rica en proteínas, a la agrícola, rica en carbohidratos

Las diferencias entre los patrones de la dieta de nuestros ancestros remotos y los que ahora prevalecen en los países industrializados, parecen tener importantes implicancias para la salud y el patrón específico de enfermedad nutricional constituye una función de la etapa de la civilización (Eaton & Konner). En la dieta fundamentalmente carnívora del hombre primitivo, éste obtenía parte importante de su energía a partir de los aminoácidos de las proteínas.

En el curso de unos pocos milenios la proporción de carne en la dieta declinó drásticamente en tanto que los alimentos vegetales llegaron a construir hasta el 90% de la dieta.

La introducción en la era agrícola (cultura natufiense, Jericó, 9 mil años a.C.) de dietas básicas, pobres cuantitativamente en proteínas y pobres cualitativamente en algún aminoácido esencial, ha sido demasiado reciente en términos de evolución biológica para que el hombre haya podido desarrollar eficaces mecanismos de control a nivel o actividad de las enzimas claves en la degradación de esos aminoácidos vitales para su bienestar, los que hoy millones de hombres queman como insignificante complemento de energía. En suma, biológicamente -a nivel de genes y enzimas- el hombre no ha tenido tiempo de adaptarse a la revolución agrícola, un tiempo notoriamente insuficiente para reinventar la biosíntesis de los aminoácidos esenciales y escaso para adquirir buenos controles de su catabolismo, (A. Sols).

La magnitud del desfase se puede resumir así: un hombre típico de 70kg. que viva 70 años necesitará para crecimiento neto unos 10kg. de proteínas y de hecho requiere unos 1.200kg. para sobrevivir los 70 años. De estos 1.200kg., aproximadamente una cuarta parte corresponde a pérdidas al exterior, virtualmente inevitables; el 75% restante, ¡unos 900kg.!, se gasta -a veces se malgasta- simplemente para proveer energía (Fig. 2).



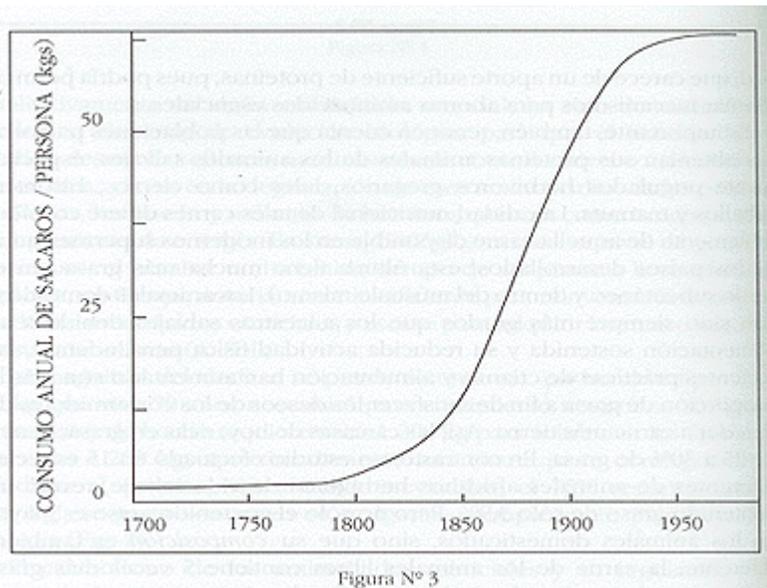
El catabolismo de los aminoácidos esenciales y su regulación es, concretamente, un campo no sólo de considerable interés teórico sino de gran interés potencial para el bienestar de buena parte de la humanidad, que carece de un aporte suficiente de proteínas, pues podría permitir diseñar mecanismos para ahorrar aminoácidos esenciales.

Es importante, también, tener en cuenta que las poblaciones paleolíticas obtenían sus proteínas animales de los animales salvajes, especialmente ungulados herbívoros gregarios, tales como ciervos, bisontes, caballos y mamuts. La calidad nutricional de tales carnes difiere considerablemente de aquella carne disponible en los modernos supermercados de los países desarrollados; esta última tiene mucha más grasa (en el tejido subcutáneo y dentro del músculo mismo). Los animales domésticos han sido siempre más gordos que los ancestros salvajes debido a su alimentación sostenida y su reducida actividad física pero, además, las recientes prácticas de crianza y alimentación han aumentado aún más la proporción de grasa a fin de satisfacer los deseos de los consumidores de acceder a carne más tierna. Así, las carcasas de hoy, ricas en grasa, tienen de 25 a 30% de grasa. En contraste, un estudio efectuado en 15 especies diferentes de animales africanos herbívoros de vida salvaje, reveló un contenido graso de sólo 3,9%. Pero no sólo el contenido graso es mayor en los animales domesticados sino que su composición es también, diferente: la carne de los animales libres contiene 5 veces más grasa poliinsaturada por gramo que los animales domésticos. Además, la grasa de los animales salvajes contiene un 4% de ácido eicosapentaenoico (C20:5) de propiedades antiateroescleróticas, en tanto que la carne de los animales domésticos contiene sólo trazas de este ácido graso poliinsaturado. A esto se añade que la carne de los animales salvajes contiene menos calorías y más proteínas por unidad de peso que la carne de los animales domésticos.

De esto es posible concluir que la dieta de nuestros antepasados remotos podría constituir un estándar de referencia para la nutrición humana moderna y un modelo defensivo contra ciertas "enfermedades de la civilización" (hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes y algunos tipos de cáncer) (Eaton & Korner).

1.3. El aumento en el consumo anual de sacarosa per capita

El consumo de sacarosa, un disacárido compuesto de glucosa y fructosa, ha ido experimentando desde principios del S. XIX un consumo explosivo que, por ejemplo en Inglaterra, significó pasar de un consumo per cápita anual de 3,5 kg a uno de más de 60kg en 1950 (Fig. 3).



Ningún mecanismo adaptativo puede evolutivamente generarse en tan corto tiempo para asegurar un adecuado metabolismo y protección ante tan elevada ingestión de sacarosa. Esta es cariogénica porque algunas bacterias que colonizan la cavidad oral sintetizan a partir de ella un polidextrano de fuerte poder adhesivo al esmalte, dando origen a la placa microbiana productora de ácidos que atacan el esmalte. Igualmente, la sacarosa promueve la elevación de los lípidos plasmáticos y tisulares con el consiguiente daño vascular y aumento del tejido adiposo (tabla 1).

Tabla 1

Líquidos plasmáticos abdominales en monos alimentados durante 26 semanas con dieta que contenían diferentes tipos de H de C.*

Fuente dietaria de carbohidratos		
Glucosa	Almidón	Sacarosa

Triglicéridos plasmáticos (mg/100 mL)	347	341	458
Grasa abdominal (g)	34	39	82

*Allen et al., Nature 211: 1104, 1996.

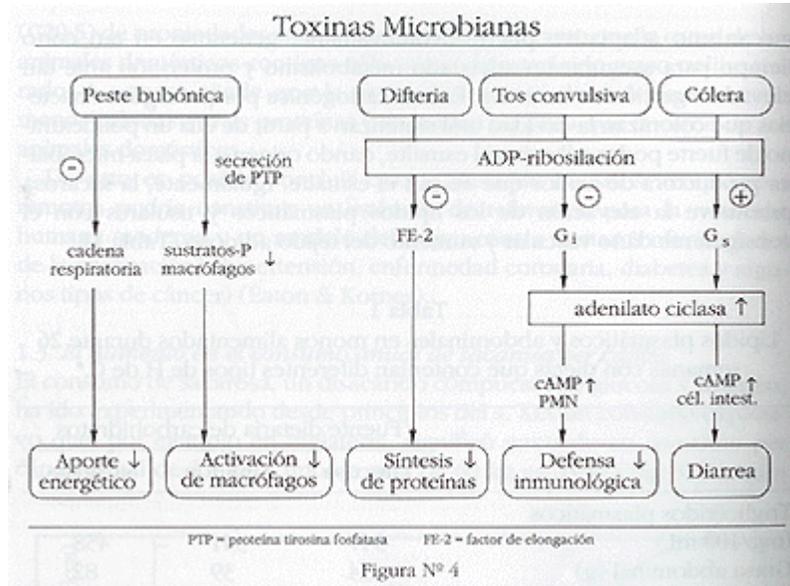
2.- La circunstancia bioquímico-histórica del hombre

En determinados momentos históricos de la humanidad algunos fenómenos bioquímico-moleculares generadores de enfermedades, en forma individual o colectiva, constituyen un vuelco histórico ya sea por desaparición o cambio conductual de un personaje importante, producto de una alteración molecular por causa endógena o exógena, o por ser las enfermedades precursoras o anunciadoras de grandes cambios históricos y sociales: la malaria cavó la sepultura en que se hundió el Imperio Romano, la peste marcó el fin de la Edad Media y la sífilis el advenimiento del Renacimiento; el estrés caracterizó el inicio del siglo XX y el SIDA su ocaso.

Consideremos algunos ejemplos ilustrativos desde la perspectiva bioquímico-molecular de la enfermedad.

2.1. Toxinas microbianas (Fig. 4)

La peste negra: La toxina de la yersinia pesti mató en el S. XIV a la cuarta parte de la población de Europa, provocando un profundo cambio social, económico e histórico como consecuencia de la acción de una poderosa toxina que produce su efecto letal al inhibir al complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, con la consiguiente disminución en el aporte energético celular, y por la secreción de una proteína fosfatasa que, al impedir la acción de intermediarios fosforilados de transducción celular, disminuye la activación de los macrófagos provocando un descenso en su capacidad defensiva. Alfonso XI de España es uno de los gobernantes que falleció víctima de la peste negra (S. XIV).



La difteria: La toxina del *C. diphtheriae* es extremadamente letal porque bloquea la síntesis de proteínas al ADP-ribosilar al factor II de elongación. G. Washington y Josefina Bonaparte murieron víctima de este letal mecanismo, el cual por ello marcó la historia a través de la circunstancia bioquímica que afectó a estas dos personalidades.

La tos convulsiva: La toxina de la *Bordetella pertussis* también provoca daño al ser humano por ADP-ribosilación de una proteína transdutora G₁ de la membrana celular, con lo que sube el nivel de AMP cíclico en los leucocitos polimorfonucleares bajando la capacidad de defensa inmunológica de éstos.

El cólera: La toxina del cólera produce trastornos intestinales también por ADP-ribosilación, pero en este caso de una proteína transdutora G_s de la membrana celular intestinal haciendo subir el nivel intracelular del AMP cíclico, lo cual produce la diarrea y el consiguiente desequilibrio hidroelectrolítico.

2.2. Porfiria hepática

En esta enfermedad hereditaria, la excesiva actividad de la enzima d - aminolevulinossintetasa (ALA-sintetasa), lleva a una elevada síntesis de uroporfirinas y coproporfirinas que producen una gran variedad de síntomas, incluyendo trastornos mentales, como ocurrió con Jorge III, Rey de Inglaterra, quien provocó, con su irracional imposición de impuestos a las colonias americanas, una circunstancia histórica que aceleró la independencia de los EE.UU. de N.A.

BIBLIOGRAFIA

Bachmair A, et al. "In vivo half-life of a protein is a function of its amino-terminal residue". *Science* **234**, 179-186 (1986)

Cardone M.H. et al. "Regulation of Cell Death Protease Caspase-9 by Phosphorylation" *Science* 282, 1318-1312 (1998)

Eaton, S.B. & Konner, M "Paleolithic Nutrition" *N. Engl. J. Med* 312 (5)283-9 (1985)

"El tiempo en las Ciencias" Consejo de Rectores de las Universidades Chilenas. Edit. Universitaria, Stgo. (1981)

"El tiempo, Cuarta Dimensión de la Medicina" Documenta Geigy, Basilea (1970)
Jacob F. "El ratón, la mosca y el hombre". Grijalbo Mondadori S.A. Barcelona (1988)

Jacob F. "La lógica de los viviente" De. Universitaria, Stgo. (1973)

Martí Ibañez F. "El fabuloso ojo de la cerradura". *MD en español* 5(7) 5-17 (1967).

Monod J. "El Azar y la Necesidad" Ediciones Orbis, Bs. Aires (1985).
Picasso Colección "Entender la Pintura". Ediciones Orbis S. A. Bs. Aires (1994).

Sapag-Hagar M. "La Circunstancia Bioquímica y Patológica del Hombre". *Rev. Col. Quim. Farmacéut. De Chile* **45**(3) 74-8 (1989).

Sapag-Hagar M. "La Unidad Bioquímica del Hombre". *Rev. Col Quim. Farmacéutica de Chile* 34, 7-17 (1978).

Sapag-Hagar M. "Importancia de la Biorregulación Celular en la Patología Humana". Cuadernos Universidad de Chile N° 4 p. 15-22 (1985) Edit. Universitaria, Santiago.

Sapag-Hagar M. "Ciencia, Evolución y Ética: de la Herencia Biológica a la Herencia Cultural" *Anales Acad. Alfonso Leng* **9**, 37-41 (1991).

Sapag-Hagar M. "Tiempo y Espacio en Bioquímica y Medicina" Discurso de Ingreso a la Real Academia de Doctores de España, 24 Feb. 1999

Schroedinger, E. "Ciencia y Humanismo", Tusquets Editores, Barcelona (1985).

Sigerist HE. "Civilización y Enfermedad". Fondo de cultura Económica. México (1946).

Sobel D. "Longitud", Edit. Debate, Madrid (1998)

Sols A. "Deficiencia de Proteínas en el Hombre. Consideraciones de un Bioquímico en la Década de los Setenta". Primer congreso FESBE, Octubre

1976, España.

Stryer L. "Biochemistry", W.H. Freeman and Co., New York, 3rd De. (1988).

Teilhard de Chardin "El Fenómeno Humano", Ediciones Taurus, Madrid (1965).

Referencias

- (1). P.Painlevé, Comptes Rendus, CXL (1905), pp 635, 702, 847; ibid. CXLII (1905), pp.310, 401, 546; Zeitschrift fur M. u P. LVIII (1909), p.186.
- (2). O.Penrose: Foundations of Statistical Mechanics, Pergamon Press(1970)
- (3). Mackey: Time's arrow: The origins of thermodynamic behavior (Springer-Verlag, 1992).
- (4). G.Nicolis, S.Martinez, E.Tirapegui: Finite Coarse-Graining and Chapman Kolmogorov equation in Conservative Dynamical Systems, Chaos, Solitons and Fractals, Vol. 1, pp.25-37 (1991).
- (5). I.Prigogine, Bull.Acad.Roy.Belg., XXXI, 1945, p.600; y Etude thermodynamique des phénomènes irréversibles, Liège, Desoer(1947)
- (6). P.Glansdorff, I.Prigogine:Structure, stabilité et fluctuations, Masson(1971).
- (7). G.Nicolis, I.Prigogine: Self-Organization in Non equilibrium Systems, New York, Wiley, 1977.
- (8). A.Turing, Phil.Trans.Roy.Soc.London, Ser.B, vol. CCXXXVII, 1952, p.37.
- (9). L.Boltzmann: Vorlesungen uber Gastheorie(Ambrosius Barth, Leipzig, 1912)
- (10). I.Prigogine: Nonequilibrium Statistical Mechanics, New York, Wiley(1962)
- (11). R.Balescu:Equilibrium and Nonequilibrium Statistical Mechanics, New York, J.Wiley (1975).
- (12). B.Misra, I.Prigogine, M.Courbage, Physica 98A, 1 (1979).
- (13). S.Martinez, E.Tirapegui: The role of stable manifolds and Information in the Prigogine theory of irreversibility, Journal of Statistical Physics, Vol.48, pp.1283-1294 (1987).
- (14). G.Nicolis, I.Prigogine: Exploring Complexity, New York, W.H.Freeman and Co. 1989.
- (15). S.Martinez, E.Tirapegui: A possible physical interpretation of the A operator in the Prigogine theory of irreversibility, Physics Letters, Vol.110, pp.81-83 (1985).
- (16). I.Prigogine: Enfrentándose con lo irracional, en Proceso al Azar, editado por Jorge Wagensberg, Tusquets editores, Barcelona (1986).
- (17). Prigogine: El fin de las certidumbres, editorial Andrés Bello, Santiago (1997).