

ARTÍCULOS ORIGINALES

FUNCIÓN Y PROPÓSITO: LOS POR QUÉ DE LA BIOQUÍMICA BIOLÓGICA

Prof. Mario Sapag Hagar*

Universidad de Chile

“A mis alumnos de pre y posgrado que me incentivaron, con sus preguntas y espíritu inquisitivo, a escribir este artículo”

1. **Introducción**
2. **Teleología y Teleonomía**
3. **Los por qué de una determinada selección en la evolución molecular de los procesos bioquímico-fisiológicos**
 - 3.1. **El por qué la evolución seleccionó a la molécula de agua como solvente biológico universal.**
 - 3.2. **El por qué de la adquisición de una determinada estructura conformacional por las proteínas en medio acuoso y de la epigénesis molecular correspondiente**
 - 3.3. **El por qué de dos mecanismos diferentes de control, alostérico y covalente para una misma enzima y su significado funcional**
 - 3.4. **El por qué se seleccionó el ciclo de Krebs en lugar de una vía metabólica directa**
 - 3.5. **El por qué la naturaleza seleccionó al Ca²⁺ como mensajero intracelular**
 - 3.6. **Otros por qué**
4. **Consideraciones Finales**
5. **Referencias Bibliográficas**

* Profesor Titular y Vicerrector de Asuntos Académicos de la Universidad de Chile
Miembro correspondiente de la Real Academia de Farmacia del Instituto de España y de la Real Academia de Doctores (Madrid)
Miembro Correspondiente de la Academia Peruana de Farmacia
Miembro de Número y Vicepresidente de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile

1. INTRODUCCIÓN

Desde siempre, los pensadores e investigadores se han esforzado por comprender la naturaleza de la vida y de los procesos físicos, químicos y bioquímicos que la sustentaban, impresionados por las abrumadoras diferencias que separan a los mundos de lo viviente y no viviente. De este último surgió el de la vida a través de procesos evolutivos y selectivos.

Sin duda que la comprensión del oscuro y paso del uno al otro se vio iluminada, en parte, por el notable descubrimiento de Friederich Wöler en 1828 de que la urea, un compuesto orgánico formado por seres vivos, se podía sintetizar en el laboratorio a partir del calentamiento del isocianato de amonio ($\text{NH}_4 \text{NCO}$), una sal inorgánica, destruyendo así la aseveración de que las sustancias orgánicas sólo podían formarse en los organismos vivos. Igual impacto produjo a finales del s. XIX la demostración por Edward Büchener de que las enzimas, fundamentales catalizadores de las células, podían ser extraídas de éstas y ejercer sus acción tan bien fuera como dentro de ellas.

Descubrimientos seminales como los dos citados fueron constituyendo los albores de la ciencia bioquímica la cual, a su vez, fue aportando las bases moleculares de las numerosas reacciones y funciones del entramado vital.

Cabe ahora preguntarse por qué la evolución seleccionó, entre varias posibilidades determinados elementos, moléculas y mecanismos para desarrollar la multitud de funciones que en su variedad y especificidad, posibilitan el complejo sistema viviente. El por qué implica un propósito: la ejecución de una función para la cual se requiere cumplir con ciertas exigencias o cualidades. Así, por las ventajas de sus propiedades y capacidades intrínsecas, el agua fue adoptada como

molécula solvente fundamental en la célula, el cambio conformacional de las proteínas como un mecanismo de regulación o control, el glicógeno como reservorio energético en base a la glucosa como moneda de intercambio energético intercelular, etc.

Un enfoque de esta naturaleza no sólo contribuiría a una comprensión más lógica de los procesos bioquímicos-fisiológicos sino que, además, facilitaría el aprendizaje y la enseñanza de las Ciencias Biomédicas haciéndolas más simples, integradas y predictivas molecularmente.

2. TELEOLOGÍA Y TELEONOMÍA

En el mundo no viviente, función y propósito constituyen conceptos irrelevantes y en los cursos básicos de física y ciencias de la tierra se les advierte a los estudiantes, correctamente, por cierto, que eviten afirmaciones que impliquen funciones así como preguntas sobre el “por qué”, dado que implican teleológicamente un propósito. Así, si un deslizamiento de tierra interrumpe el curso de un río y se forma un lago, podríamos decir que el deslizamiento de tierra produjo la formación de un lago pero no tendría sentido decir que la función del deslizamiento de tierra es la de producir un lago (D.E. Atkinson).

La teleología (del griego telos = fin, culminación que sigue a un propósito) es la “doctrina de las causas finales” es decir, que todo lo que se hace, se hace con algún fin, como lo establecían los escolásticos. Aristóteles lo definía simplemente, como “nada en vano”. En suma, es algo que sigue a un propósito que se consigue porque se ha tenido hacia ello; está implicada la intención, la voluntad. Es un determinismo que choca con el mecanicismo, que no necesita causas ni fines y que es tan duro de aceptar intelectualmente como su contrario.



Pero este dogma o principio fundamental de la ciencia de evitar lo teleológico, es aplicable sólo a algunas áreas de interés científico y totalmente inaplicable e incorrecto en otras áreas, como las del mundo viviente en que función y propósito son claramente evidentes y en que la teleología, como explicación filosófica de las cosas según su finalidad (propósito) o causa final, apela a la razón para la explicación de para qué existe la cosa, es provechosamente utilizable. Sin embargo, muchos científicos siguen mirando con alarma la infiltración de textos biológicos con términos teleológicos considerándolos anticientíficos, como si fueran casi teológicos. Para suavizar la situación Pittendrihg ha introducido los términos “teleonomía” y “procesos teleonómicos” en reemplazo de “teleología” y “procesos teleológicos” cuando se aplica a procesos biológicos dirigidos con un propósito o finalidad determinada. (Solía decir que “la teleología es para los biólogos como una amante, con la cual no se puede vivir en público pero de la cual tampoco se puede prescindir en la vida privada”).

Ilustremos ahora, a través de algunos ejemplos, la bondad del enfoque de preguntarse el por qué de los procesos evolutivos de selección de determinados elementos, moléculas y mecanismos, entre muchos otros posibles, para llevar a cabo funciones específicas.

3. EL POR QUÉ DE UNA DETERMINADA SELECCIÓN EN LA EVOLUCIÓN MOLECULAR DE LOS PROCESOS BIOQUÍMICO-FISIOLÓGICOS

3.1. El por qué la evolución seleccionó al agua como solvente biológico universal

Este es uno de los mejores ejemplos de por qué la evolución biogénica, que dio origen a la aparición de vida, seleccionó

a la molécula de agua como solvente universal intra y extracelular.

Ello se debió, en gran medida, a que en la estructura tetrahédrica asimétrica de la molécula de H₂O la carga eléctrica no está uniformemente distribuida alrededor de la molécula. El lado del oxígeno, opuesto al de los dos hidrógenos, es relativamente rico en electrones, en tanto que en el otro lado los núcleos de H relativamente descubiertos forman una región de carga positiva. Por tener cara eléctrica (electrones) desigualmente distribuida alrededor de su estructura las moléculas de H₂O constituyen “dipolos”

Esto posiciona al agua como un solvente ideal, pues al formar puentes de H (unión entre H de una molécula y el O de otra molécula), asociándolas, no sólo adquiere una estructura macromolecular que explica su relativamente elevada viscosidad y tensión superficial, sino que, además, estos puentes de H estabilizan a las proteínas y ácidos nucleicos facilitando su solubilidad y protegiendo a las proteínas solubles al recubrirlas con una capa de agua. Este carácter dipolar del agua afecta así, profundamente, sus interacciones con las biomoléculas contribuyendo, por ejemplo, a la estructura, conformacional de las proteínas.

Además, la capacidad de ionización del agua, aunque débil, es de capital importancia para los complejos procesos de la vida en la célula al poder actuar el H₂O como un ácido y como una base. Los iones de H y los iones de OH contribuyen significativamente a las notables propiedades del agua.

Otro aspecto interesante de considerar es la existencia de fases acuosas y no acuosas en la célula, ya que si todas sus partes constituyentes fueran solubles en agua la célula se disolvería y dejaría de ser una unidad estructurada con su

esqueleto celular, paredes de las cámaras o compartimentos y sistemas de membranas, todos completamente insolubles en agua, como debe ser, para poder subsistir en medio acuoso. El carácter bifásico de los sistemas celulares y de las macromoléculas (acuoso y no acuoso) no sólo hace posible la permanencia de las estructuras mencionadas, sino que también proporciona una alternativa al agua como medio en el cual pueden tener lugar reacciones químicas selectivas. Esto es de fundamental importancia porque hay numerosas reacciones químicas esenciales que no se llevan a cabo en un medio acuoso. Para ellas la célula provee regiones localizadas, “microcámaras”, de las cuales está excluida el agua (Green & Goldberger).

3.2. El por qué de la adquisición de una determinada estructura conformacional por las proteínas en medio acuoso y de la epigénesis molecular correspondiente

La estereoespecificidad de las proteínas, como elemento para el reconocimiento específico por parte de ellas, es una propiedad fundamental no sólo para el reconocimiento de moléculas pequeñas efectoras (Ej. receptor-ligando) sino muy fundamentalmente, también, para el reconocimiento entre proteínas, proceso en que se basa la morfogénesis autónoma y espontánea la cual comienza siendo de orden microscópico para luego manifestarse en estructuras macroscópicas.

Así, la subunidad pequeña de un ribosoma, compuesta por unas 20 proteínas, se estructura en base a reconocimientos sucesivos y estrictamente ordenados y autónomos de esas proteínas que llevan a la formación de dicha subunidad funcional si las condiciones fisicoquímicas del medio acuoso son las adecuadas, proceso que ha sido reproducido en el

tubo de ensayo. Es un desarrollo unidireccional de gran especificidad que implica la formación de complejos estéricos no covalentes que van asociando a los protómeros entre sí. Proceso que, como bien lo señala Monod, es legítimo considerar como epigenético ya que en esta asociación de monómeros aparecen propiedades funcionales antes totalmente ausentes.

Otro ejemplo es el del proteosoma, maquinaria de destrucción de proteínas celulares que posean señales específicas de degradación. Este complejo multimérico con actividad proteásica consiste en una proteasa eucariota dependiente de ATP organizada como un gran complejo de 2000kDa, formado por unos 40 polipéptidos, cuya misión es facilitar la proteólisis rápida. Así, tanto las estructuras para sintetizar proteínas (ribosoma) como para degradarlas (proteosoma) se generan en base a asociaciones multiméricas de proteínas con reconocimientos específicos (M. Cascales)

La epigénesis molecular, concebida como proceso de desarrollo estructural y funcional con enriquecimiento gradual por aparición de nuevas estructuras y propiedades nuevas, en base a la conformación espacial en medio acuoso de las proteínas participantes, se debe en parte al determinismo genético, pues el gen fija la estructura primaria de la proteína la cual tiene la potencialidad de adoptar conformaciones estereoespecíficas.

La cadena polipeptídica se pliega espontánea y autónomamente para dar una determinada conformación tridimensional. De esta manera, entre la multitud de conformaciones posibles para el polipéptido en cuestión, sólo una es de hecho la seleccionada y ejecutada, constituyendo un admirable proceso epigenético en una sola molécula.

El paso de conversión de la simple información lineal contenida en la secuencia de bases del ADN en una estructura tridimensional con su capacidad de información representada por una conformación esteroespecífica (y de otras que puede adoptar según con qué otras estructuras o condiciones interactúe), es uno de los grandes aportes de la evolución biológica molecular.

Esta pequeña y maravillosa epigénesis molecular es espontánea, puesto que no se requiere suministrar potencial químico al sistema para la formación de los oligómeros por estar ya presente en la solución de monómeros y, por otra parte, no requiere tampoco de catalizador para activarlo pues las uniones no son covalentes y las energías de activación en juego son mínimas.

Hay dos aspectos adicionales que conviene resaltar:

a) En el medio fisiológico normal, es decir en forma acuosa, las formas globulares plegadas de las proteínas son termodinámicamente más estables que las formas desplegadas. La razón de ello es que aproximadamente el 50% de los aminoácidos que las constituyen son de naturaleza hidrofóbica y, por tanto, tienden a juntarse hacia dentro expulsando a las moléculas de agua. La proteína toma así una estructura compacta inmovilizando, por contacto recíproco, los radicales que componen la cadena peptídica, ordenándola espacialmente al darle menos entropía, la que se compensa por la expulsión de moléculas de agua que, así liberadas, van a acrecentar el desorden, o sea, la entropía del sistema. En resumen, la información genética (secuencia primaria) se expresa en condiciones iniciales bien definidas: fase acuosa, límites estrechos (fisiológicos) de temperatura y composición iónica,

etc., todo lo cual posibilita una estructura tridimensional única entre muchas.

b) Esta estructura “escogida” para la proteína, entre miles posibles, será la que corresponda a la expulsión de un máximo de moléculas de agua. Sin duda que las diferentes posibilidades de producir estructuras compactas dependerán de la posición relativa de los grupos o radicales aminoácidos en la cadena polipeptídica. Se concluye para esto la información es mucho mayor que la información definida por la simple secuencia aminoácidica y que la relación y posición espacial de los aminoácidos, etc., son factores esenciales para lograr una estructura conformacional dada, la cual es “estabilizada”, además, por las proteínas.

3.3. El por qué de dos mecanismos diferentes de control, alostérico y covalente, para una misma enzima y su significado funcional.

La respuesta a la natural interrogante de por qué los organismos han desarrollado un sistema dual (alostérico / covalente) para regular la actividad de una misma enzima (Ej. fosforilasa kinasa, glicógeno fosforilasa, etc.) es la siguiente: el control alostérico (no covalente) refleja primariamente las condiciones intracelulares (Ej.: carga energética: niveles de AMP, ADP, ATP). En cambio el control covalente por fosforilación/desfosforilación de la enzima regulada, responderá primariamente a señales externas o extracelulares (Ej.: control de la glicemia por control del metabolismo del glicógeno hepático por hormonas como epinefrina y glucagón).

La otra interrogante es ¿por qué la modificación covalente no es catalizada por una sola enzima en lugar de varias

enzimas que actúan sucesivamente una sobre otra en una reacción en cascada? ¿Por qué se requiere una serie tan complicada de reacciones? (Ej.: degradación del glicógeno). En este caso la respuesta es triple:

a) Porque se produce una considerable ampliación de la señal original por una secuencial activación de enzimas. Ej.: una sola molécula de epinefrina o de glucagón lleva a la degradación de millones de moléculas de glicógeno, vía adenilato ciclasa → Proteína Kinasa A (PKA) → fosfolirasa kinas → glicógeno fosforilasa. Estas 4 enzimas se van activando secuencialmente y, al aumentar la catálisis, se amplifica la señal inicial; de lo contrario se requerirían grandes cantidades de hormona si ésta tuviera que activar directamente a la glicógeno fosforilasa que degrada al glicógeno. Este sistema amplificador basado en la introducción de varias enzimas secuenciales es análogo al de la cascada proteolítica en la coagulación sanguínea.

b) Porque estas reacciones en cascada poseen funciones pleiotróicas, es decir, que cada una de las enzimas reguladoras implicadas puede afectar a varias enzimas o proteínas de otras vías metabólicas en un proceso de integración de la regulación metabólica. Ej. la PKA al ser activada por AMP cíclico producido por la adenilato ciclasa, actúa no sólo en el metabolismo de los hidratos de carbono, sino también en el de los lípidos (vía triglicérido lipasa sensible a hormona). Igualmente la PKA y la fosforilasa kinas actúan tanto sobre la glicógeno fosforilasa (activándola) como sobre la glicógeno sintetasa (inhibiéndola) impidiendo así un “ciclo inútil” con malgasto de ATP.

c) Porque sería imposible almacenar en una sola proteína toda la información necesaria para estas múltiples interacciones (Por ej. la fosforilasa sola posee varios sitios para sus sustratos, cofactores y reguladores alostéricos, etc.) Justamente por ello, además, cada una de las enzimas reguladoras está constituida por diferentes subunidades, cada una portando el complemento de información que necesita para realizar su función característica.

3.4. El por qué se seleccionó el ciclo de Krebs en lugar de una vía metabólica directa

El ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs o del ácido cítrico, constituye la ruta final común para la oxidación de las moléculas “combustibles” o aportadoras de energía (carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos), la mayoría de las cuales entran al ciclo como acetil CoA. El ciclo suministra también intermediarios para las biosíntesis.

El ciclo en cuestión surgió en el curso de la evolución por su elevado rendimiento energético. Uno podría, como lo ha planteado Stryer, visualizar una secuencia más simple de reacciones para oxidar el acetato a CO_2 , sin necesidad de unirlo primero al oxaloacetato. Por ejemplo Acetato → glicolato → glioxilato → formaldehído → formiato → CO_2 . Pero esta vía metabólica directa no surgió porque es energéticamente menos eficiente que el ciclo de los ácidos tricarboxílicos o de Krebs, ya que el rendimiento en ATP de este último es más del doble que el de la vía directa. Claramente, se puede extraer mucha más energía de una unidad de acetilo mediante su unión a un transportador como el oxaloacetato que atacándolo directamente con oxígeno. También es

evidente la razón para un ciclo de reacciones: el transportador debe regenerarse. De no regenerarse el oxalacetato se necesitaría diariamente un kilogramo de él para oxidar las unidades de acetilo provenientes de los alimentos ingeridos por una persona en base a una dieta de 2500 kcal. El costo de sintetizar tan enorme cantidad de oxaloacetato excedería con mucho la energía derivada de la oxidación de las unidades de acetilo unidas a él.

Otra pregunta que surge: ¿por qué el ciclo de Krebs en particular? Es probable que las etapas iniciales del ciclo (la síntesis del citrato, su isomerización a isocitrato y la descarboxilación oxidativa a (alfa) – cetoglutarato) surgieron evolutivamente mucho antes que apareciera el oxígeno en la atmósfera. Y aún más significativo es que la coenzima A es una molécula antigua, un ribonucleótido. La primera etapa del ciclo cítrico podría muy bien ser un resabio del primigenio mundo del RNA (Stryer).

3.5. El por qué la naturaleza seleccionó al Ca^{2+} como mensajero intracelular

El Ca^{2+} puede unirse fuertemente a las proteínas: Los oxígenos negativamente cargados de las cadenas laterales de GLU y ASP y los oxígenos no cargados (principalmente carbonilos) se unen bien al Ca^{2+} , no así al Mg^{2+} .

La capacidad del Ca^{2+} para coordinarse con múltiples ligandos (6 a 8 átomos) le permite unir o acercar diferentes segmentos de una proteína e inducir grandes cambios conformacionales. Además, la unión de Ca^{2+} puede ser muy selectiva. El Mg^{2+} , un competidor potencial, puede descartarse como mensajero porque no tiene una afinidad apreciable hacia átomos de oxígeno sin carga, otra diferencia importante entre estos dos iones es que el Mg^{2+} forma preferentemente capas de coordinación

simétricas pequeñas, mientras que el Ca^{2+} puede formar complejos asimétricos con un radio mayor. (Stryer).

Así, pues, el Ca^{2+} se adapta mejor a la unión con entrantes proteicos de forma irregular y se seleccionó sobre el Mg^{2+} incluso siendo éste mil veces más abundante.

La denominada “mano EF” es una estructura común en la troponina C y otras proteínas que unen Ca^{2+} (Calmodulina, Parvalbúmina, etc.)

3.6. Otros por qué

Sin duda que en un recorrido reflexivo por las diferentes vías metabólicas surgirían multitud de interrogantes sobre el por qué de su diseño y de sus componentes de cara a la función programada para ellos.

Incluso las preguntas podrían referirse a componentes tan simples como el caso del Na^+ ¿Por qué la evolución lo seleccionó por sobre todos los otros elementos de su grupo I en el sistema periódico para movilizar el agua de un compartimiento a otro? Simplemente porque su radio de solvatación para el agua es el mayor entre todos los elementos de su grupo razón por la cual el Na^+ arrastra cantidades apreciables de H_2O en el riñón. La toxina del cólera hace subir el AMP cíclico en las células del epitelio intestinal, provoca la salida de Na^+ con el consiguiente copioso arrastre de agua hacia el lumen intestinal y con ello la peligrosa diarrea acompañada de deshidratación.

Los estudiantes suelen preguntar, también, por qué todos los intermediarios de la vía glicolítica son fosforilados. La respuesta es asombrosamente simple: porque su polaridad, debida a la fuerte carga negativa del grupo fosfato, les impide atravesar la membrana bilipídica de la

célula. De lo contrario a medida que se fueran formando los diversos intermediarios de la glicolisis estos escaparían y habría que elaborar costosísimos sistemas para retener a cada uno de ellos (bombas que requerirían gastar ATP, etc.) (Fig.2)

Otra pregunta de los estudiantes inquietos es ¿qué es lo que determina que las proteínas de la membrana celular, una vez sintetizadas en los ribosomas, se dirijan a ocupar un sitio determinado en dicha membrana? El proceso de evolución molecular logró diseñar un mecanismo que permite “etiquetar” a esas proteínas para enviarlas a su destino específico anclándolas allí.

Esta translocación dirigida está, en gran medida, determinada por la lipomodificación de las proteínas, las que, una vez lipoaciladas o la preniladas, se hacen más hidrófobas para poder ser así aceptadas por la capa bilipídica de la membrana celular. Esto queda ilustrado por la lipoacilación y prenilación, respectivamente, de las subunidades $G\alpha$ y $G\gamma$ que forman parte de las proteínas transductoras G de la membrana (Fig. 3a). De la misma manera, las proteínas kinasas se translocan de un compartimiento celular a otro según sean los segundos mensajeros producidos durante la actividad en la célula, los cuales determinan cambios conformacionales que permiten la unión de la kinasa a una u otra proteína específica de anclaje subcelular (Fig. 3b). Igualmente, las distintas formas de una enzima (isoenzimas) se unen a distintas zonas de reconocimiento subcelular para ejercer allí su acción. (M. Sapag – Hagar).

4. CONSIDERACIONES FINALES

Son muchos más los “por qué” evolucionarios que aguardan una respuesta desde la bioquímica y la biología molecular para una

comprensión más molecular y fisicoquímica de los organismos vivos.

Debemos esforzarnos por cruzar la brecha entre la biología y la bioquímica apoyándonos en las deducciones de la bioquímica. La biogenética es un campo fascinante que ilumina la comprensión de por qué estamos contruidos así y de lo que biológicamente somos.

Las nuevas tecnologías postgenómicas nos permitirían ir más allá del limitado y reduccionista enfoque de la biología molecular “tradicional” al abordar los sistemas complejos es decir, aquellas cuyas propiedades no se explican del todo por la simple comprensión de sus partes componentes.

El organismo como sistema complejo es, pues, algo más que la suma de sus partes y lo es en virtud de las nuevas propiedades que surgen de las relaciones entre esas partes y el control o regulación de ellas. La especificidad de las funciones complejas no está escrita en la especificidad de los componentes moleculares implicados en su ejecución, los cuales suelen ser numerosos, en parte redundantes y frecuentemente utilizados para otras funciones y propósitos. La especificidad proviene del complejo funcionamiento integrado del todo y no de la simple naturaleza estructural y funcional de los componentes participantes, sino en la manera en que ellos se ensamblan y funcionan unos con otros. La especificidad está en el nivel superior o global del sistema, no en la base.

No obstante, hay que tener presente que las interacciones en estos diferentes sistemas tienen su origen en las precisas características moleculares de los diferentes componentes moleculares implicados. Los límites habituales a nuestra comprensión sobre el funcionamiento global de los sistemas celulares surge de nuestro escaso

conocimiento de algunos parámetros cruciales: concentraciones locales, fuerza de las interacciones, etc. Paradójicamente, la determinación de estos parámetros requiere, sin embargo, de un fortalecimiento en el abordaje reduccionista que ha predominado en las décadas recientes (M. Morange).

Concluimos reiterando que el abordaje expuesto para el estudio de los procesos vitales no sólo contribuiría a una comprensión más lógica de los fenómenos bioquímico-fisiológicos sino que, además, promovería una enseñanza y aprendizaje de las ciencias Biomédicas al hacerlas más simples, integradas y predictivas desde una perspectiva molecular. Así se promovería la investigación científicamente unificada del ser humano y el surgimiento de alternativas más holísticas para aliviar su fragilidad y caducidad ante la ineluctable presencia del tiempo y la enfermedad, logrando una concepción integrativa de su posición en el universo del que forma parte.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Atkinson D.E “Cellular Energy Metabolism and its Regulation”, Academic Press, New York (1977)

Cascales M “Proteínas del Estrés y Carabinas Moleculares. Proyecciones Clínicas y Terapéuticas” Discurso Sesión Inaugural del Curso Académico, Real Academia de Farmacia. Madrid, Enero 2002.

Estrella J. “Tres Creadores: el Big-Bang, el ADN, la Mente”, Cuadernos Universidad de Chile N°6, p.9-24 Editorial Universitaria, Santiago (1986)

Green D. and Goldberger R. “Molecular Insights into the Living Process”. Academic Press, New York (1967)

Guyton A.C. “Tratado de Fisiología Médica” Edit. Interamericana-Mc Graw Hill, 7ª ed. México (1989)

Jacob F. “La lógica de lo viviente”, Ed. Universitaria, Santiago (1973)

Jacob F. “El juego de lo posible”, Grijalbo S.A., Madrid (1982)

López Piñero J.M. “Antología de Clásicos Médicos” Edit. Triacastela, Madrid (1998)

Monod J. “El Azar y la Necesidad” Ediciones Orbis, S.A., Bs. Aires (1985)

Morange, M. “A successful form of reductionism: a historical perspective”, *The Biochemist* 23 (6) 37-39 (2001)

Sapag-Hagar M. “Tiempo y Espacio en Bioquímica y Medicina” *Anales Real Acad. Doctores (Madrid)* 4, 99-113 (2000)

Sapag-Hagar M. “Ciencia, Evolución y Ética: de la herencia biológica a la herencia cultural” *An. Acad. Estudios A. Leng* 9, 37-41 (1991)

Sapag-Hagar M. “Los universales Biomoleculares y la Unidad Bioquímica Molecular del Hombre: sus Proyecciones Biomédicas” *Anales Real Acad. Doctores (Madrid)* En prensa (2002)

Stryer L. “Biochemistry” W.H. Freeman and Co., New York, 3 Ed. (1988)

Vollmer G. “The Unity of Science in an Evolutionary Perspective” *Internat J. On Unity of Sci.* 1(1) 41-79 (1988)

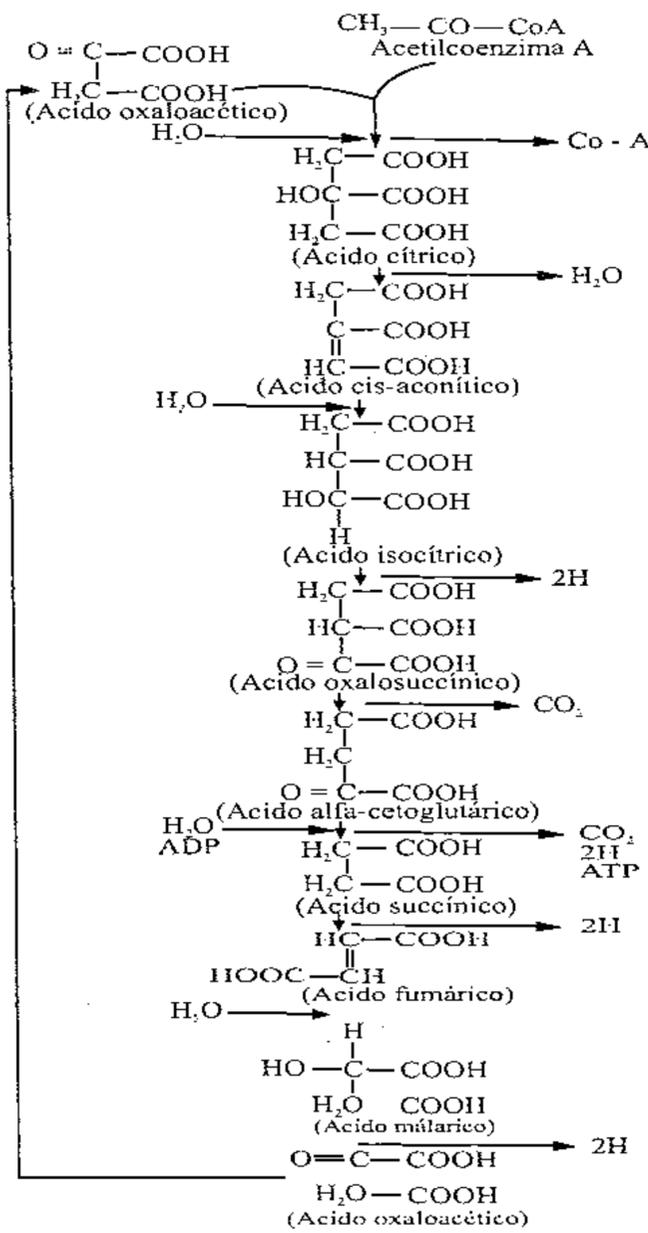


Fig. 1 El ciclo de Krebs del ácido cítrico)

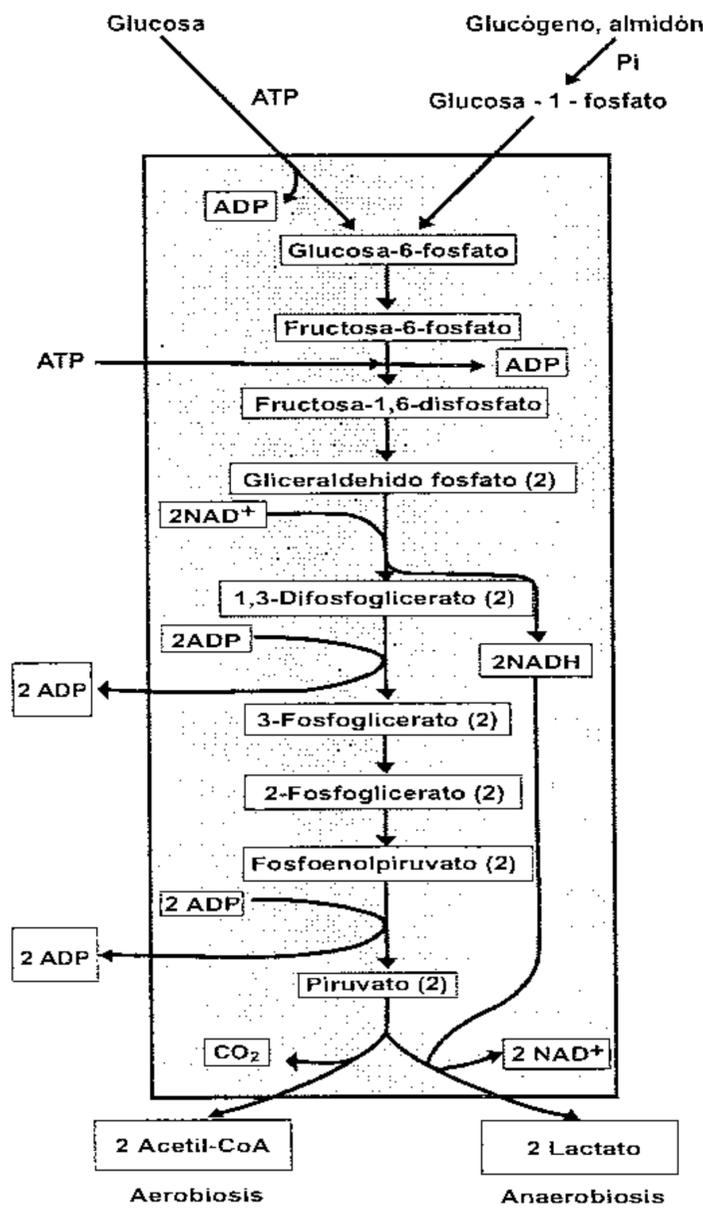
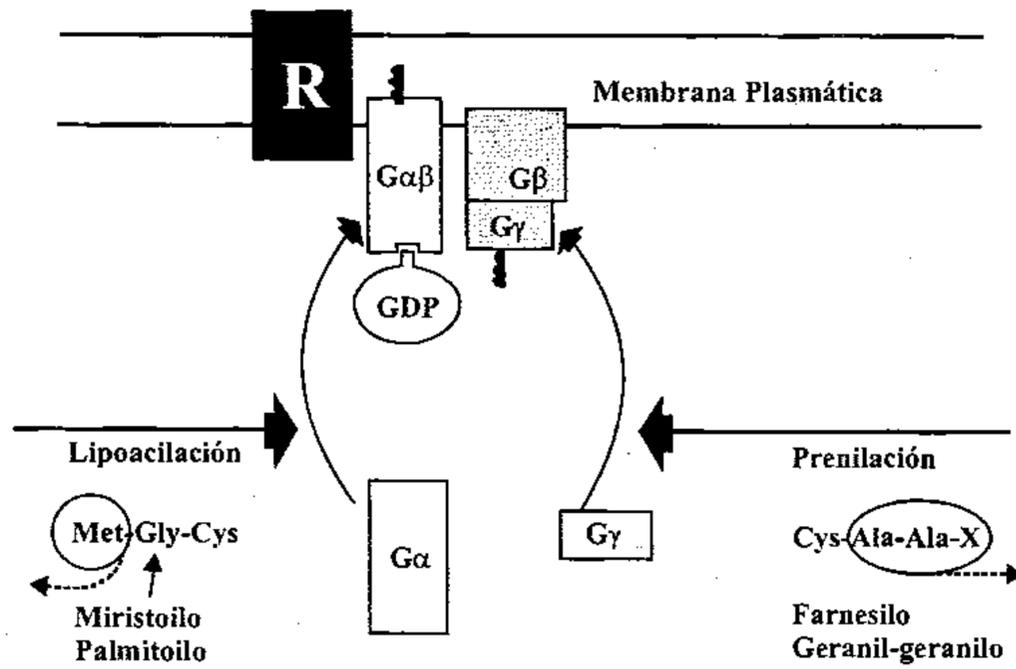
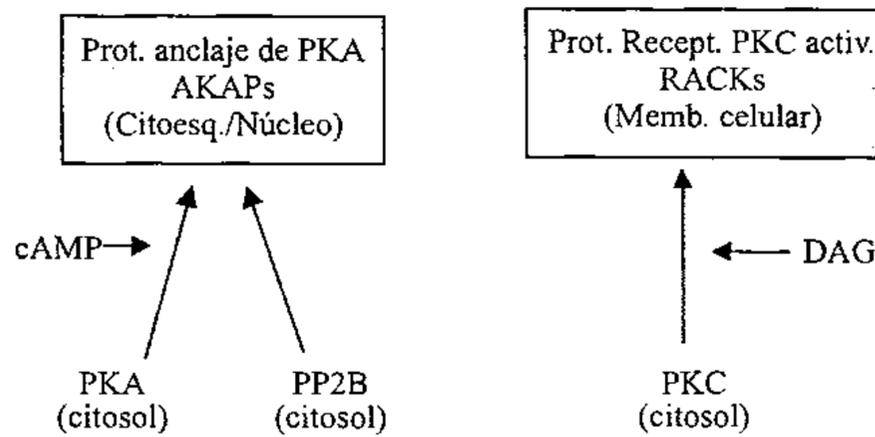


Fig. 2 La vía glicolítica y sus intermediarios fosforilados



A. Ejemplo de Tráfico Subcelular. Traslocación dirigida de Proteína G por Lipomodificación



B. Traslocación de Proteínas Kinasa

Fig. 3 Traslocación de Proteínas