

*Discurso de Apertura, Valladolid, 1967*

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

CONSIDERACIONES ENTRE LAS REACCIONES BIOLÓGICAS  
Y EL FUTURO EVOLUTIVO DEL SABER HUMANO

Discurso de apertura del curso 1967-68  
por el Dr. Perfecto D. García de Jalón Hueto,  
Catedrático de Farmacología y Terapéutica  
en la Facultad de Medicina

VALLADOLID

1967



# CONSIDERACIONES ENTRE LAS REACCIONES BIOLÓGICAS Y EL FUTURO EVOLUTIVO DEL SABER HUMANO

(Discurso para la Apertura del Curso 1967-68, de la Universidad de Valladolid)

Disc. Apert. UVA 67/68 BiCe



5>0 0 0 0 4 0 7 5 8 5



COPIA 407585

A. 95.781

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

CONSIDERACIONES ENTRE LAS REACCIONES BIOLÓGICAS  
Y EL FUTURO EVOLUTIVO DEL SABER HUMANO

Discurso de apertura del curso 1967-68  
por el Dr. Perfecto D. García de Jalón Hueto,  
Catedrático de Farmacología y Terapéutica  
en la Facultad de Medicina



VALLADOLID

1967



Depósito legal: VA. 644 - 1967

---

Talleres Tipográficos de la Editorial SEVER-CUESTA—Valladolid



# INDICE

	Pág.
PROLOGO .....	7
I. INTRODUCCION .....	9
1. Los conocimientos físicos .....	10
2. Universo y materia .....	10
3. Partículas atómicas .....	13
4. Concepto de antimateria .....	14
II. BIOLOGIA CUANTICA O MOLECULAR .....	17
1. Organización y entropía .....	18
2. Unidades hereditarias y reparación genética .....	20
3. Enzimas y reacciones enzimáticas .....	23
4. Cinética enzimática .....	27
5. Farmacología molecular. Doctrina de los receptores .....	31
III. ¿EL SABER HUMANO COMO CONSECUENCIA O RESPUESTA A REACCIONES BIOLÓGICAS? .....	47
1. Ojeada retrospectiva sobre la evolución de los conocimientos científicos. Babelismo científico .....	47
2. a) El dualismo sistema nervioso y mente .....	55
b) El hombre y las cualidades humanas .....	57
c) La capacidad adquisitiva de la mente humana .....	62
3. Las curvas de las respuestas biológicas .....	63
IV. BIBLIOGRAFIA .....	71
LAMINAS .....	75

*Magnífico y Excelentísimo Sr. Rector,  
Dignísimas y Excelentísimas Autoridades,  
Ilustrísimo Claustro Universitario,  
Señores Alumnos,  
Señoras y Señores:*

## PROLOGO

En este Discurso de Apertura e Inauguración del Curso Académico 1967-1968 de la Universidad de Valladolid que nos ha correspondido realizar y que titulamos: *Consideraciones entre las reacciones biológicas y el futuro evolutivo del saber humano* dedicamos un apartado a la Introducción y otro a la Biología Cuántica o Molecular, en donde expresamos los principios científicos y sus consecuencias en la Bioquímica y en la Farmacología Básica o Molecular y que constituyen una detallada descripción de esas Consideraciones que intentamos relacionar en la última parte de este Discurso: ¿El saber humano como consecuencia o respuesta a reacciones biológicas? En donde de una manera somera exponemos los puntos siguientes:

1. Ojeada retrospectiva sobre la evolución de los conocimientos científicos. Babelismo científico.
2. a) El dualismo sistema nervioso y mente.  
b) El hombre y las cualidades humanas.  
c) La capacidad de adquisición de conocimientos de la mente humana.
3. Las curvas de las respuestas biológicas.



# Consideraciones entre las reacciones biológicas y el futuro evolutivo del saber humano

## I

### INTRODUCCION

Del latín *evolutio*, el término evolutivo significa desarrollo y cambio de estado de las cosas o hipótesis que pretenden explicar todos los fenómenos cósmicos, físicos y mentales por una serie de transformaciones de una sola realidad primera, sometida a perpetuo movimiento intrínseco, en cuya virtud pasa de lo simple y homogéneo a lo compuesto y heterogéneo o bien, teoría que admite la transformación progresiva de las especies y la procedencia de las especies actuales de otras diferentes cuyos restos se hallan en estado fósil. Evolución: cambio gradual con la manifestación al exterior de algo oculto.

La base fundamental de la evolución gradual hay que buscarla en la ciencia del Barroco, en la frase de Nicolás de Cusa: "El intelecto se conduce respecto de la verdad lo que el polígono al círculo, aquél se aproxima a éste cuanto mayor número de lados tiene, pero sin hacerse igual a él, aunque el número de los lados se haga infinito", más tarde con el establecimiento del cálculo diferencial en 1714 por Godofredo Guillermo LEIBNITZ en su Teoría de las Mónadas, introduce el concepto de la variación continua como la suma de variaciones infinitamente pequeñas, a las cuales llamó "infinitésimos" con lo cual le llevó a expresar su célebre frase: "Natura non facit saltus" y con ello estimó de continuo el movimiento de la naturaleza, pero al establecer Max PLANCK la teoría de los cuantos fue preciso admitir la evolución a saltos, evolución discontinua o evolución cuántica de la naturaleza.



## CONOCIMIENTOS FÍSICOS.

Los conocimientos revelados por la Física constituyen los fundamentos del desarrollo de todas nuestras adquisiciones científicas, y por lo que respecta a nuestro campo de trabajo, la Medicina y la Biología se han servido de los mismos para su crecimiento y expansión.

### 2

#### UNIVERSO Y MATERIA.

Desde que Thales de MILETO (624-548 a. J. C.) formuló él mismo la pregunta de ¿qué es el mundo y cómo fue hecho?, interrogantes que han ocupado de modo continuo el pensamiento de filósofos y hombres de ciencia. Dos teorías han sido emitidas recientemente:

1.<sup>a</sup> La teoría de la creación continua sostenida en 1950 por Fred HOYLE de la Universidad de Cambridge, según la cual considera al Universo como si hubiera existido siempre en un estado de expansión continua, siendo infinito en espacio y en tiempo, estableciendo el concepto de que el hidrógeno está siendo creado de manera continua a través del espacio mediante la conversión de materia en energía durante el proceso de expansión. (Ver MARTÍNEZ SALA.)

VON WEIZSACKER con espíritu metafísicamente conservador, es entre otros autores un tanto opuesto al tratar de enjuiciar que en todo tiempo y en todo lugar alguna materia está originándose a partir de la nada, al tener que admitir una duración finita del Universo, afirma su confianza en las leyes de la Naturaleza empíricamente establecidas y no creer que son mejores que otras posibilidades, sino porque no es digno de crédito, el que nuestra imaginación científica sea capaz de atinar con la idea verdadera, valiéndose de argumentos meramente especulativos.

2.<sup>a</sup> La teoría evolucionaria del Universo sostenida en 1951 por el americano GAMOW, supone que hace 10.000 millones de años el Universo [más propiamente se acostumbra a expresar por  $x.10^9$ ] se originó por una tremenda explosión de un superdenso y concentrado centro de materia primordial, explosión que fue seguida de producción de gran cantidad de energía calorífica y que ha continuado expandiéndose en





el espacio desde entonces; la expansión de esta materia primordial se enfrió y al condensarse formó los planetas, estrellas, galaxias y supergalaxias y al enlentecerse dicha fuerza expansiva se engendró la gravitación.

GAMOW teoriza y afirma que la materia primordial debió de estar constituida por neutrones y la luz de las estrellas es un proceso de fusión nuclear. Pero la pregunta de ¿cuál fue el origen de todas esas partículas subatómicas y el de esa hipotética materia primordial? Nunca ha sido contestada.

Los últimos filósofos presocráticos LEUCIPO y DEMÓCRITO establecieron la teoría atómica suponiendo que todos los cuerpos halláanse constituidos por un vacío y por pequeñas entidades individuales que llamaron átomos en atención a su significado de indivisibilidad; frente a las ideas o la tesis admitida por PARMÉNIDES que negaron la existencia del vacío, DEMÓCRITO la refutó al afirmar que la nada es justamente algo igual al ser; no obstante los filósofos griegos grandes amantes de la belleza del pensamiento puro, nunca llegaron a reconocer el valor experimental de la prueba, quizá por mera cuestión social del ambiente en que se desenvolvían, un estudioso pensaba, formulaba hipótesis y las discutía, por considerar que cualquier trabajo manual con materiales o con herramientas era tarea propia de esclavos.

Por ello la tesis atomística fue mantenida en vida durante multitud de siglos y fue necesario llegar al siglo XIX, justamente con el químico inglés JOHN DALTON para que se transformase en teoría científica lo que hasta aquel momento únicamente había sido una mera hipótesis, los pacientes estudios de DALTON sobre la composición de los gases le llevaron a enunciar en Química la ley de las proporciones múltiples y escribir en 1803 en su obra "New system of chemical philosophy": Que el análisis y la síntesis química no sólo van encaminados a la separación de unas partículas de otras, sino también a su reunión... Todos los cambios que nosotros podemos producir consisten en separar aquellas partículas que están en un estado de cohesión o de combinación y reunir a aquéllas que previamente se hallaban a distancia" con lo cual, estableció las bases de la teoría atómica.

Amadeo AVOGADRO fue el primero que llegó a distinguir el concepto de molécula y del átomo, llegando a distinguir que en los elementos, las moléculas están formadas por átomos idénticos mientras que las moléculas de los cuerpos halláanse formadas por átomos diferentes.



En 1816 PROUST estableció la hipótesis, considerada como una generalización revolucionaria al entrever que los pesos atómicos de todos los elementos están integrados por múltiplos del peso atómico del hidrógeno y unos años después Dimitri MENDELEEV relacionando los pesos atómicos con las propiedades de cada uno de los elementos le condujo a la conocida clasificación periódica de tan profunda significación en la Química.

Hasta aquí, se había considerado el átomo como indivisible tal como indica su significado etimológico, pero una serie de grandes hallazgos hicieron cambiar este concepto como: el descubrimiento de la electrolisis por FARADAY, el estudio de las descargas eléctricas a través de los gases en 1879 por CROOKES, las cuales llevaron primero al descubrimiento de los rayos catódicos, de los rayos canales en 1886 por GOLDSTEIN, y por último el descubrimiento de un modo casual en 1895 por Guillermo Conrado ROENTGEN de los rayos X, con los cuales no hay rama de la Ciencia que no se haya beneficiado con ellos. Aunque indiscutiblemente el hecho de mayor transcendencia fue el descubrimiento de la radioactividad en 1896 por Enrique BEÇQUEREL y los esposos CURIE y el análisis de los tres tipos de radiaciones: alfa, beta y gamma, realizada por RUTHEFORD, este célebre físico británico tuvo la feliz idea de pensar que las partículas que constituyen la radiación alfa no fueran más que átomos de helio, hipótesis que fue confirmada por el Premio Nobel de Química en 1921, el inglés SODDY, quien al examinar mediante análisis espectral al gas de las emanaciones del radio demostró que era el helio; este constituyó un momento trascendental porque constituía la clara demostración de la divisibilidad del átomo, ya que no era un cuerpo compuesto el que se descomponía, como se había visto hasta entonces, sino que de un cuerpo simple salía otro elemento.

Todos estos hallazgos le llevaron a Ernesto RUTHERFORD a idear su famoso modelo de átomo, considerándolo como un sistema solar en miniatura, en el centro del mismo hállase concentrada casi toda su masa (el núcleo) y con carga positiva y los electrones girando alrededor del mismo en órbitas elípticas iguales a las de los planetas que giran alrededor del sol, y al estar cargados de electricidad negativa son atraídos por la masa positiva del núcleo al igual que las fuerzas de gravitación están en relación proporcional con los cuadrados de las distancias. Este nuevo concepto de la idea del átomo fue el punto de partida de la división en el estudio de la Física: Física Atómica y Física Nuclear, la





primera destinada al estudio de la dinámica de los electrones en el átomo, la segunda se ocupa de todo lo referente al núcleo atómico.

El núcleo constituido por protones y por neutrones está dotado de una gran estabilidad, por estar ambas partículas fuertemente unidas mediante una considerable energía de unión (en gran parte dependiente del llamado defecto-masa), que sólo para el átomo de deuterio con relación a la ecuación de EINSTEIN  $E = mc^2$  adquiere un valor de 2,23 millones de electrón-voltios y de 932 Mev por cada masa-unidad atómica, esto es que un protón y un neutrón al establecerse dentro del núcleo del deuterio se mantienen unidos por una energía equivalente a 250.000 veces superior para mantener unidos dos átomos en la molécula de hidrógeno.

Para la obtención de la energía nuclear se vienen utilizando dos caminos: por fusión nuclear, aligerando el peso del núcleo y por fisión nuclear, por aumento del peso del núcleo atómico; en la fisión tienen lugar las llamadas reacciones en cadena o en cascada gracias a las cuales un simple e inicial disparo o suelta de neutrones por un núcleo puede originar la fisión de enorme número de núcleos, esto es lo que sucede cuando un núcleo de una masa de uranio es bombardeada por un neutrón, de cuyo choque le hace emitir dos o tres neutrones, los cuales a su vez pueden provocar la fisión de otros núcleos con la liberación de nuevos neutrones, los cuales a su vez van a dar lugar a nuevas fisiones y nuevos neutrones.

### 3

#### PARTÍCULAS ATÓMICAS.

En Física el considerar como elemental una partícula, al igual que ha sucedido en los estudios microscópicos, fue debido a una limitación de nuestros conocimientos, así se creyó durante toda la segunda mitad del siglo pasado considerando al átomo como la última partícula de la materia. Hasta 1933 sólo habían sido descritas 4 partículas: 1) el electrón, el corpúsculo cargado de electricidad negativa constituyente de los rayos catódicos y descubierto por THOMSON en 1897; 2) el protón descubierto por RUTHERFORD en 1919 al bombardear nitrógeno con rayos alfa (heliones o átomos de He cargados positivamente y de una velocidad de 20.000 Km/s.); 3) el neutrón descubierto en 1932 por CHADWICK un dis-



cípuo de RUTHERFORD en el Laboratorio de Física de Cambridge, al bombardear una placa de berilio con partículas alfa provenientes de polonio; y 4) el fotón, que son los cuantos o cuanta del campo electromagnético.

Pero la complejidad de la materia no ha quedado en estas cuatro partículas que acabamos de mencionar y actualmente con una mirada retrospectiva cuesta trabajo el admitir su futura elementalidad, pero como afirma AMALDI en su tratado sobre "The nature of matter" actualmente son aceptadas hasta 30 partículas subatómicas, las cuales ha habido necesidad de clasificarlas en : 1) barions; 2) mesons, y 3) leptons; entre los leptons se incluyen además del fotón, el neutrino, electrón, positrón, muón, etc. Entre los mesons, partículas de masa intermedia comprendida entre los leptons y los barions se hallan los mesones o también llamadas pions y las partículas K y por último entre los barions hállanse además del protón y neutrón, los antiprotones y antineutrones, las partículas lambda, las sigma y las partículas Xi, estas últimas las de mayor masa (véase la Tabla de AMALDI).

#### 4

#### CONCEPTO DE ANTIMATERIA.

Protones, neutrones y electrones forman las partes constituyentes de todos los átomos, esto es de toda la materia, pero a partir de los estudios de DIRAC que dedujo la existencia del positrón, electrón positivo o partícula del electrón, se han descrito numerosas antipartículas: Positrón y antineutrino, antiprotón, antineutrón, antimesones, etc., es decir, como escribe AMALDI se puede pensar en la existencia de una antimateria cuyos átomos o mejor dicho sus antiátomos hállanse constituidos por todas esas antipartículas, aunque quizá el concepto de antipartículas sea más complicado que lo que a primera vista parece, y que la característica diferencial de la antipartícula no resida sólo en poseer carga eléctrica opuesta a la de la partícula atómica. Del estudio de estas partículas y antipartículas se deduce la consideración del, principio físico de simetría entre la materia y la antimateria.

¿Existe la antimateria en el Universo? De acuerdo con la ecuación de EINSTEIN cuando un protón choca con un antiprotón, se aniquilan el uno al otro con una liberación de energía de 1,88 mil millones de



electrón-voltios y el estudio de la magnitud de estas fuentes de energía podrá ayudar al conocimiento del origen de su producción. Como gran número de antipartículas han sido demostradas estudiando los rayos cósmicos, es muy posible se originen o existan en nuestra galaxia.

Hay autores como GOLDHABER que en la elucubración de su pensamiento supone pudieran existir dos mundos separados, uno hecho de materia y otro de antimateria y cree que el Universo podría estar constituido por una sola partícula el "universón" que daría origen dividiéndose en dos partículas el "cosmos" y el "anticosmos".





## II

### BIOLOGIA CUANTICA O MOLECULAR

Como ya hemos dejado dicho al iniciar este discurso, la evolución continua o gradual tuvo su origen en LEIBNITZ, pero Max PLANCK en 1900 anunció en contraposición a LEIBNITZ, su célebre teoría de los cuantos, emisión discontinua de energía por los átomos. Las radiaciones electromagnéticas (luz, rayos X, ondas hertzianas, rayos ultravioletas e infrarrojos) están recogidos por la ecuación:

$$E = h \cdot \nu$$

en donde "ν" es la frecuencia y "h" la constante universal de PLANCK de un pequeño valor equivalente a  $6,61 \cdot 10^{-27}$  ergios por segundo. Alberto EISTEIN en 1905 confirmó lo establecido por Max PLANCK demostrando que en el efecto fotoeléctrico la energía emitida o absorbida es discontinua, por cuantos, y a estos gránulos o cuantos de luz les dio el nombre de fotones. DE BROGLIE en 1923 sugirió que los electrones pudieran ser considerados tanto como partículas como por ondas, lo cual encontró su demostración para explicar el efecto fotoeléctrico mediante los experimentos de difracción y condujo en 1926 a SCHRODINGER a la descripción de los electrones en términos de la ecuación ondulatoria y desarrollar en Física la mecánica de los cuantos y de las ondas.

La Física que ha sido y es la más experimental de todas las disciplinas de la Ciencia, se ha constituido en directriz de toda la investigación científica y todas las ramas del saber incluso la historia y la filosofía se han amoldado o al menos se han dejado influir en la evolución de sus conocimientos por las normas emanadas de los hallazgos de la Física; con más motivo la Biología y todas sus ramas, no sólo no se han





limitado a la aplicación práctica de todos los descubrimientos provinientes del campo de la Física, sino que además se ha servido de sus principios y leyes como ayuda eficaz para la interpretación de todos los fenómenos biológicos.

## I

### ORGANIZACIÓN Y ENTROPÍA.

La vida anima la materia, dice CAHEN, ¿pero cómo la anima? Nadie lo sabe. Es cierto que, desde el punto de vista de las leyes físicas o químicas, la materia viva no se comporta de un modo distinto de la inerte; y, sin embargo ciertos indicios nos permiten siempre, o casi siempre, reconocer la presencia o la falta de vida. El estudio científico de la materia viva tropieza constantemente con el irritante problema de la vida, que se presenta ante nuestros ojos como una finalidad organizadora aparentemente irreductible a la acción progresiva de las fuerzas ciegas de la Física.

El biólogo se niega, justificadamente, a admitir explicación basada en una entelequia de los fenómenos que observa. El problema psicológico le es ajeno, y esta actitud le lleva a buscar la explicación del comportamiento de los seres vivos sin recurrir en absoluto a la intervención de fuerzas exteriores, a aquellas cuya existencia y forma de acción nos ha enseñado la físico-química.

El objeto de la Física no es solamente la materia inerte, sino la materia toda. No obstante, la vida no aparece en el enunciado de las leyes que rigen o que explican su comportamiento.

Por otra parte, las leyes físicas y termodinámicas de la materia inerte ha demostrado tener igual validez para la materia viva. En lo que respecta, más particulamente, al principio de conservación de la energía, la medida del metabolismo del cuerpo vivo es una aplicación directa de tal principio, permitiendo determinar el régimen de los intercambios energéticos tanto dentro del organismo como entre éste y el medio ambiente.

Pero en los seres vivos todo es mucho más organizado, por ello en Biología encuentra correcta aplicación el 2.º Principio de Termodinámica, puesto que la entropía viene a ser un patrón de medida de la ordenación de molecular, ya que las variaciones de entropía permiten calcular



las variaciones de organización, con ello la estructura molecular; como afirmó SCHRODINGER, la formación de la materia viva supone desprendimiento de entropía y como expresa RAMÓN Y FERRANDO la fórmula de Boltzman:

$$S = k \log P$$

en donde el factor "k" tiene un valor energético de  $3, 31 \cdot 10^{-10}$  calorías pequeñas por grado de temperatura; "p" número de formación o de posibilidades, y "S" la entropía.

La fórmula de Boltzman se conceptúa como rectora del Universo. Siempre que se forme cualquier estructura sea una proteína o, sea un cristal de una sal inorgánica supone un aumento de organización y con ello una pérdida de entropía, al formarse una molécula proteica, ésta gana organización pero pierde entropía, el resto del Universo cargará con un exceso de entropía (desorganización) que equivaldrá a la pérdida por la proteína al formarse más la creada por la irreversibilidad del fenómeno. Por ello a la organización se le ha denominado entropía negativa.

La fórmula de Boltzman, expresa la ley que preside la evolución del Universo por un lado, y por otro, los dos aspectos del mundo exterior: el uno "log P" el logaritmo de todas las organizaciones posibles, en posición y en velocidad del mundo exterior representantes del mundo de la forma; el otro "K" representa como ya hemos dicho una energía y corresponde al mundo del esfuerzo.

No es de extrañar pues, que la evolución de los conocimientos de la Biología hayan seguido un paralelismo casi exacto con los estudios y hallazgos de la Física. Así la idea predominante de que el átomo fuera la unidad elemental de la materia constituyó el punto de arranque de la teoría celular, siendo la célula considerada como la verdadera unidad viviente, los primeros pioneros en este campo Matías SCHLEIDEN y Roberto BROWN hicieron las primeras descripciones de la célula, Teodoro SCHWANN demostrando la similitud entre la célula animal y la vegetal, Juan Evangelista PURKINJE introduciendo la palabra protoplasma y Jacobo HENLE quien en su trabajo "Miasmas y Contagio" publicado en 1840 lanzó los primeros atisbos para la Bacteriología.

Cuando, durante los últimos 50 años se demuestra la divisibilidad del átomo, se manejan aisladamente las partículas atómicas, electrones, protones y neutrones, el descubrimiento de las partículas subatómicas y





de la antimateria, etc., en Biología son descritas en sus más íntimos detalles morfológicos los constituyentes de las partes de la célula, la introducción del microscopio electrónico como herramienta de trabajo ha contribuído poderosamente a la aclaración de las estructuras de los orgánulos o partículas subcelulares.

Se han descrito la fina estructura de las mitocondrias, sus cristas y el sistema transportador de electrones bien descrito por GREEN y colaboradores en la Universidad de Wisconsin, como principal centro metabólico de la célula, el aparato de Golgi, el retículo endoplasmático en sus formas liso y rugoso según carezca o se hallen provistos de ribosomas, los densos corpúsculos constituídos en su 60 por 100 por ácido ribonucleico, los lisosomas de estructura celular en cuyo interior albergan enzimas hidrolizantes, la estructura de la membrana, la estructura de los cromosomas, etc.

La Biología en su aspecto bioquímico ha profundizado más y ha extendido el campo de su acción al estudio funcional que a cada una de estas estructuras celulares les está encomendada, para lo cual, después de producir la disrupción celular y por ultracentrifugación se ha logrado por su diferente densidad, la separación y el aislamiento de las diferentes fracciones celulares; el estudio de los componentes químicos y el aislamiento de los agentes enzimáticos del contenido de cada una de dichas fracciones celulares, ha hecho conocer el papel funcional metabólico que a estos orgánulos celulares les está asignado.

La Biología sin dejar de ser taxonómica y descriptiva ha pasado a ser Biología cuántica y molecular; la Fisiología, la Bioquímica y la Farmacología, son estudiadas actualmente a nivel molecular.

## 2

### UNIDADES HEREDITARIAS Y REPARACIÓN GENÉTICA.

Con una intuición verdaderamente genial Gregorio MENDEL en 1866 estudiando los mecanismos de la herencia habló de la existencia de "unidades hereditarias" que muchos años después, en 1902, habían de ser denominadas genes por BOVERI y SUTTON, y que actualmente se considera el gene o cistrón como el segmento de unidad genética funcional del DNA, el cual consta de una secuencia de numerosos pares de nucleótidos o subunidades denominadas mutón y recón. Los genes que son



los cuantos de la herencia y cada molécula de DNA compuesta de varios millares de genes y cada uno de ellos dentro del cromosoma lleva la correspondiente información genética.

Los genes guardan una estrecha semejanza con los virus, estos han sido considerados como un eslabón entre las células vivientes y las moléculas, los genes al igual que los virus pueden experimentar mutaciones y son capaces de autorreproducirse, la duplicación exacta durante la mitosis, dota a cada célula hija, de los mecanismos bioquímicos específicos hereditarios de la célula madre. Por lo que respecta en algunas bacterias (*E. Coli*) los trabajos de los americanos HANNAWALT y HAYNES demuestran que la célula tiene capacidad para reparar los eslabones alterados de las cintas constituyentes de los cordones de la molécula de DNA; como es sabido, algunos agentes como las radiaciones ultravioletas y las mostazas nitrogenadas rompen los enlaces de hidrógeno que son el nexo de unión entre las dos cintas constituyentes del cordón polinucleótico del gene, con la desaparición de dichos enlaces, se crean otros nuevos entre dos moléculas consecutivas de timina en una misma cadena en un caso y en el otro, una molécula de mostaza nitrogenada sirve de eslabón de unión entre dos moléculas de guanina, con lo cual se produce una alteración evidente en la estructura del gene capaz de originar mutaciones en la bacteria o en la célula; pues bien, la célula por sí sola es capaz de restablecer "ad integrum" estas anomalías genéticas, lo cual viene a seguir el postulado biológico: de que todo ser vivo tiene de característico de llevar consigo una capacidad para restañar o cicatrizar su soma de las injurias sufridas por los agentes traumáticos y morbosos.

En la reparación de los cordones alterados de la molécula de DNA, en las que las dos cintas o cadenas que la forman se encuentran constituidos por cuatro bases complementarias: guanina con citosina y adenina con timina y esta secuencia de bases es como es sabido el quid del código genético, pero dicha reduplicación, más bien de ser en sí una redundancia constituyente en sí una estrategia de la defensa natural a nivel celular, primero para detectar el error del código y segundo para corregirlo.

Alberto KELNER del Departamento de Genética de la Carnegie Institution N. Y., en 1948 llevó a efecto el estudio de la acción de los rayos ultravioleta sobre las bacterias del suelo, demostrando que el poder germinicida lleva inherente la constitución de un doble enlace entre dos moléculas de timina de una cadena de DNA formándose un dí-





mero por su unión y cuyo número de dímeros es proporcional al contenido en timina que tenga la molécula de DNA, por consiguiente, las bacterias que sean muy ricas en timina son las más sensibles a los rayos ultravioletas. Claud RUPERT y colaboradores de la John Hopkins University establecieron que en la fotorreactivación por exposición a la luz visible, se activa un enzima adosado al DNA que rompe el dímero de timina y lo restablece a su forma original.

Howard FLANDERS y colaboradores estudiando determinadas razas de *escherichia coli*, resistentes (k-12) y sensibles (B<sub>s</sub>-1) a la radiación ultravioleta, demuestran en estas últimas la carencia de uno o más enzimas necesarios para la reparación de las cadenas del DNA, hecho que abre algunos interrogantes como el de la posibilidad de poder incrementar la radio sensibilidad de los tumores, mediante la inhibición de los mecanismos de recuperación de las cadenas genéticas del DNA de las células cancerosas.

Las claves básicas portadoras de la información necesaria para la síntesis de las proteínas, son transportadas por el DNA el cual es capaz de multiplicarse gracias a su estructura complementaria, multiplicación que lejos de sobrevenir de manera espontánea, acontece por medio de un enzima el "DNA-polimerasa" descubierto en 1959 por KORNBERG: Pero para que esta reacción se desarrolle es necesaria la presencia de ATP y de una pequeña cantidad de DNA que actúe como "cebador" y ha podido demostrarse que el DNA formado es una réplica del DNA que sirvió de cebo. En el punto en que se efectúa la multiplicación o duplicación de las fibras de DNA, esta se bifurca, y justamente en el punto de bifurcación es donde actúa el "DNA-polimerasa" y dando lugar a la formación de dos fibras o a cuatro cadenas puesto que cada fibra se halla compuesta por dos cadenas y se le acostumbra a representar en forma de disco con dos agujeros, uno para cada cadena de DNA.

Todo ello es el resultado de la síntesis proteica y el papel de dirección y de regulación que sobre la misma desempeña la función de los genes. Recuérdese que la síntesis proteica transcurre por una serie de pasos:

1. Activación de cada uno de los aminoácidos con la participación del ATP y de un enzima ribosómico, con la formación del compuesto AMP-amino-ácido.
2. Unión de este complejo AMP-amino-ácido con el agente de transferencia el "SRNA" que es un soluble RNA de bajo peso molecu-



lar consistente en una simple cadena de 70 nucleótidos, con estructura de doble hélice salvo en uno de sus extremos.

3. Fijación del RNA mensajero en el ribosoma, el cual a modo de un hilo de un collar de perlas, va indicando con arreglo al clave de que es portador el orden o secuencia de fijación de cada uno de los aminoácidos vehiculizados por el RNA de transferencia y cuyo resultado final es la constitución de las cadenas polipeptídicas que constituirán la molécula proteica. Todo este proceso de síntesis puede ser condensado en la frase lapidaria: el DNA del núcleo forma el RNA y éste forma las proteínas, ya que al fin y al cabo el DNA forma los tres RNA, el de transferencia, el mensajero y el ribosómico.

El mérito de Severo OCHOA fue el aislar de ciertas bacterias (*azotobacter vinelandi*) un enzima (polinucleótido-fosforilasa) capaz de efectuar la síntesis del RNA, cuya composición dependía únicamente de los precursores que se suministraban, así cuando se adiciona una solución de un precursor conteniendo sólo uridina, el RNA resultante era un polímero de uridina y si se empleaba sólo adenosina el RNA era un polímero de ésta, etc.; a OCHOA también debemos el conocimiento de las tripletas clave para cada uno de los aminoácidos. El problema no está totalmente resuelto y queda aún mucho por aclarar, será preciso averiguar si cada aminoácido posee una clave y solamente una y asegurarse de si tal clave es universal, esto es, la misma clave para todos los organismos, existen numerosos indicios de que realmente sea así, lo cual viene a constituir otro importante ejemplo de la "unicidad de la vida".

### 3

#### ENZIMAS Y REACCIONES ENZIMÁTICAS

Sabida es la constitución proteica de todos los enzimas en Biología o en Bioquímica, sin temor a que nuestra afirmación pueda inducirnos a error, podemos decir que la función más significativa de las proteínas dentro de la célula es su papel enzimático; todas las proteínas son sintetizadas dentro del protoplasma celular, BEADLE y TATUM de la Stanford University (Premios Nobel en 1957) al demostrar que el principal papel de los genes radica en el control de la síntesis de los enzimas, propusieron la célebre teoría de "un gene un enzima", mediante la cual,





cada enzima o determinada proteína específica celular, sería controlado por un determinado gene específico, siendo la base para establecer la cuestión: ¿Cuál es el fundamento para la afirmación de que las reacciones metabólicas del control genético determinen por sí mismas la formación de sus propios enzimas?

Para la síntesis proteica, se necesita la participación de determinado número de enzimas, esto es proteínas las cuales previamente antes de su participación deberán ser fabricadas, en otras palabras, el metabolismo de cada célula está controlado por la naturaleza y la organización de sus enzimas, en donde se incluyen la concentración, la orientación espacial y la distribución de los mismos dentro de la arquitectura celular, hallándose en íntima relación con la inducción y represión de la síntesis enzimática.

En presencia de determinadas circunstancias, ciertas células o microorganismos son capaces de fabricar enzimas que no los forman en condiciones normales, fenómeno que recibe el nombre de inducción o adaptación enzimática y los enzimas resultantes inductores o adaptadores. La inducción enzimática es una manera de respuesta a los cambios ambientales y van anexionados al componente genético celular. Contribuciones notables al fenómeno de inducción enzimático han sido realizados por MONOD y JACOB investigadores del Instituto Pasteur, así el *E. Coli*, cultivado en un medio de glucosa, no puede en un principio utilizar otro tipo de azúcar como la galactosa, pero si dicha bacteria se incuba con galactosa durante algún tiempo, adquirirá la capacidad de utilizar tal sustancia; durante el período de inducción se forman los enzimas que se precisan para utilizar la galactosa. Los citados autores franceses han descubierto que la facultad de utilizar galactosa tras el período adecuado de inducción es de naturaleza hereditaria y por consiguiente existen uno o más genes para la misma.

Un fenómeno opuesto al de la inducción es el de la represión enzimática, ésta se presenta, cuando los productos resultantes de una reacción enzimática, inhiben o reprimen la síntesis de uno o más enzimas de la senda metabólica para la formación de aquél, constituyendo de hecho, un sistema de inhibición tipo feedback negativo molecular. MONOD y JACOB sugieren que los genes requeridos para formar enzimas inducibles, hallanse siempre presentes en el organismo, pero normalmente se encuentran dominados, el efecto producido por la sustancia inductora es la eliminación del agente represor o dominador y en conse-



cuencia la activación del gene al cual estaba adherido; dichos autores llegan a distinguir tres clases de genes, a los cuales denominan genes reguladores, operadores y estructurales, estos últimos son los que tienen a su cargo la realización del trabajo principal del gene, pero el gene operador para actuar, precisa ser activado por el gene regulador y actuará solamente cuando haya sido eliminada la sustancia represora, trabajo este que le está encomendado exclusivamente al enzima inductor.

Acabamos de expresar, que los enzimas son las proteínas que desempeñan el papel funcional más importante en la célula, pero ésta, no es simplemente una bolsa conteniendo miles de enzimas catalizadores de múltiples reacciones al azar, sino más bien una integración muy organizada de todos estos biocatalizadores coadyuvantes a mantener la integridad funcional celular.

Todo lo expuesto, constituyen diversas facetas del complicado rompecabezas de los factores que rigen la fisiología celular. La síntesis de las proteínas está dirigida por los ácidos nucleicos pero la multiplicación de estos últimos es realizada por los enzimas (proteínas). Por consiguiente los ácidos nucleicos han de transportar las claves para la formación de los enzimas que se requerirán para la síntesis de los ácidos nucleicos de la siguiente generación de células, pero como manifiesta BUTLER en 1957, no se puede afirmar qué es lo que se origina primero, si las proteínas o los ácidos nucleicos, pues la célula viva en todas sus formas existentes en la actualidad, es esencialmente una continua interacción entre estos dos tipos de sustancias.

CONSTITUCIÓN DE LOS ENZIMAS.—Como proteínas que son, su estructura se halla constituida por la condensación de amino-ácidos agrupados en una secuencia determinada, formando diversas cadenas polipeptídicas, la secuencia de amino-ácidos constituye la estructura de la proteína o del enzima, pero además de ésta, es preciso considerar también la disposición de las cadenas en el espacio o conformación de las cadenas que corresponden a las que hasta ahora han sido denominadas las estructuras secundaria y terciaria. La estructura espacial o conformación de las cadenas peptídicas, ha sido posible realizar su estudio con arreglo, a los espectros de difracción de los rayos X, sobre todo a partir de los trabajos de LINUS PAULING y ROBERT COREY y así han sido descritas: la estructura alfa-helicoidal con giro en el átomo de Carbono alfa y las estructuras en hoja plegada y en parrilla peptídica.





La estructura del lisozima, enzima descubierto en 1922 por Alejandro FLEMING en su propio exudado nasal padeciendo una afección catarral, ha servido como piedra de toque para poner en claro la estructura tridimensional de las proteínas. Desde los estudios de Pierre JOLLES de la Universidad de París y los de Robert CANFIELD de la Columbia University de Nueva York se sabe que la molécula de lisozima hállase compuesta por varias cadenas de polipéptidos, cuya totalidad constituye una secuencia de 129 amino-ácidos y cuyas cadenas se hallan unidas por cuatro puentes de enlaces disulfurados. Las distancias interatómicas en la molécula de este enzima vienen a ser de 1,5 Å ( $1 \text{ Å} = 1 \cdot 10^{-7} \text{ mms.}$ ), siendo 1.950 el número total de átomos de la misma y la de 40 Å la máxima longitud de su molécula, lo que da idea del grado de plegamiento de esta molécula enzimática.

David PHILIPS, de Londres (1967), ha establecido que en la configuración espacial del lisozima aparecen en ciertas zonas de la molécula, plegamientos y los segmentos de aminoácidos comprendidos entre el 5 al 15, del 24 al 34 y del 88 al 96, constituyen tres zonas de disposición alfa-helicoidal al igual a la propuesta por PAULING y COREY en 1951.

La disposición tridimensional del lisozima propuesto por PHILIPS (Gráf. 1), adopta en su interior un espacio en forma de hendidura o de bolsillo para la aceptación de la molécula del substrato (Gráf. 2). El substrato del lisozima es un polisacárido, constituyente normal de la membrana de determinadas bacterias, constituido por unidades alternantes de N-acetil-glucosamina y de ácido N-acetil-murámico. Hasta 6 unidades del substrato son aceptadas y fijadas dentro del "bolsillo" enzimático y es entre la cuarta y la quinta unidad en donde tiene lugar la escisión de la molécula del polisacárido (Gráf. 3).

La molécula enzimática fue primeramente concebida, por el que fue célebre químico en Zurich WILLSTATER durante las primeras décadas de nuestra centuria, como constituida por un soporte coloidal proteico y un grupo activo meramente químico, pero en la actualidad esa inactividad del soporte coloidal está muy lejos de ser cierta y conocemos bien que numerosos enzimas poseen una estructura exclusivamente proteica y sus centros activos vienen dados por la conformación espacial de las cadenas de polipéptidos y por los enlaces de covalencia, de hidrógeno, fuerzas de Coulomb, de Van der Waals, etc.

No obstante, con arreglo a la primera concepción de WILLSTATER,



otros muchos enzimas son proteicos (holoenzimas) formados por una fracción proteica (apoenzima) y una fracción prostética adicional (coenzima). Ambas fracciones están dotadas de actividad y son precisas para el desarrollo de la aceptación enzimática. Los coenzimas o cofermentos, que no son ni péptidos, ni aminoácidos, vienen a ser como adaptadores o instrumentos utilizados por la preteínica del enzima para efectuar la reacción; algunos coenzimas producen reacciones oxidativas y el mismo cofermento puede ser utilizado por diverso número de enzimas; el apoenzima es el que determina el tipo de substrato sobre el cual actúa el enzima y las modificaciones se efectúan en sí, mediante la cooperación del coenzima.

En Bioquímica en numerosas ocasiones, no basta con la aportación del substrato y del enzima para que la reacción enzimática tenga lugar, se precisa una o varias reacciones de acoplamiento, mediante la aportación de un compuesto activamente muy rico en energía y que el principal de todos es el ATP.

#### 4

#### CINÉTICA ENZIMÁTICA.

La cinética enzimática lleva inherente la velocidad con la cual se desarrolla una reacción y viene definida por la cantidad de substrato transformado en la unidad de tiempo y viene dada por esta expresión logarítmica:

$$c = c_0 \cdot e^{-kt}$$

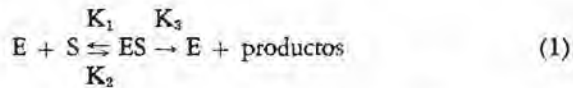
en donde  $c$  y  $c_0$  son las concentraciones de sustancia transformada en el tiempo  $t$  y en el tiempo  $0$ , respectivamente, y  $k$  es una constante de reacción.

La velocidad de toda reacción enzimática tiene un óptimo de temperatura y un óptimo de pH y está en función de la concentración del substrato. Cuando sobre un eje de coordenadas cartesianas graficamos la velocidad de reacción frente a la concentración del substrato se obtiene una hipérbola rectangular y cuando la concentración del substrato es expresado en el log. de la misma, se obtiene una curva sigmoidea simétrica.

MICHAELIS y MENTEN (1913), estudiaron el curso de la inversión



del azúcar por la invertasa y derivaron una ecuación que describía la cinética de esta acción enzimática. Establecieron que el enzima "E" reacciona reversiblemente con su substrato "S" para formar un complejo enzima-substrato "ES", el cual rompiéndose cede productos y enzima libre, siendo "K<sub>1</sub>", "K<sub>2</sub>" y "K<sub>3</sub>" las constantes respectivas de asociación y de disociación. Así:



Además dichos autores establecieron que la velocidad de la reacción "V" estaba controlada por la concentración del complejo enzima-substrato "ES" y que a la velocidad máxima "V<sub>m</sub>" de la reacción, el enzima se halla completamente saturado con el substrato. Aplicando la ley de acción de masas se puede ver que la precedente reacción "V<sub>1</sub>" que origina el complejo "ES", depende de la concentración del substrato libre "S<sub>f</sub>" y del enzima libre "E<sub>f</sub>". Así que:

$$\begin{aligned} v_1 &= k_1 (S_f)(E_f) \\ v_2 &= k_2 (ES) \\ v_3 &= k_3 (ES) \end{aligned}$$

El cambio en el tiempo en la concentración de "ES" es igual a la proporción a la cual se forma "v<sub>1</sub>" menos la proporción a la cual el "ES" se disocia, esto es v<sub>2</sub> + v<sub>3</sub>. Así:

$$\frac{dES}{dt} = v_1 - (v_2 + v_3) = K_1(S_f)(E_f) - (K_2ES + K_3ES)$$

Cuando "ES" no cambia

$$\frac{dES}{dt} = 0$$

y

$$K_1(S_f)(E_f) = K_2(ES) + K_3(ES)$$

$$(S_f)(E_f) = \frac{K_2 + K_3}{K_1} (ES) \quad (2)$$

La concentración de "S" y "E" es igual a la concentración del substrato total "S<sub>t</sub>" o la concentración del total enzima "E<sub>t</sub>" menos aquella que





es la combinada con "ES". Esto es "S" =  $S_t - ES$  y  $E = E_t - ES$ . Sustituyendo la ecuación (2)  $S_F$  y  $E_F$  obtenemos:

$$\frac{(S_t - ES)(E_t - ES)}{ES} = \frac{K_2 + K_3}{K_1} \quad (3)$$

Puesto que la concentración de "S" se da por sentado de ser mucho mayor que la de "ES", "ES" en el término " $S_t - ES$ " de la ecuación (3) puede ser omitido. Además, se establece que el límite de la reacción de la ecuación (1) es la disociación de "ES", en "E" y productos, y  $k_3$  es mucho más pequeña que  $k_1$  ó  $k_2$  y puede también ser omitida. La ecuación (3) entonces se reduce a la siguiente forma:

$$\frac{(S_t)(E_t - ES)}{ES} = \frac{K_2}{K_1} = K_m \quad (4)$$

$k_m$ , también llamada constante de Michaelis-Menten, es la constante de disociación de "ES" (la recíproca de  $k_m$  es la constante de afinidad). Debe de ser señalado sin embargo, que esta definición de  $k_m$  está basada en la suposición de que  $k_3$  es mucho más pequeña comparada a " $k_1$ " y " $k_2$ ".

Por resolución de la ecuación (4) para "ES" tenemos que:

$$ES = \frac{S_t E_t}{K_m + S_t} \quad (5)$$

Puesto que  $k_3$  se ha considerado ser más pequeña que  $k_1$  y  $k_2$ , la velocidad "V" de la reacción será determinada por la proporción con la cual "ES" se descompone en enzima libre y productos.

$$V = K_3 ES$$

Además como transcriben HOLLAND, KLEIN y BRIGGS se ha supuesto que a la velocidad máxima el enzima está completamente saturado con el substrato, así que  $ES = E_t$ . Entonces la máxima velocidad es:

$$V_m = K_3 ES = K_3 E_t$$

o

$$\frac{V_m}{K_3} = E_t$$





Si sustituimos  $V_m/k_3$  por  $E_t$  en la ecuación (5), obtenemos:

$$ES = \frac{S_t V_m}{(K_m + S_t)K_3}$$

o

$$K_3(ES) = \frac{S_t V_m}{K_m + S_t}$$

Puesto  $V = k_3(ES)$ , entonces:

$$V = \frac{S_t V_m}{K_m + S_t} \quad (6)$$

Ecuación de Michaelis-Menten.

Esta relación puede ser representada gráficamente trazando "V" contra  $S_t$  y da una hipérbola rectangular o una curva sigmoidea simétrica si "V" es representada contra  $\log$  de  $S_t$ . La ecuación (6) puede también ser resuelta para  $k_m$ .

$$K_m = S \left( \frac{V_m}{V} - 1 \right)$$

Para esta relación puede verse que cuando  $V = 1/2V_m$ ,  $k_m$  es igual a la concentración de S y puede ser determinada gráficamente.

Puesto que es difícil determinar  $V_m$  en algunas reacciones de enzima-substrato es muy útil emplear alguna transformación lineal en la cual  $k_m$  y  $V_m$  pueden ser calculados directamente de los valores medidos de  $S_t$  y V.

LENEWEAVER y BURK (1934), sugirieron usar la recíproca de la ecuación (6) quedando convertida en la ecuación de primer grado:

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_m} \frac{1}{S_t} + \frac{1}{V_m} \quad (7)$$

Si  $1/V$  es graficado contra  $1/S_t$ , se obtiene una línea recta con una inclinación de  $k_m/V_m$  y una interceptación de  $1/V_m$ . Así determinando experimentalmente la velocidad de una reacción enzimática en varias

concentraciones diferentes de substrato y graficando las relaciones distintas entre  $V$  y  $S_t$  podemos determinar directamente  $V_m$  y  $k_m$ .

En la ecuación (7) de Lineweaver-Burk, como se trata de una ecuación de primer grado al igual:

$$y = ax + b$$

en la que para  $y=0$ ;

$$-x = \frac{b}{a}$$

semejantemente para un valor de:

$$\frac{1}{V} = 0;$$

$$-\frac{1}{S_t} = \frac{\frac{1}{V_m}}{\frac{K_m}{V_m}} = -\frac{1}{K_m}$$

O sea:

$$-\frac{1}{S_t} = -\frac{1}{K_m}$$

Esto es, que el valor de la  $K_m$  (constante de Michaelis), viene dada por la concentración del substrato cambiado de signo, en la ecuación de Lineweaver-Burk porque con arreglo a la ecuación (6)  $K_m$  viene dada por la concentración del substrato para provocar  $1/2$  de  $V_m$  (velocidad máxima).

## 5

### FARMACOLOGÍA MOLECULAR. DOCTRINA DE LOS RECEPTORES.

Para el que fue célebre Profesor de Farmacología de la Medical School de Edimburgo, la Farmacología puede ser definida como el estudio de la manera como las funciones de los organismos vivos pueden ser modificadas por sustancias químicas.



Antes que un planteamiento químico pueda ser intentado en Farmacología, es necesario probar que las leyes físicas y químicas dirigen los átomos y moléculas en sistemas complejos de la materia viva.

A CLARK le cupo el mérito de haber sido el primero en estudiar uno de los hechos más llamativos en Farmacología: cual es la más pequeña cantidad de un fármaco realmente activo, que pueda afectar a un tejido realmente sensitivo. HUNT (1918), recordó que cambios detectables en la presión sanguínea de un gato fueron producidos por cantidades tan pequeñas de 0,000,002 microgramos de Ach. por Kg. de peso. Esto corresponde a  $10^{-11}$  de un Mol, pero es todavía equivalente a un número muy grande de moléculas  $6 \times 10^9$  y estas pueden ser distribuidas entre un área muy considerable antes que los números sean tan pequeños que la segunda ley de termodinámica sea puesta en peligro. Los números obtenidos por HUNT fueron excepcionales. CLARK y WHITE (1927), encontraron en esas condiciones que la dosis mínima efectiva fue de 0,004 microgramos/Kg., en un experimento similar, y este orden de magnitud parece ser más probable y fidedigno.

Algunas toxinas bacterianas son mucho más activas y los resultados aquí arrojan alguna duda acerca de la validez para adoptar un planteamiento químico a su acción. La toxina botulínica tipo A tiene un peso molecular de 900.000 y la dosis letal mínima para un ratón es  $3,2 \times 10^{-11}$  gramos.

Esto es  $3,6 \times 10^{-17}$  de Mol., el cual contiene  $2 \times 10^7$  moléculas de toxina. Ha sido calculado que con 250 gr. de esta toxina si se pudiese administrar, sería suficiente para matar a toda la población mundial. La toxina botulínica tipo D es aún más tóxica. WENTZEL, STERNE y POLSON (1950), han obtenido un material purificado, de peso molecular de casi 1.000.000, el cual cuando se valoró en ratones se encontró que contenía  $4 \times 10^{-12}$  dosis letal mínima por miligramo de nitrógeno proteico. Para un contenido de nitrógeno de un 15 por 100 esto da una dosis mínima letal de aproximadamente 1.000 moléculas de toxina por cada dosis, lo cual casi raya con las dosis homeopáticas. A este respecto, CLARK en 1937 cita resultados de KONIG de haber obtenido efectos con concentraciones de nitrato de plata y de nitrato de plomo, tan bajas como 1 en  $10^{60}$ , y señala que esto corresponde aproximadamente a una molécula en una esfera con una circunferencia aproximadamente igual a la órbita del planeta Venus. La certeza se pone muy en duda, ya que el aceptarlos equivale a negar las leyes físicas o químicas, no así los resultados con





las toxinas botulínicas que caen dentro de las condiciones que prevalecen en sistemas biológicos.

En el modo de acción de los fármacos sobre las células aún las dosis de las más activas sustancias, contienen gran número de moléculas, su acción puede ser altamente selectiva y confinada a un área muy pequeña. CLARK (1933), estimó el porcentaje del área de células de ciertos tejidos el cual podría ser cubierto con moléculas de fármacos. En el corazón de rana, por ejemplo, una dosis de 0,02  $\mu$ g de acetil-colina por gramo de tejido causó un 50 por 100 de reducción en el número de latidos; esto corresponde a  $10^{14}$  moléculas aproximadamente. Las dimensiones de las células de ventrículo de rana vienen a ser de  $131 \times 9$  micras y el área de la superficie como 1.900 micras cuadradas ( $1.900 \times 10^{-8}$  cm<sup>2</sup>) y el volumen 2.600 micras cúbicas ( $2.600 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>). El número de células por cm<sup>3</sup> o por gramo de tejido es por lo tanto  $10^{12} \times 1/2.600 = 3,3 \times 10^{-8}$ , y el total del área de la superficie aproximadamente  $3,3 \times 10^{-8} \times 1.900 \times 10^{-8} = 6.000$  cm<sup>2</sup>. Esto significa que el número de moléculas las cuales son utilizables por cada célula es de  $10^{14}/3,3 \times 10^8 = 3 \times 10^5$ . CLARK asumió que cada molécula podría cubrir un área de  $100 \text{ \AA}^2$ , y así el total de área cubierta por  $3 \times 10^5$  moléculas sería  $3 \times 10^5 \times 100 \times 10^{-8} = 0,3$  micras cuadradas, y esto es solamente 0,3/1.900 del área de la superficie de una célula.

Cálculos similares mostraron que los fármacos uabaina, acetilcolina, atropina, adrenalina e histamina no pueden posiblemente cubrir más que una fracción del área de las células de los tejidos correspondientes (corazón de rana o útero de rata), mientras que otros compuestos, tales como cafeína y alcoholes alifáticos solamente produjeron efecto cuando se dieron en cantidades las cuales serían suficientes para formar una capa monomolecular sobre el área entera de las células.

Cálculos semejantes revelan la extrema selectividad de la incorporación de las toxinas bacterianas. La toxina botulínica se sabe actúa sobre las células nerviosas y el ratón contiene aproximadamente  $2,5 \times 10^6$  de tales células; esto indica una proporción de 8 moléculas de toxina botulínica de tipo A por célula y una molécula de toxina Tipo D por 2.500 células y en una indagación más meticulosa será muy necesario investigar el sitio de acción de estas sustancias.

Aunque como afirma BARLLOW estos cálculos son solamente aproximados, nos indican la aceptación de dos tipos de acción farmacológica: una, que compromete una gran parte, si no toda la superficie de la cé-

lula y la otra afectando solamente una parte muy pequeña de la célula.

El cuadro de la acción de un fármaco produciendo sus efectos sobre una gran parte de la superficie de la célula, nos da la idea de que actúe por algún proceso físico o físico-químico; ya sea teniendo un efecto sobre la tensión superficial de la célula, ya sea disolviéndose en ciertas partes de la célula, ya ejerciendo una acción sobre los coloides de la célula o afectando la membrana celular, la cual selectivamente cambia la permeabilidad para varios iones, hipótesis dada a finales del siglo pasado por OVERTON y MEYER para explicar sus resultados de investigación sobre anestésicos.

El cuadro de acción de un fármaco produciendo sus efectos sobre una parte muy pequeña de la superficie de la célula, nos lleva a la aceptación de la existencia de ella de sitios activos llamados receptores, y de que en la superficie celular tenga lugar la formación del complejo fármaco-receptor.

Esta idea fue sugerida por LANGLEY (1878, 1905), pero fue generalmente asociada con el trabajo de EHRLICH, quien la usó como base en su trabajo de investigación en quimioterapia y ella ha sido la piedra angular de la Farmacología Molecular.

a) CURVAS DOSIS-RESPUESTA.—Uno de los principios básicos de la Farmacología Molecular, establece que la magnitud del efecto de un fármaco es una función de la dosis administrativa del mismo. Entre la dosis y el efecto de un fármaco existen dos tipos de relaciones: 1) gradual, que relaciona la dosis con el tamaño de la respuesta; 2) otra del tipo del todo o nada, tal como acontece en las curvas de letalidad.

La curva gradual dosis efecto, lleva implícita la dosis umbral del agente farmacológico, la cual, mientras no se llegue o se sobrepase, no se logra ninguna respuesta y viene dada por una parábola o bien por una curva sigmoidea simétrica, caso de ser expresada la dosis en sus logaritmos respectivos; en este último tipo de curva la parte horizontal inicial de la misma indica la dosis mínima o la dosis subumbral o el efecto mínimo y la rama horizontal superior nos señala el efecto máximo logrado o efecto cien por cien. La parte central viene a ser una línea recta y su punto medio corresponde con el efecto del 50 por 100 (Gráfs. 4, 5 y 6).

En la curva dosis-efecto del todo o nada: se relaciona la frecuencia con la cual una dosis de un fármaco provoca una respuesta fija y al rela-

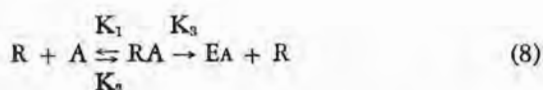




cionarla con las desviaciones standard de la media nos da la curva de distribución de frecuencias establecida por GAUSS.

b) CINÉTICA DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR.—El efecto farmacológico es una interacción entre un medicamento y la célula efectora del organismo, es precisamente la parte de aquélla que entra en reacción, lo que denominamos receptor. El receptor farmacológico es identificado con los polos activos de uno o varios enzimas.

En la cinética fármaco-receptor se ha seguido punto por punto lo establecido en la cinética enzimática con solo substituir el enzima por el receptor y el substrato por el fármaco; por eso, el primer punto que debemos establecer en todas reacciones farmacológicas es su reversibilidad dada de la forma siguiente:



en donde "R" es el receptor, "A" el fármaco o agonista y "RA" el complejo fármaco-receptor; "K<sub>1</sub>" constante de afinidad o de asociación y "K<sub>2</sub>" y "K<sub>3</sub>" constantes de disociación y "EA" el efecto o la respuesta, el cual viene a ser el equivalente de los productos de escisión en la reacción enzimática.

Un segundo punto a tener en cuenta en toda reacción farmacológica viene caracterizado por el hecho de que el complejo "RA" actúa para producir un efecto farmacológico "EA"; es en este punto donde nuestro desconocimiento es grande y posiblemente la variación de las respuestas estribe en la naturaleza del receptor, en el órgano donde éste asiente, de la cuantía presente de los enlaces fosfatos de gran contenido energético, del grado de pH, y de las fuerzas eléctricas operantes en la atmósfera del receptor.

Para ARIENS en la interacción fármaco-receptor el efecto "EA" provocado por "A":

$$EA = \alpha (RA)$$

en donde "α" es la llamada eficacia o actividad intrínseca o capacidad del Agonista para producir un efecto, que viene a ser equivalente de "K<sub>3</sub>".





La fórmula del Michaelis-Menten (6) se aplica íntegramente a la doctrina de los receptores farmacológicos con sólo substituir "V" por "EA".

$$EA = \frac{EA_{max}(A)}{K_D + (A)} \quad (9)$$

$$K_D = \frac{K_2}{K_1}$$

o Constante de Disociación.

El efecto máximo "EA máx." se alcanza cuando RA = R<sub>t</sub> esto es cuando todos los receptores están ocupados.

La ecuación (9) permite calcular la constante de disociación "K<sub>D</sub>" al dividir en el segundo término por "A" nos queda:

$$EA = \frac{EA_{max.}}{\frac{K_D}{A} + 1}$$

Cuando

$$EA = \frac{EA_{max.}}{2}; \quad K_D = (A);$$

lo cual permite definir la K<sub>D</sub> por la concentración del Agonista capaz de producir el 50 por 100 del EA<sub>max</sub>.

Por la recíproca de la ecuación (9) obtenemos la ecuación de Line Weaver-Burk aplicada a la interacción fármaco-receptor:

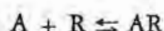
$$\frac{1}{EA} = \frac{K_D}{EA_{max.}} \cdot \frac{1}{(A)} + \frac{1}{EA_{max.}} \quad (10)$$

En donde para

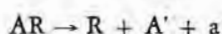
$$\frac{1}{EA} = 0; \quad \frac{1}{(A)} = -\frac{1}{K_D}$$

Lo cual nos permite calcular K<sub>D</sub> en la representación lineal de la ecuación (10) (Gráf. 7).

c) TIPOS DE INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA.—ARIENS y su escuela farmacológica de Njmegen, en toda acción farmacológica distinguen dos fases. La trasferencia del fármaco, en la cual incluyen, la distribución y el transporte del mismo, tanto el transporte efectuado de un modo pasivo siguiendo gradientes de difusión, como el efectuado de un modo activo por intermedio de los "carriers" o agentes vehiculizantes. Nosotros admitimos que además de la asociación y disociación en la reacción fármaco-receptor:

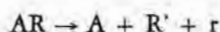


1. Puede acontecer una catabolia del fármaco:

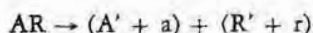


en donde A' y "a" pueden ser los componentes a que el agente farmacológico "A" dé lugar en su catabolia.

2. Que pueda acurrir también una inactivación de "R" ya que los receptores son los polos de activación enzimática expresado así:



3. Que acontezcan los dos cambios simultáneamente tal como:



4. Cabe también que el Agonista A en una segunda fase reaccione con el complejo fármaco-receptor "AR".

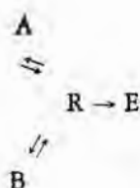
5. Y por último, que al igual que ocurre con los neuro-transmisores, que puedan presentarse en algunos casos tras la catabolia del fármaco, un proceso de resíntesis o del restablecimiento del mismo, al igual que se presenta en el proceso de activación del receptor o de la actividad enzimática. En la interacción fármaco-receptor ARIENS admite los siguientes casos:

- a) Interacción del agonista con un solo receptor para producir el efecto "E":

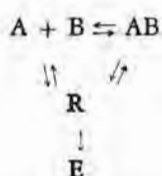


- b) Interacción o inhibición competitiva entre dos agonistas "A" y "B" con un solo receptor como:





c) Interacción química entre los dos agonistas "A" y "B" tal como:



d) Interacción o inhibición no competitiva, en la cual dos fármacos "A" y "B" reaccionan con dos receptores R y R' de una misma estructura efectora, tal como:



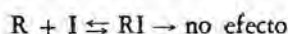
e) **ANTAGONISMOS FARMACOLÓGICOS.**—Aunque hay varios mecanismos por los cuales puede explicarse la inhibición de la actividad farmacológica discutiremos solamente dos de estos: La inhibición competitiva y la no competitiva.

1. *Antagonismo competitivo.*—En este tipo de inhibición el inhibidor (I) se combina reversiblemente con el receptor en el mismo sitio que lo hace el fármaco para formar un complejo receptor-inhibidor "RI".

Bajo estas condiciones, el Agonista es excluido y no tiene acceso al sitio de actividad. Sin embargo, puesto que las combinaciones del receptor con el Antagonista (inhibidor) y su Agonista son reversibles, la ocupación de sitios activos ocupados dependerá de las concentraciones relativas de ambos y de la afinidad relativa de cada uno por el receptor. Así por aumento de la concentración relativa del Agonista a la del inhibidor, la inhibición puede ser invertida y eventualmente vencida. Esta reacción puede ser representada de la siguiente manera:







utilizando la misma suposición como antes para derivar la ecuación (4)  $K_m$  puede ser calculada para "RA". En este caso sin embargo  $R_t$  es igual a  $R_t - RA - RI$  puesto que la cantidad de receptor que es combinada con el inhibidor, "RI", es inutilizable para la formación del efecto.

Así:

$$K_D = (A) \frac{(R_t - RA - RI)}{RA} \quad (11)$$

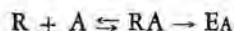
De una manera igual, una constante (K) puede derivarse para el complejo Receptor-Inhibidor:

$$K_I = (I) \frac{(R_t - RI - RA)}{RI} \quad (12)$$

puesto que no podemos determinar "RI", nosotros podemos eliminarlo resolviendo por "RI" en la ecuación (12) y sustituyéndolo en la ecuación (11). Si nosotros seguimos los pasos análogos que hemos hecho para reducir la ecuación de Lineweaver-Burk (10) se obtiene la siguiente relación:

$$\frac{1}{EA} = \left[ 1 + \frac{I}{K_I} \right] \left[ \frac{K_D}{E_{A_{max}}} \cdot \frac{1}{(A)} \right] + \frac{1}{E_{A_{max}}} \quad (13)$$

2. *Antagonismo no competitivo (irreversible)*.—Como antes hemos expuesto en este tipo de inhibición farmacológica el inhibidor (Antagonista) se combina con otro sitio en el receptor y aunque no compite con el sitio del Agonista, afecta al receptor de tal manera que no se forman productos. Estas interacciones pueden ser representadas por las siguientes ecuaciones:



de donde se deduce que :

$$K_D = (A) \frac{(R_t - R_I - R_A)}{R_A} \quad (14)$$

$$K_I = (I) \frac{(R_t - R_I)}{R_I} \quad (15)$$

Nótese que en la ecuación (15) no se incluye "RA", el cual estaba incluido en la (12) para la inhibición competitiva. Esto es porque no hay competición entre el inhibidor y el Agonista por lo tanto la cantidad de receptor combinada con el fármaco agonista no reduce la concentración del receptor libremente utilizable para la interacción con el inhibidor. Ahora si nosotros sustituimos y arreglamos términos en las ecuaciones de arriba de una forma similar a la descrita para la inhibición competitiva, nosotros podemos derivar la siguiente relación :

$$\frac{1}{E_A} = \left[ 1 + \frac{I}{K_I} \right] \left[ \left( \frac{K_D}{E_{A_{max}}} \cdot \frac{1}{A} \right) + \frac{1}{E_{A_{max}}} \right]$$

Las dos ecuaciones de Michaelis-Menten y la de Lineweaver-Burk aplicadas a la interacción fármaco-receptor nos permiten calcular la constante de disociación y la representación gráfica y la clasificación de los tipos de antagonismos.

Ello ha permitido establecer el concepto de agonista parcial, que es aquel fármaco cuya eficacia o actividad intrínseca son inferiores a uno y no llega a provocar un efecto máximo o del 100 por 100 (ARIENS).

Los antagonismos por competición se caracterizan por lograrse un efecto máximo a expensas de aumentar la constante de disociación "K<sub>D</sub>" del agonista más el inhibidor (Gráf. 6) y en la representación lineal (Gráfica 7) la respuesta "A" del agonista solo y la "D" del agonista más el inhibidor tienen la misma ordenada en el origen. Los antagonismos no competitivos vienen caracterizados porque aun poseyendo el mismo valor para "K<sub>D</sub>" (Gráfs. 5 y 7) tienen distinta la ordenada en el origen que el agonista (véase ARIENS y BARLOW).

e) CONCEPTO DE "pAx".—El "pAx" usado más generalmente como "pA<sub>2</sub>" fue establecido en 1947 por SCHILD y definido: como el logaritmo recíproco de la concentración del inhibidor o antagonista que reduce el

efecto desencadenado por la concentración del agonista desde (A) hasta (A)/x o en el caso de "pA<sub>2</sub>" hasta (A)/2, esto es, la reducción del 50 por 100 del efecto provocado.

Un antagonista debe de tener el mismo "pA<sub>2</sub>" frente a dos agonistas que actúan sobre el mismo receptor y provee en un sistema adecuado para una clasificación en el modo de actuar los fármacos y de sus receptores. De otro lado "pA<sub>2</sub>" nos marca el slope de la curva sigmoidea logarítmica y es un término semejante al pK (log. recíproco de la constante de disociación) en las determinaciones de acidez.

f) ALGUNOS PROBLEMAS EN LA CINÉTICA FARMACOLÓGICA.—No todos los casos farmacológicos pueden ser explicados por lo que acabamos de exponer, algunos de estos incluyen: 1) la inclinación de la curva del log. dosis-efecto es frecuentemente muy diferente de aquello predicho por la simple teoría; 2) la teoría no explica porqué algunos fármacos son antagonistas y algunos otros agonistas, o agonistas parciales y porqué agonistas parciales antagonizan más que los agonistas más fuertes; 3) no explica porqué la desensibilización ocurre en el tejido después de la exposición a estimulantes específicos (tales como histamina y acetilcolina) no explica el llamado "fade-phenomena" en el cual una excitación inicial rápidamente se desvanece y es remplazada por el antagonismo competitivo (efecto de la nicotina sobre el ganglio).

Con el fin de explicar la existencia de agonista parcial ARIENS (1954), introdujo el término de "actividad intrínseca". El expuso que un fármaco para producir un efecto debe satisfacer dos condiciones: 1) debe de haber una afinidad entre el fármaco y un receptor específico, y 2) la unión fármaco-receptor puede tener variable efectividad en suscitar un efecto el cual él llama actividad intrínseca". La afinidad relativa y actividad intrínseca determinarían si un agente farmacológico era un agonista, un antagonista o agonista parcial. STEPHENSON (1956), independientemente desarrolló un concepto similar en el cual él habla de la eficacia de la combinación fármaco-receptor. Sugirió que el efecto máximo puede ser producido por un agonista cuando ocupa solamente una pequeña proporción de los receptores y que la acción de un fármaco a un receptor no es del todo o nada como propuso CLARK, y que diferentes fármacos tienen capacidades variables para iniciar una respuesta (eficacia).

DEL CASTILLO y KATZ (1957), propusieron que un agente farmacológico produce un efecto en una reacción de dos pasos. En el primer paso,





el fármaco se combina con el receptor formando un intermedio inactivo, el cual cambia convirtiéndose en una forma activa. La proporción a la cual la forma activa fue producida, determinó el efecto final (estimulación, parcial estimulación o antagonismo). Nótese que fundamentalmente todos estos conceptos fueron basados en el hecho de que el efecto de un fármaco dependa del número de receptores ocupados.

PATON (1961), ha desarrollado una tesis para explicar muchas acciones fármaco-respuestas incluyendo desensibilización y el "fade phenomena" o fenómeno de desvanecimiento del efecto nicotínico. PATON en su "rate-theory" establece que el efecto de un fármaco no viene dado por el número de receptores ocupados, sino por el gradiente de asociación y de disociación del agonista con el receptor que tiene lugar con arreglo a la ley de acción de masas y la magnitud del efecto a la razón o frecuencia de asociación entre el agonista y el receptor; PATON concibe dinámicamente la interacción fármaco-receptor, a medida que se van ocupando los receptores, va disminuyendo el "pool" o reserva de receptores libres, pero como la rapidez del cambio de que los receptores ocupados pasan de nuevo a transformarse en libres, depende del grado de disociación, en ellos estriba que un fármaco, sea un agonista, un agonista parcial o un antagonista.

Finalmente FURCHGOTT recuerda que la interacción fármaco-receptor es seguramente el paso inicial de una serie de reacciones que conducen como resultante al efecto farmacológico.

#### g) NATURALEZA DE LOS RECEPTORES:

a) *Sobre receptores colinérgicos.*—Como dice NICKERSON (1965), para producir un efecto farmacológico es necesario que un compuesto químico reacciones con "algo" del sistema biológico, a ese "algo" le denominaremos receptor, definición que patentiza nuestra ignorancia supina a dicho respecto; FURCHGOTT (1964), afirma que todavía no se ha podido identificar el receptor como una entidad química aislada, pero sin embargo en los aspectos farmacológicos cuantitativos y en los antagonismos medicamentosos la validez del concepto de receptor es específico y real (SHILD, 1962).

Pero la naturaleza exacta del receptor permanece desconocida, el receptor ciertamente puede ser un enzima, formando parte de un componente estructural de la célula, de las propiedades absorbentes de la membrana, de los sistemas de transporte, etc. Hoy en la interacción



farmaco-receptor, no se admite sólo un parámetro, la ley de acción masas, tal como lo admitió CLARK en 1937, ni tampoco se admite aquella como un complejo estable, tal como a primera vista pudiera deducirse de la ecuación de Michaelis-Menten, ni que la cuantía de un efecto depende del número de receptores ocupados, sino que un fármaco será tanto más activo cuanto mayor número de veces reaccione con el receptor, esto es, cuanto mayores sean sus constantes de afinidad y de disociación ("rate thory de PATON"). Además también actualmente se desecha el concepto de considerar al receptor como entidad estática, para cobrar un aspecto enteramente dinámico, en el cual el receptor pasa por un mecanismo enzimático de activación y de inactivación (Santiago GRISOLLA, 1964), y para MILEDI & THESLEFF, 1962, puede incluso sufrir variantes hasta el número de receptores y estos pueden desaparecer y aparecer en zonas celulares en donde antes no existían y así ayudar a explicar a su vez los fenómenos de hipersensibilidad tras la denervación o tras la administración de algunos fármacos.

BELLEAU considera el receptor colinérgico constituido por tres compartimentos: A, B y C. El compartimento A sería la sede de una cadena polipeptídica del receptor y sirviendo de acomodo a los derivados de cadena C<sub>1</sub> al C<sub>5</sub> del alquil-trimetil-amonio (ATA) en el compartimento B, asienta en una región no polar específica de una segunda cadena polipeptídica, es en donde tienen acomodo los derivados metilénicos del C<sub>6</sub> al C<sub>8</sub> del ATA, además en él, es donde radican grupos químicos de tipo nucleótico como el imidazol o hidroximetilos, residuos de la serina, los cuales servirán como sitios de fosforilización por un agente fosforilante apropiado. El compartimento C, forma parte de una tercera cadena polipeptídica que es el lugar de acomodamiento de los metilenos de cadena C<sub>9</sub> a C<sub>12</sub> del ATA, los cuales engendran una desorganización del receptor, al considerarse el receptor colinérgico como un enzima cuyo papel es catalizar la transferencia de radicales fosforilantes el compartimento C sería el lugar en donde anclaría el ATP precisamente, por intermedio del núcleo de la adenina de su molécula, y el efecto de los fármacos antagonistas tipo de los derivados del ATP (de cadena C<sub>9</sub> al C<sub>12</sub> al desenclar el ATP anularía la función del receptor (véase GARCÍA DE JALÓN, 1967).

El transporte activo de los iones sodio y potasio en el receptor, depende del material de energía del ATP, si este sirve de substrato al compartimento C, el anillo de la adenina de dicho nucleótico puede ser-





vir de ancla a través de uniones hidrofóbicas (VALLEE, 1964 y ANDERSON & REYNOLUS, 1965). La posibilidad de que el receptor colinérgico catalice los transfer de fosfato es una cuestión inherente al compartimento B, dotado de grupos nucleofílicos como el imidazol y de radicales hidroximetilos de un residuo de serina, los cuales sirven como lugares para la fosforilización, de modo, que el compartimento C del receptor muscarínico, sirve como sitio de fijación del substrato donador de fosfato, los cuales ceden para su inactividad catalítica el compartimento B.

En el receptor nicotínico a diferencia del muscarínico, el compartimento B hállase dotado de carácter polar o semipolar y resulta toda cadena alquílica superior a 4 ó a 5 eslabones carbonados; VAN ROSUM en 1962, afirma que los agentes nicotínicos no tienen más de tres o cuatro distancias atómicas a partir del nitrógeno.

BURGEN en 1966, manifiesta que en la dinámica del complejo fármaco-receptor, el rango de fuerzas que operan en las interacciones moleculares es muy diverso del tipo de :ión-ión, de ión-dipolo, de dipolo-dipolo, de enlaces de hidrógeno, de fuerzas de dispersión y de las fuerzas de repulsión de VAN DER WAALS.

b) *Sobre receptores adrenérgicos.*—Con respecto a la estructura de los receptores adrenérgicos BELLEAU ha establecido sugerencias sobre la posible constitución de ambos receptores: alfa y beta.

Con relación a los receptores alfa sugieren deben de estar dotados de los siguientes sitios activos: 1) un grupo aniónico responsable de la fijación del nitrógeno amínico; 2) un grupo B responsable con la interacción del anillo aromático de las catecolaminas; 3) dos grupos P y M responsables en la interacción con los grupos fenólicos de las mismas. Se admite además, un grupo adicional, para la interacción con el oxihidrido alcohólico, ya tanto la adrenalina como la noradrenalina, son marcadamente estereoespecíficas en su actividad. En el esquema de la gráfica 8, según BELLEAU, los grupos A y B, P y M, corresponden al sitio regulador del receptor, pero además, admite un sitio para el ATP posiblemente que actúa como substrato donador de energía y de radicales fosfatos, estos son acoplados al sitio catalítico para que en su interacción con el agonista, den lugar al efecto adrenérgico. El bloqueo del receptor alfa, causado por los derivados N-alquil-aromáticos se debe a que estos grupos químicos producen la desorganización funcional del receptor, por desacoplar el ATP y perturbar el lugar catalítico del enzima receptor.





Los bloqueantes del tipo de las cloroetilaminas o del SY-28 (N-etil-N-1'-Naftilmetil-2-bromo-etilamina), obran por intermedio de su transformación metabólica en el ión imonium, este grupo químico debe actuar alquilando el grupo aniónico A, el cual una vez fijado con un engraxe alquílico se hace difícilmente regenerable (TRIGGLE).

Las catecolaminas actúan produciendo una activación de los receptores alfa, catalizando la reacción de la adenosintrifosfatasa, la cual está muy ligada con una liberación de iones Ca y de un favorecimiento del proceso contráctil.

La estructura de un receptor beta viene representado en la Gráfica 9 según BELLEAU, por el esquema del enzima adenilciclasa, éste hállase constituido por las siguientes zonas: 1) por una región no polar, que fija el anillo bencénico de las catecolaminas y posiblemente el alcohol secundario; 2) tres zonas de acoplamiento para: a) los dos radicales fosfatos del ATP, b) para el oxidrilo en posición 2' de la ribosa, y c) para el anillo de la adenina. Se admite además una región catalítica donde tiene lugar la escisión de una molécula de pirofosfato y la ciclización 3'-5' del AMP.

El anclaje del anillo de catecol tiene lugar a través de procesos de quelación de los grupos nobles y de las cargas de neutralización del radical fosfato en 5' del ATP, este último es el encargado de fijar el nitrógeno amínico.



### III

## ¿EL SABER HUMANO COMO CONSECUENCIA O RESPUESTAS A REACCIONES BIOLÓGICAS?

### I

OJEADA RETROSPECTIVA SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS  
CIENTÍFICOS. BABELISMO CIENTÍFICO.

Partiendo de la evolución, idea madre de la Filosofía Natural del siglo XVIII, afirma JENNINGS, que en la actualidad existen dos tendencias evolutivas sobre los conocimientos humanos: Una de ellas considera la evolución como el funcionamiento de una inmensa máquina, accionada según leyes fijas e inmutables accesibles al cálculo. La otra en cambio, sostiene que la evolución es creadora, que aparecen en ella cosas esenciales nuevas, imposibles de predecir. La primera es la doctrina de la evolución mecánica, La segunda es la doctrina de la evolución emergente.

Según la evolución mecánica las cosas vivientes cambian de forma y de estructura, las partes de los objetos y de los organismos se mueven en relación los unos de los otros; estos movimientos prevalecen entre los constituyentes más diminutos de las cosas, entre los cromosomas y los genes, entre las moléculas, los iones, los átomos, los electrones y los quanta. Las propiedades, los movimientos, las distancias y direcciones pueden expresarse cuantitativamente y someterse a un procedimiento matemático, de manera que las leyes se conviertan en fórmulas matemáticas. Gracias a estos cálculos, la trayectoria de los planetas, la de las estrellas, la de los átomos y la de los electrones pueden explicarse y predecirse. Gracias a esta deducción y predicción el hombre ha llegado a establecer en gran parte su dominio sobre la naturaleza.



Otro grupo de observadores quedó profundamente impresionado por otro tipo de cambio, los de la evolución emergente de JENNINGS, esto es: los que tienen lugar en los organismos; cada uno de nosotros somos un organismo y observamos en nosotros ciertos cambios que no pueden expresarse con la ayuda de fórmulas que sólo tienen en cuenta masas, movimientos y combinaciones. Descubrimos en nosotros una sensación de dolor que se nos transforma en placer, ahora por ejemplo, tenemos la sensación del color rojo y luego la del azul, ahora tenemos una opinión que más tarde se nos transforma en otra, esto es, nuestro organismo está sujeto a innumerables o infinitos cambios.

Max PLANCK en *El Universo a la luz de la Física Moderna* dice: "La Física es una ciencia exacta y por lo tanto depende de cuestiones mensurables y toda medida requiere por sí misma del mundo de la senso-percepción o percepción sensorial", por otra parte EINSTEIN en *La evolución de la Física* dice: "Los conceptos físicos son creaciones libres de la mente humana". De otro lado, el establecimiento de toda ley implica la existencia de una conciencia o mente que la formule y de una voluntad que la haya experimentado.

Medir para conocer, decía GALILEO; pero como afirma muy bien LAÍN: Medir no es conocer.

Los cálculos que comienzan con masas, movimientos y combinaciones, sólo dan otras masas, otros movimientos, otras combinaciones, pero no nos dan sensaciones (placer, dolor), ni tampoco pueden darnos opiniones ni ideas y únicamente los cambios en estas últimas, sólo podremos descubrirlos mediante la observación y la experiencia y no por cálculo basados en los movimientos y en las combinaciones. Por lo tanto el partidario de la evolución emergente, sostiene que en el curso de la evolución han surgido cosas nuevas, de una clase distinta de las anteriormente conocidas, cosas que no eran posibles predecir partiendo de un conocimiento de las cosas preexistentes. Nuevas leyes de movimientos, nuevos métodos de acción, han aparecido a medida que aparecen nuevas combinaciones de partículas y estados mentales particulares.

Las consecuencias para la ciencia y la vida de estos dos aspectos evolutivos de los conocimientos humanos son: en la evolución mecánica, el método científico ideal sería exclusivamente racionalista, todo queda reducido a cálculo y razonamiento, según él, la ciencia debe de abandonar la observación y elevarse en alas del cálculo matemático y del razonamiento filosófico. Para la evolución emergente, la observa-





ción y experimentación, son los métodos primeros y finales de la ciencia que jamás pueden dejarse a un lado; las cosas nuevas sólo pueden descubrirse mediante la observación y la experimentación; el hombre de ciencia debe de aceptar como palabra definitiva la frase que el cirujano escocés de la Ilustración JOHN HUNTER comunicó a su discípulo Eduardo JENNER (al exponerle éste su pensar sobre la prevención de la viruela): "No pienses más... ¡ensaya!".

La cuestión más sencilla según WADDINGTON, surge cuando se habla de evolución, es la de si la hubo en realidad, se trata de saber si las especies de animales y plantas que viven en el mundo actual surgieron tal y como son hoy, o si por el contrario, alcanzaron su estado actual por un proceso de transformación, partiendo de otros tipos que existieron en períodos anteriores. ¿Ha sufrido en realidad el mundo de los seres vivos esa sucesión de cambios progresivos tal como la conceptuó DARWIN y a los cuales nos referimos al hablar de evolución filogénica?

Otra cuestión es la de saber si los seres vivos de nuestro planeta comenzaron a existir por efecto de algo que pudiera compararse a una inteligencia creadora, o si por el contrario, lograron su forma actual por haberse operado en ellos procesos naturales explicables sin necesidad de invocar la intervención de nada comparable a una inteligencia operante. La ingeniosa teoría de DARWIN fue que la casualidad y selección natural en la lucha por la existencia, pudieran explicar la aparente finalidad de la vida, pero como expresa WEIZSAKER, el célebre biólogo británico no pudo probar estrictamente su teoría, hasta hoy nadie la ha hecho todavía y es muy dudoso de que pueda producirse, ya que es siempre difícil demostrar teorías acerca de los hechos pasados que son incapaces de repetirse desde un punto de vista experimental. Por otro lado TEILHARD dice que en la Tierra no han surgido seres más complejos que el hombre; el hombre actual es prácticamente igual al hombre primitivo en cuanto a su complejidad orgánica o en cuanto a su complejidad cerebral y no existe indicio o señal alguna de que se estén creando seres más complejos que el ser humano.

No obstante, es de advertir que en el campo de la evolución filogénica, se está comenzando ahora a tropezar con la necesidad de recurrir a concepciones organicistas, siendo preciso reconocer que la idea de organización o de esquemas cibernéticos causales, posee tanta importancia como pueda tenerla la del azar. Son los circuitos de reverberación actuantes en el desarrollo ontogénico, los responsables del fenómeno de la



canalización o camino trazado sin desviaciones, los que a su vez posibilitan la aparición de otros nuevos circuitos reverberantes que son los que van a operar en el proceso de selección natural, dando lugar a la asimilación genética de los caracteres adquiridos. La duda pues, estriba según WADDINGTON, si la evolución filogénica responde a un plan preconcebido o se produce al azar, los resultados a que ha conducido la evolución de las especies hacen sentir la necesidad de atribuirlos a una fuerza operante y no únicamente al puro azar y es precisamente en esos procesos cibernéticos, como la asimilación genética o la orientación de los efectos de las mutaciones en donde se nos ofrece un testimonio muy fehaciente, albergándose la posibilidad de que el pensamiento organista pueda aportar en el futuro una valiosa contribución a la teoría de la evolución filogénica.

Juan Jacobo Von UEXKULL en su tratado de *Ideas para una concepción biológica del mundo*, nos dice: "Quien busque leyes que alcance desde la Ética hasta la Técnica, sólo encontrará trivialidades o quimeras, sólo aquel que examina profundamente las leyes propias del sujeto, encuentra huellas de la actividad, cuya inmediata percepción, no es perennemente negada a nosotros como sujetos, y a ese poder le llamamos vida".

Cuantos errores, cuantas ideas descabelladas, cuantas representaciones deformadas de la realidad se hubieran evitado, si se pudiesen tener presentes a la vez, todos los panoramas del organismo viviente, embriológico, morfológico, metabólico, psíquico, etc., si nos ajustásemos siempre a considerarlo como un todo, para la interpretación de cada hecho y de cada indagación, concepto emitido por LAMARCK hace más de siglo y medio y sostenido por la mayoría de los autores actuales.

Claudio BERNARD, el legislador de la medicina, a quien debemos el haber definido la observación y la experimentación con el nombre de investigación, fue quien definió el empirismo (Principios de Medicina Experimental), como una clase de experiencia inconsciente y como instintiva, adquirida por la costumbre y por la práctica de las mismas cosas. Y es que la ciencia médica ha pasado por dos estados diferentes: En un 1.º de ciencia espontánea e instintiva (empirismo) y después por un 2.º, de ciencia razonada y reflexionada (Medicina Científica).

Sobre este particular nos han causado gran sorpresa la afirmación de ORTEGA (Libro de las Misiones) de que la Medicina no es Ciencia, opinión que bien merece que analicemos. El fin de la Medicina esto es,





la Terapéutica Aplicada, claro está que no es Ciencia Pura, pero los medios para lograr dicho fin si que lo son. Todas las ramas o disciplinas experimentales de la Medicina entran de lleno en la definición orteguiana de Ciencia (Ciencia: "Es sólo investigación, plantearse problemas, trabajar en resolverlos y llegar a una solución").

La medicina es en parte Ciencia Pura y en parte Ciencia Aplicada, no es lícito desdeñar esta última y dejar de considerarla como tal ciencia, puesto que como establece Joseph NEEDHAM: "La fidelidad del conocimiento emerge de ambas clases de ciencias". Además no existe una tajante distinción entre Ciencia Pura y Ciencia Aplicada, la diferencia es tan solo muy relativa: llamamos Ciencia Pura la que tiene un largo intervalo de tiempo de aplicación y Ciencia Aplicada la de aplicación inmediata al descubrimiento de sus principios.

ORTEGA Y GASSET sin embargo, con una intuición verdaderamente genial, hizo una crítica de la situación actual del mundo científico (La rebelión de las masas) "Desde el renacimiento el número de gentes que se dedicaban a la investigación era mayor en cada generación, actualmente en los laboratorios de ciencia pura, empieza a ser difícil el reclutar discípulos y esto acontece cuando la industria alcanza su mayor desarrollo y cuando las gentes muestran mayor apetito por el uso de las medicinas y de aparatos creados por la ciencia. ¿Qué significa situación tan paradójica? En voz de ORTEGA significa que el hombre de hoy es un primitivo; lo civilizado es el mundo pero el hombre no lo es, ni siquiera ve en él la civilización, sino que usa de ella como si fuera su propia naturaleza. Es más, los investigadores mismos no tienen hoy la más ligera sospecha, de la gravísima, peligrosísima crisis interna que hoy atraviesa su ciencia..."

"La civilización cuanto más avanza se hace más difícil y compleja, los problemas que hoy plantea son archiintrincados, cada vez es menor el número de personal cuya mente está a la altura de estos problemas. Este desequilibrio entre la sutileza complicada de los problemas y de las mentes, será cada vez mayor sino se pone remedio y constituyen de hecho la más elemental tragedia de la civilización. De puro ser fértiles y certeros los principios que le informan, aumentan su cosecha en cantidad y agudeza hasta rebosar la receptividad del hombre normal. No creo que haya acontecido esto en el pasado, continúa diciendo ORTEGA, todas las civilizaciones han fenecido siempre por la insuficiencia de sus principios, la civilización europea amenaza sucumbir por lo con-





trario, mas ahora, es el hombre el que fracasa por no poder seguir emparejando con el progreso de su misma civilización”.

ZUBIRI añade a todo esto: “El intelectual hállese desorientado, porque en un gran número de ocasiones no sabe que hacer con las verdades por él descubiertas y conocidas; verdades que el mundo selecciona pronto según su utilidad inmediata, usándolas sin entenderlas”, y MARAÑÓN afirmó: “La biología por el camino fecundísimo de la recolección de datos creados mediante las técnicas y criterios experimentales, han llegado casi a un callejón sin salida. No se trata de abandonar el mundo lleno de aparatos de precisión de laboratorio, lo que se echa de menos es que el experimentador, al ponerse la bata blanca, no se sienta inundado de un espíritu filosófico que dé resonancia remota a cada hecho y que indique la pista que une a todos los hechos entre sí.

Es imprescindible pues con vistas al futuro, una imperiosa necesidad de sistematizar todos nuestros conocimientos, necesidad que no viene de ahora, puesto que en 1866 LETAMENDI en su *Discurso sobre los elementos generales de la Ciencia con aplicación al método en Medicina*, se expresaba así: “Es empresa difícil hasta lo sumo, la de poner en orden los pensamientos ajenos, cuando el desconcierto general es tanto, que apenas se basta uno para evitar la confusión de los propios”.

Las Universidades desde que se constituyeron durante el medioevo, tuvieron un carácter meramente enciclopédico, se puede decir hasta finales del siglo XVIII, pero a partir del siglo pasado, surgieron las especialidades y con ellas los especialistas. En la creación de las especialidades intervinieron dos circunstancias fundamentales: 1) de un lado, el acúmulo inmenso de conocimientos, que en los últimos tiempos han llegado a la subespecialización (la especialización dentro de la especialidad); 2) y de otro, por lo anotado por el médico hispano del siglo XVI Juan Huarte de SAN JUAN (de Pie de Port), en su obra editada en Baeza en 1575: *Examen de Ingenios*, en donde muestra su opinión de la existencia de una cierta predisposición humana para una determinada rama del saber..., “hay ingenios determinados para una ciencia los cuales para otras son disparatados” (GARCÍA DE JALÓN, 1948).

Durante más de un siglo el especialismo ha sido el encargado de haber realizado todo el progreso de la ciencia experimental. Podemos afirmar, que sin su concurso, la ciencia hubiera permanecido estancada o no hubiese avanzado apenas, pero ahora se le achaca de haber sumergido a la ciencia en un callejón sin salida.



¿Es la ciencia la que se halla desconectada de las demás ramas del saber, o son éstas las que a su vez junto con aquélla se hallan sumidas en el mismo caos de confusión?

Cuando no sólo hay una imposibilidad material para leer toda la literatura mundial, sino que dentro de una misma especialidad, el "bárbaro especialista" también carece de tiempo para tan sólo leer la bibliografía de su porciúncula. ¿Qué tiempo se puede disponer para meditar las lecturas y mucho menos el confirmar el contenido de las mismas mediante la experimentación?

Tomemos por ejemplo a este respecto, tomado en 1962 del Profesor de Fisiología de Rochester (Nueva York) WALLACE FENN, quien dice en un artículo que el número de revistas en el mundo sobre Biología es el de 6.000 y para algunos autores el de 20.000: Suponiendo que cada revista tenga por año un promedio de 50 artículos científicos, quiere esto significar que el número total de ellos en la bibliografía mundial, viene a ser de 300.000 a un millón por año, cifra verdaderamente monstruosa.

LILJESTRAND, Profesor de Farmacología de Estocolmo, escribía en 1957: "La vieja literatura ha sido olvidada en los tiempos modernos en una gran extensión incluyéndose trabajos que tuvieron una gran importancia. Esto es muy de lamentar, puesto que dichos trabajos científicos eran y son de un considerable valor desde un punto de vista educativo e inspirador, perdiéndose de este modo toda perspectiva histórica. Para contrarrestar esta tendencia a olvidar la labor llevada a cabo por nuestros profesores, dan ciertas esperanzas a este respecto, las monografías planeadas por la American Physiological Society, puesto que, los días aquellos de los grandes Handbooks de Fisiología pasaron ya, y parece posible que las susodichas monografías vengan con determinadas ventajas a reemplazarlos con una mejor adaptación y actualización a las modernas necesidades.

La Historia enseña mucho y la Ciencia no puede olvidarse de ella; Alejandro LENOIR ha dicho que la historia es: "La antorcha de los tiempos, la depositaria de los sucesos, el intérprete fiel de la verdad y la fuente de los buenos consejos y de la prudencia". La historia nos ha revelado que fue SÓCRATES el que dio dos contribuciones en extremo interesantes para el desarrollo de la investigación científica: 1) el método de razonamiento, y 2) la práctica de formular definiciones universales; sin definiciones precisas, la investigación no hubiese podido



llegar a donde ha llegado. Es pues una extraña ironía deparada por la Historia, porque SÓCRATES no fue nunca clasificado como un hombre de ciencia, puesto que nunca intentó probar los misterios del Universo.

Pero volviendo sobre la supercuantiosa bibliografía mundial en el campo de la Biología, con el fin de reducir tan dilatada extensión, han aparecido revistas con resúmenes o extractos de artículos, tales como el *Current Contents*, editado por el Institute for Scientific Information de Filadelfia, a la cual estamos suscritos, da el índice de referencia de un promedio de 165 revistas con un promedio de más de 32.000 artículos científicos. Los "Biological Abstracts" (USA), que publican hasta 80.000 extractos por año y el "British International Abstracts of Biological Sciences" que viene a extraer 24.000 artículos. Pero no se crea que estos Abstracts son una cosa reducida, para los Abstracts norteamericanos hay que reservarles anualmente medio metro de estantería de la biblioteca y téngase en cuenta que sólo extrae una décima parte de los artículos que publican las revistas de Biología. Con sólo que una persona dedicase 10 minutos del tiempo a cada artículo extractado, necesitaría 13.333 horas para enterarse de los 80.000 artículos resumidos, recuérdese que el año tiene 8.760 horas, con lo cual señores sobra todo comentario.

Cuando estas cosas ocurren, no culpemos únicamente a la ciencia, es todo el mundo moderno el que se halla en crisis: Son las artes, la pintura, es la política internacional, son los sistemas democráticos que han venido marcando las rutas de la política hasta la época actual, y como no, es la Filosofía inoperante e incapaz de encauzar a la ciencia por nuevos derroteros, que sigue a los avances científicos en lugar de precederles.

En el coloquio hispano-norteamericano celebrado en 1962 sobre Universidad e Investigación, el Profesor de Bioquímica de la Universidad de Kansas City, Santiago GRISOLIA nos dijo: que en Bioquímica los hallazgos recogidos durante un lustro, equivalían a los conocimientos adquiridos en los 50 años precedentes, ¡con esto está dicho todo!, esto es lo verdaderamente aterrador, ya el mero hecho de organizar, unir y asimilar tanto dato, pueda incluso rebasar la labor que pretenden realicen esos cerebros superdotados o talentos sintetizadores que proponía ORTEGA.

Ante este panorama que denominamos "Babelismo Científico", constituye una ardua tarea la de intentar simplificar y sintetizar tanto sa-





ber y aun pudiera resultar el que queriendo huir y sacar al hombre de ciencia de la órbita del especialismo, se intenta de nuevo especializar a otros hombres en sintetizar y simplificar el vasto caudal de conocimientos aportados por el mundo científico, lo cual encontramos un tanto paradójico, puesto que simplificando y sintetizando como única labor, terminarán desconectándose de ese cultivo de los conocimientos humanos que llamamos Cultura y con lo cual habremos “salido de honduras para meternos en profundidades”.

¿Pero quién es ese hombre que puede digerir y dirigir la Ciencia Actual y que ORTEGA define como aquel que ve a plena luz los caminos de la vida?

Sin ningún género de duda, estos hombres no pueden ser de mente media, sino mentes privilegiadas, “un fuera de serie” y que por salirse de la regla general sólo aparecen en el mundo de ciento en viento y entonces los avatares de la ciencia dependerán en mucho de la aparición en el mundo de dichas mentes humanas extraordinarias.

MARAÑÓN en el prólogo que dedica al libro *Galileo y la Ciencia* del Profesor de Farmacología de Sevilla, Gabriel SÁNCHEZ DE LA CUESTA, dice: “La verdad es, que los grandes sabios de hoy, salvadas raras excepciones (digamos sin vacilar en el 90 por 100 de los premios Nobel) nos dejen hallazgos a veces trascendentes, pero no la huella de una conducta excepcional, ni un ejemplo de pasión romántica por la verdad. El sabio de hoy casi nunca es héroe, porque no necesita serlo, el equipo suple el heroísmo. Las manifestaciones de Severo OHOA en 1967 reafirman este punto de vista: “El científico no es un sabio, porque le falta armonía para coordinar la realidad de las Ciencias y de las cosas. Los investigadores sabemos mucho de una cosa, es decir, tenemos una sabiduría incompleta”.

## 2

a) EL DUALISMO SISTEMA NERVIOSO Y MENTE.—Las interpretaciones filosóficas de las relaciones alma y cuerpo han sido objeto de estudio por numerosos autores y entre nosotros por GÓMEZ BOSQUE, quien aplica como ciclo más interesante a este respecto el comprendido entre la época Cartesiana y la vivida por LEIBNITZ, pero que corresponde de lleno al mundo de la introspección y es donde el fisiólogo da por terminada su misión científica por considerarlo como un campo especulativo.



El fisiólogo o el farmacólogo indaga el campo funcional del sistema nervioso en la conducción de impulsos a través de los axones o la transmisión de los mismos a través de las sinapsas, distinguiendo y poniendo en claro estas dos funciones que acontecen en las vías nerviosas y que corresponden a entidades distintas, ya que transmisión constituye el papel funcional a nivel de las sinapsas con la consiguiente liberación de los agentes neurotransmisores, los cuales ha sido plenamente demostrado su existencia y que dentro del sistema nervioso central corresponden a dos tipos: unos de excitación y otros de inhibición y que en realidad hacen comportarse a las sinapsas como verdaderas "antenas de repetición" en la transmisión del impulso nervioso. Además, los neurotransmisores son los causantes de los fenómenos de hiperpolarización neuronal en las inhibiciones y de los fenómenos de hipopolarización o depolarización del soma celular en las excitaciones; unos y otros son los que engendran los potenciales postsinápticos de inhibición y de excitación y los potenciales de propagación al inducir cambios selectivos de la permeabilidad iónica de la misma célula.

De otro lado los agentes neurotransmisores en su gradiente de liberación molecular van engendrando los potenciales miniatura, los potenciales de acción local o los potenciales de actividad o de propagación de los impulsos, los cuales, según su grado van a señalar el umbral de excitación, los estados de refractoriedad celular y los fenómenos de suma- ción espacial, de suma- ción temporal y de facilitación.

Este papel de "antenas de repetición" que poseen las sinapsas nerviosas, engendran un incremento en la intensidad de la propagación del impulso nervioso creándose así el llamado factor o margen de seguridad. Todo ello conduce a la apertura de múltiples circuitos interneuronales originando los fenómenos de reverberación y los sistemas de retroalimentación neuronal (feedback) que tanta importancia tienen en la creación y sostenimiento de los estados de vigilia y cuya supresión de gran número de dichos circuitos interneuronales, conducen a los estados de sueño y de depresión.

La llegada de todos estos mensajes conducidos al cortex a través de las vías lemniscales y de las conexiones multineuronales de la formación reticular, crean un proceso de integración entre éste y la corteza cerebral que da lugar a la percepción.

Sabemos que todos estos procesos de conducción y transmisión nerviosa se hallan producidos por una serie de reacciones enzimáticas con-



catenadas y de acoplamiento, que dan una naturaleza bioeléctrica al impulso nervioso.

Los axones nerviosos distan mucho de ser meros cables conductores, y el impulso nervioso dista mucho también de ser una corriente eléctrica, mientras ésta se transmite con una velocidad constante, de 300.000 Km/seg., la de aquél, es mucho más pequeña, posee grandes oscilaciones desde 0,5 a 20 m/seg., estando en relación con el diámetro de la fibra y depende de las condiciones de excitabilidad o de refractividad de cada una de las neuronas.

Pero como afirma BUTLER: ¿Por quién es captada y cuál es el verdadero carácter de la percepción? y aquí comienza el abismo que separa el sistema nervioso de la mente.

b) EL HOMBRE Y LAS CUALIDADES HUMANAS.—Teilhard de CHARDIN al hablar de la paradoja humana, afirma que desde un punto de vista positivo, el hombre es el ser más misterioso y desconcertante de los objetos encontrados por la Ciencia y ésta, aún no ha encontrado para él un sitio adecuado en las representaciones del Universo. La Física ha llegado a circunscribir el mundo del átomo, la Biología ha puesto un orden en las construcciones de la vida, la Antropología ha ido explicando la estructura del cuerpo humano y ciertos mecanismos de su fisiología.

Pero el hombre tal como la Ciencia lo ha logrado hoy reconstruir, es un animal como los otros, que con arreglo a la clasificación de LINNEO está incluido dentro de los Antropoides y dentro de la subfamiliar de los Homínidos. Pero la Ciencia con ello se ha despreocupado de un factor esencial en las concepciones actuales del mundo. Sin embargo, ¿qué es lo que aconteció entre los últimos estratos del Plioceno y del Cuaternario inferior cuando el geólogo, encontró las primeras piedras talladas junto a los fósiles humanos? Su significado para Teilhard de CHARDIN es el punto de arranque de la Humanidad.

Al considerar las deficiencias entre el hombre y los animales, naturalistas y filósofos manifiestan sus grandes divergencias, TEILHARD aconseja que sólo hay un medio para discernir dichas diferencias por parte del psiquismo humano: Descartar resueltamente dentro del fascículo de la conducta humana, todas las manifestaciones secundarias y equívocas de la actividad interna y emplazar en su lugar el fenómeno central de la reflexión definiendo ésta "como el poder adquirido por una conciencia para replegarse sobre sí misma y de tomar posesión por sí misma



como un objeto dotado de su consistencia y de su valor particular, no basta sólo conocerse, no basta sólo saber, sino saber lo que se sabe". Esta individualización de sí misma se halla constituida por un centro puntiforme en el cual se anulan y consolidan todas las representaciones y experiencias en un conjunto consciente de su organización, concepto muy semejante al concepto de la armonía preestablecida, emanada por LEIBNITZ en la Teoría de las mónadas, base de su metafísica, donde establece la unidad dinámica entre las mismas, las "mónadas espíritus" que hacen al hombre entrar en posesión de la razón, del conocimiento científico, del conocimiento de Dios, etc..., que es lo que llamamos el Alma razonable o espíritu de los actos reflexivos o el yo o gobierno de nuestra personalidad.

Alfred NORTH WHITEHEAD en su concepción del mundo llega a algo parecido, al considerar a aquél constituido de una "serie infinita de fenómenos completos", cada uno de los cuales recuerda a las Mónadas de LEIBNITZ, con la diferencia de que dichos fenómenos son momentáneos y desaparecen para dar origen a nuevos fenómenos. La distinción crucial entre el hombre y los animales estriba que entre la evolución ordinaria o endosomática está mediatizada por la herencia, mientras que la evolución exosomática (medios, instrumentos de los que se vale el hombre para observar y completar sus observaciones) está mediatizada por lo que llama MEDAWAR "tradicición" esto es la transferencia de información de generación en generación por vías no genéticas. La estructura de la sociedad humana se desintegraría en una sola generación, si se aislasen sus individuos después de nacer, alejados de recibir educación formativa alguna. De otro lado el lenguaje, no nace con el individuo, ni la palabra hablada obedece a un control genético, es suficiente una audición dificultosa del individuo para que no se establezca normalmente la adquisición del lenguaje. Es obvio decir, que el cerebro es capaz de recibir información del ambiente, información del tipo de los estímulos instructivos y en esta capacidad reside el aprendizaje y nuestra formación científica y moral.

ORTEGA nos da la definición menos darwiniana del hombre: "el único animal que lleva a cuestas toda su historia, si alguien mágicamente extirpase de cualquiera de nosotros todo ese pasado humano, resurgiría el hombre primitivo o semi-gorila inicial de que partimos".

En los seres humanos la capacidad de distinguir y originar las impresiones sensoriales, es superior en muchos aspectos a la de los anima-



les; el encéfalo humano es uno de los mayores órganos del cuerpo, en proporción a su peso, utiliza una porción mayor de aporte de metabolitos y de oxígeno que cualquier otro órgano, su elemento más importante es el cerebro recubierto por el cortex cerebral, cubierta de gran espesor muy plegada, de unas cien neuronas de espesor que constituyen la llamada sustancia gris. El cerebro humano tiene nueve mil millones de células del total de doce mil millones que existen en el encéfalo, es razonable suponer que lo que llamamos inteligencia humana tenga su origen o al menos asiente en esta región del encéfalo.

El ser humano conecta sus sensaciones inmediatas con una amplitud mucho mayor con sus experiencias pasadas, y el fruto de ello es un enorme caudal de experiencias acumulado a lo largo de la vida. Su "inteligencia" es la medida de la habilidad y de la destreza con que utiliza la experiencia atesorada. El rasgo más característico de la vida humana es la capacidad para subsistir las propias experiencias sensoriales por equivalentes simbólicos manejados por la mente, lo cual implica la asociación de un tipo determinado de experiencia con "algo" de carácter totalmente distinto.

Esta capacidad no está enteramente ausente en los animales, la asociación de impresiones sensoriales de una clase determinada, con otras relacionada con ellas de un modo puramente accidental, fue investigada por PAVLOV y de hecho constituyen los llamados en Fisiología reflejos condicionados. La visión del alimento desencadena en el perro hambriento una serie de fenómenos que la preparan para la digestión de aquél. La lombriz de mar es capaz de vivir en un tubo abierto por ambos lados, sumergido en el agua, si de ordinario se le mantiene en una iluminación tenue y se le administra el alimento en una iluminación brillante, aprende muy pronto a trasladarse al extremo del tubo cuando se enciende la luz fuerte. En los pulpos ha sido, posible el crear en ellos reflejos condicionados al ofrecerles ya un simple cangrejo o bien un cangrejo marcado con una plaquita blanca fijada sobre su cuerpo; cuando hacía presa en un cangrejo con plaquita blanca recibía una descarga eléctrica y muy pronto aprendió a asociarse con la placa y en lo sucesivo dejaba de capturar cangrejos con la señal blanca. Para BUTLER la característica principal de los seres humanos, de la cual carecen casi por completo los otros animales, es el hecho de que la experiencia acumulada o conocimiento que es organizada y almacenada principalmente en forma de equivalentes simbólicos o engramas. Podemos suponer que





esto es una consecuencia del hecho de que el cerebro humano establece asociaciones incluso entre cosas desiguales en ciertos casos, esto ha sido el origen del lenguaje humano, base de la sociedad humana. En el lenguaje hay una asociación entre determinadas experiencias y sonidos emitidos de una manera particular, los sonidos se producen mediante movimientos musculares del tórax y de la garganta, y como todos los demás movimientos complejos, han de aprenderse.

La aptitud para sustituir experiencias reales por equivalentes hablados simbólicos han conducido a todos los rasgos que distinguen la vida humana de la de los animales superiores, porque cuando las experiencias han sido convertidas en equivalentes hablados y escritos, pueden comunicarse de una persona a otra y con frecuencia adquieren mayor posibilidad de permanencia que la memoria real de la experiencia, porque a menudo es más fácil evocar la expresión simbólica de una idea en palabras o en escritos, que la propia experiencia. Los seres humanos de esta suerte, además de los sencillos recuerdos fragmentarios de los hechos, adquieren la memoria de su expresión simbólica, esta última, es fácilmente comunicable de un individuo a otro y proporciona un medio de compartir experiencias que nunca, o raras veces, pueden compartirse directamente, excepto por los participantes reales, el saber humano es, de hecho la experiencia compartida de la comunidad, expresada simbólicamente.

Se han sugerido analogías con los computadores electrónicos, el proceso esencial es el reconocimiento, y se produce cuando las sensaciones que ingresan hallan un grupo de neuronas resonantes en las cuales había quedado impresa una experiencia similar. De este modo, cuando se ha efectuado una vez una asociación, después se puede reconocer fácilmente, cabiendo la posibilidad de fabricar máquinas que poseen la facultad de reconocer de una forma rudimentaria. Pero esto queda muy lejos de las complicadas hazañas de reconocimiento que realizan los cerebros verdaderos, y estos, además, también establecen sus propios criterios. Excepto en el caso del instinto, en que una imagen de una situación inédita, es reconocida determinando una respuesta, los criterios únicamente se han desarrollado a base de ensayos y error; sólo cabe asombrarnos de que las células y fibras nerviosas, que seguramente se formarían durante una fase bastante temprana de la evolución de los animales, sean capaces de formar edificios tan elaborados como los que existen en el cerebro de los animales superiores, nuestros conocimientos



acerca de estos edificios celulares evidentemente son muy rudimentarios, y probablemente requerirán los esfuerzos de las futuras generaciones de científicos para explorarlos en sus minuciosos detalles.

La especie humana pues, ha desarrollado un nuevo método para transmitir determinadas facultades a sus generaciones sucesivas, el hombre puede influir a la posteridad por vías no genéticas que constituyen la base de la evolución social, cultural o tecnológica, pero que conviene señalar que ésta es también de tipo biológico al igual que lo es a su vez la evolución genética.

La evolución cultural según WADDINGTON provoca cambios que se suceden con gran rapidez y tiene gran transcendencia desde el punto de vista humano. Dentro del período de tiempo abarcado por la historia, sólo se descubren leves indicios de que hayan evolucionado biológicamente las facultades humanas, pero se ha podido recoger testimonios abrumadores de cambios asombrosos en la cultura humana. Estos cambios culturales no son más unidireccionales que los cambios que se fueron produciendo por evolución durante el largo período de la vida animal que hubo de transcurrir hasta la aparición del hombre. Algunas culturas, al igual que algunas especies animales, cambiaron en un sentido que las condujo a un callejón sin salida; otras han evolucionado en una forma que debe ser considerada como regresiva desde un punto de vista general. Pero lo mismo que en el conjunto de la evolución animal, distinguimos ciertos sentidos evolutivos que justifican plenamente que se hable de grupos de organismos más o menos elevados, así, cuando contemplamos el desarrollo cultural del hombre en conjunto, también se distinguen distintos niveles que van desde los pequeños grupos nómadas o comunidades dispersas de recolectores de alimentos para el propio sustento, hasta las civilizaciones más complejas y refinadas.

Para que todo este proceso de analizar detenidamente los requisitos en virtud de los cuales sea posible transmitir información de una generación a otra, enseñando y aprendiendo, pueda tener eficacia, no sólo es necesario desarrollar un lenguaje con el que expresar la información a transmitir, sino que además es esencial también, que la mente del que ha de recibir la información, se prepare debidamente para poderla asimilar; en el proceso biológico de la transmisión hereditaria, el nuevo individuo formado no puede evitar que le sea transmitida la información génica ya que una mitad de ella se encuentra en el óvulo y la otra mitad la aporta el espermatozoide fecundante.



En el proceso de la transferencia cultural tiene que ocurrir algo similar que garantice la eficacia de la misma, en otros términos podríamos decir, con alguna tosquedad, que el primer requisito para que pueda haber transferencia socio-génica, es que el que la reciba crea lo que se le dice, si está dispuesto a ello, puede tener lugar la transmisión de información de una generación a la siguiente, siempre naturalmente, dando por descontado de que la capacidad mental del recipiendario se halle al menos dentro del nivel medio admitido como normal.

c) LA CAPACIDAD ADQUISITIVA DE LA MENTE HUMANA.—Hemos expresado anteriormente que nuestro aprendizaje o captación de conocimientos reside en la capacidad de nuestro cerebro, para recibir información del tipo de los estímulos instructivos; en esta transferencia de los conocimientos adquiridos, transferencia de índole que pudiéramos etiquetar un tanto de pasiva, por parte del que sabe y con destino a los que no saben, consiste la misión de enseñar, pero el progreso científico y la evolución de la cultura, necesitan además de la obtención de nuevos conocimientos, de ese continuo arrancar secretos a la naturaleza, que en voz de PÉREZ DE AYALA, constituyen el quid de la investigación.

El hombre según se describe en el primer capítulo del Génesis: "... y Dios dijo, hagamos al hombre a nuestra imagen, según semejanza nuestra y que tenga dominio sobre los peces del mar y sobre las aves del aire...".

El haber sido hecho el hombre a imagen y semejanza de Dios parece indicar que lleva inherente algo divino, es ese don que posee el hombre de "cuasi Dios" que dice ZUBIRI; son esas virtudes de que está dotada el alma humana, que no son mensurables por carecer de patrón de medida, tienen la cualidad de ser infinitas. Pero junto a estas cualidades sobrehumanas, que están muy por encima de toda actividad física y biológica, existen otras, ocupando un lugar intermedio, carecen de infinitud y poseen una amplitud limitada, me estoy refiriendo a la "capacidad mental humana", la cual al ser finita, queda bajo las leyes de la naturaleza y por lo tanto, al formar parte de una entidad biológica, hállase sujeta a las archicomplcadas reacciones enzimáticas en cadena dentro de la función del cerebro humano cuyo fin supremo es conducir al desarrollo de la inteligencia. La capacidad de nuestra mente, comprende esa cualidad de adquisición y de asimilación de los conocimientos, esa captación y posesión de los hechos naturales sin que hayan



sido descritos con anterioridad y además el de transmitirlos no por la vía material de la herencia genética, sino por intermedio del trabajo intelectual.

### 3

#### LAS CURVAS DE LAS RESPUESTAS BIOLÓGICAS.

Anteriormente hemos expuesto cómo toda la cinética enzimática, base fundamental de la Bioquímica Moderna y de toda la Farmacología Molecular, se encuentra cimentada por la ecuación bioquímica de Michaelis-Menten, modificada y aplicada a las curvas dosis-efecto de agonistas y antagonistas enzimáticos (fármacos) por STEPHENSON, FURCHGOTT, ARIENS y PATON. Pues bien, al igual que otras numerosas respuestas biológicas, el proceso del crecimiento orgánico o la resultante de la multitud de reacciones enzimáticas que lo integran, se verifica siguiendo el mismo tipo de curvas descrito en la cinética enzimática.

CURVAS DE CRECIMIENTO.—Cuando se efectúa una siembra en un medio de cultivo bacteriano, el número de bacterias que se desarrollan crece en función del tiempo siguiendo esta ecuación exponencial:

$$N = N_0 e^{kt} \quad \text{ó} \quad \log N = \log N_0 + kt$$

en donde  $N$  representa el número de gérmenes existentes en el tiempo  $t$ ;  $N_0$  indica el número de gérmenes objeto de la siembra;  $k$  es una constante específica de crecimiento de cada bacteria y  $t$  es el tiempo transcurrido desde que fue practicada la inoculación.

Desde MULLER en 1903, conocemos que las curvas de crecimiento de todo ser vivo afectan la forma de "ESE" (Gráf. 10), en la cual pueden ser claramente distinguidas cuatro fases: 1) muy lenta, inicial, correspondiente al período de incubación, denominada "lag periode" por los autores anglosajones; 2) fase de aceleramiento en la multiplicación, seguida de una tercera fase, la de crecimiento logarítmico, caracterizada por un desarrollo extraordinariamente rápido, coincidente con el ascenso casi vertical de la curva; se admite una cuarta fase, caracterizada por una desaceleración en la multiplicación y que termina en una quinta fase llamada de equilibrio, durante la cual no se opera ningún cambio en la población biológica. Durante las dos primeras fases, las bacterias





parecen comportarse como si fueran inactivas, pero nada de ello ocurre, las bacterias sin aumentar en número incrementan grandemente su tamaño, siendo generados y activados gran número de enzimas con gran acopio de metabolitos, todos los cuales son fundamentales para que se verifique la multiplicación. En el crecimiento bacteriano es admitida una última fase, la fase de declinación, producida por el agotamiento del cultivo por el excesivo número de gérmenes.

El porque de las fases de equilibrio y declinación que son observadas en todas las curvas de crecimiento de los seres vivos, tiene su respuesta en que los factores físicos, químicos y biológicos son incapaces de soportar la razón incremento-tiempo del valor máximo de la reproducción; la siguiente comparación nos da idea de: una bacteria en condiciones óptimas de desarrollo que pueda reproducirse cada 20 minutos, sería capaz de originar dos millones de seres al final de las 7 horas, una masa bacteriana de más de dos millones de kilogramos en las 24 horas y en varios días de desarrollo llegar a exceder a la masa de la tierra; por ello los factores ambientales, en defensa de la naturaleza misma, ponen un límite a ese simpar desarrollo de los vivos.

Otro tanto cabe deducir de las curvas de crecimiento de la población humana del mundo (Gráf. 11), que a juzgar por el incremento adquirido a partir del Renacimiento, ha pasado de los 500 millones en aquella época, a 1.600 millones en 1900 y a 3.000 millones en 1960, lo cual hace una predicción de 6.000 millones para el año 2000, hecho que se ha denominado "explosión de la población mundial humana" que no es otra que la fase logarítmica del crecimiento de los humanos.

Siguiendo las corrientes de la economía política de ADAM SMITH y del utilitarismo de BENTHAM, TOMÁS MALTHUS en su famoso tratado de *Ensayo sobre la población*, publicado en 1797, expuso su teoría de que el ritmo del incremento de la población estaba sobrepasando rápidamente la producción de alimentos; mientras que la población humana aumentaba en proporción geométrica, la producción de alimentos no seguía este ritmo. No obstante, aunque la base teórica de MALTHUS ha sido cierta, sufrió el error de no considerar que durante los 170 años que han seguido después de la publicación de su obra, el progreso y desarrollo de las naciones han hecho aumentar de modo extraordinario los medios de producción y de conservación de alimentos, lo cual ha constituido un freno de la limitación impuesta y prevista por los factores ambientales.



Frente a un neomalthusianismo actual, sin contar con los sistemas de control de los nacimientos, se preveen nuevos métodos de incrementar la riqueza ganadera y agrícola del mundo. Prácticamente gran parte de la riqueza ganadera de India y Africa se hallan sin explotar, se preveen nuevos manantiales de proteínas animales a partir del "mantee", mamífero acuático de cinco metros de longitud, del "capybara" roedor de gran tamaño (dos metros de longitud) de las orillas de los ríos de Hispano-América y que como el anterior se alimenta de hierbas acuáticas; el gran antílope africano el "eland" es otra de las fuentes nutritivas del futuro, se recomienda el cultivo y aprovechamiento del mejillón, tal como se efectúa en nuestras costas gallegas, el aprovechamiento del pescado marino, etc., véase PIRIE (1967). Los estudios de la transformación industrial de la celulosa en hidratos de carbono asimilables, mediante digestiones bacterianas. Los aprovechamientos de la gran capacidad de síntesis de las clorellas vulgaris y de ciertos hongos, son otras fuentes nutritivas en perspectiva.

\* \* \*

El hombre en sí, o no ha evolucionado o ha evolucionado muy poco en cuanto a su integridad orgánica, lo que en verdad ha sufrido y está en continua evolución desde la aparición del hombre sobre la Tierra, son las consecuencias humanas: la cultura y la civilización y sus múltiples derivaciones y relaciones mutuas. Es evidente que el progreso científico es el fruto o consecuencia de una o múltiples reacciones de la mente humana, al enfocar estos problemas desde nuestro punto de mira biológico experimental, terminamos por aceptar que muchos procesos o reacciones bioquímicas siguen el curso evolutivo semejante, tales como: el crecimiento de los seres vivos, los efectos de toxicidad y de letalidad, las curvas dosis-respuesta, los antagonismos enzimáticos, el restablecimiento del poder contráctil del músculo, etc..., siguen las variaciones señaladas por una curva sigmoidea.

Si intentásemos expresar la evolución en el correr de los siglos, algunos aspectos de la existencia humana, tales como la evolución de los conocimientos físicos o bioquímicos o la de los conocimientos científicos de cualquier otra rama de la Ciencia, utilizando para ello, un patrón o índice arbitrario para cada caso al que referir el proceso evolutivo, nos encontraremos frente a una de esas curvas sigmoideas simétricas





en “fase de desarrollo”, semejantes a las descritas en cinética enzimática y que nosotros de modo esquemático exponemos en la Gráfica 12. En esta gráfica, expresión evolutiva de los conocimientos humanos, parecería indicarnos de que actualmente estamos viviendo en la llamada fase de desarrollo o crecimiento logarítmico de la referida curva, y en cuyos límites futuros de su evolución hállanse las metas humanas, a las cuales la humanidad puede llegar en su máximo desarrollo intelectual. Muy por encima de dichas metas humanas hállase el omnipotente o infinito Poder Divino.

En la gráfica aludida, podríamos a su vez representar el curso evolutivo de las civilizaciones humanas, cuyo punto de arranque a nivel cero tendría su representación la Prehistoria; siguiendo la rama horizontal inferior podríamos ver representadas las culturas primitivas; en el ángulo de ascenso (primera curvatura), estarían representadas las culturas antiguas y del medievo y ya en la verticalidad de la curva, el magno desarrollo del Renacimiento, y de las épocas Moderna y Contemporánea y en todo caso, en la futura inflexión que dará origen a la rama horizontal superior, nos señalará lo que hemos hecho en denominar “Babelismo Científico”. ¿No será este último, el que va a iniciar la flexión de la verticalidad de la supuesta curva? Punto final coincidente con el fin de la fase de crecimiento logarítmico en las curvas de esta clase.

¿Qué podrá acontecer, cuando los hallazgos científicos sobrepasen el grado de asimilación y de captación de la capacidad de la mente humana? ¿Nos hallaremos próximos a este angustioso momento? ¿Cuál será lo escatológico de este acontecer? Sea o no acertado este modo biológico de interpretación, estos son algunos de los interrogantes que están asomando en los horizontes de la Ciencia actual.

Las metas más o menos elevadas a las cuales puede llegar el desarrollo de los conocimientos humanos, van a depender además de la capacidad integrativa o asociativa de la mente humana, de la buena disposición de los hombres del futuro, esto es, del grado de corrección de todas esas circunstancias que están conduciendo la ciencia al Babelismo. En este último sentido han aparecido tres directrices:

1.<sup>a</sup> El deseo de la vida y el deseo de la cultura del cual nos habla Nicolás BERDIAEFF en su tratado del *Sentido de la Historia*, ante la muerte de la cultura espiritual ahogada por la civilización técnica y sin alma.

2.<sup>a</sup> La llamada evolución consciente propuesta por Julián HUXLEY.



### 3.<sup>a</sup> La evolución ascendente y convergente de TEILHARD.

Toda esta oscura situación del actual campo científico, nos va a explicar el porqué pasan también por momentos cruciales la Universidad y los Métodos de Enseñanza y el que actualmente en las Universidades Americanas se nombren unos "Comités permanentes de Curriculum", constituídos por relevantes miembros de las mismas, que son los encargados de realizar una actualización y síntesis de los programas de estudio.

Recordando a nuestro mejor filósofo del Renacimiento, el precursor de Manuel KANT por voz de don Marcelino, Juan Luis VIVES, citaba en la *Introduction ad sapientiam*, entre otras cosas: "El abuso en la disputa, la soberbia científica, el concepto utilitario del saber y el excesivo apego al magister dixit", como las causas de la corrupción de las ciencias; pues bien, he aquí cómo, después de transcurridos más de cuatro siglos, muchas de las causas apuntadas por VIVES han contribuido en parte a que la ciencia hallase sumida en este confuso maremagnum.

Fue este "excesivo apego al magister dixit el motivo por el cual, durante todo el medioevo y parte del renacimiento, se siguiera a pies juntillas la filosofía escolástica y su método deductivo puro, seguido por los aristotélicos, escolásticos, ergotistas o peripatéticos, que de todos esos modos se les nombra". Dicho método consistía en partir de unas premisas (que en el mejor de los casos pertenecían a un texto bíblico y en los casos peores y más frecuentes a los libros de ARISTÓTELES), de donde iban derivando conclusiones por la simple reflexión y sin comprobación ulterior por experimentos, con lo cual se comprenderá fácilmente a cuántos errores podía acarrear esta conducta si el punto de partida no era rigurosamente una verdad.

Hombres de una sensatez íntegra, como VIVES, aconsejaba a los aristotélicos "que se salieran de entre el polvo de los libros y consultaran a la naturaleza en sí misma, como hacían los antiguos, sin fiarse de una tradición ciega ni de hipótesis sutiles, sino estudiándola directamente por vía de la experimentación". Y nuestro compatriota anatómico, médico y filósofo también del siglo XVI, Francisco SÁNCHEZ (profesor de Toulouse y Montpellier), llegó a decir "que la ciencia no está en los libros sino en las cosas"; y tenía a ARISTÓTELES por "uno de los más agudos y sutiles escudriñadores de la naturaleza y uno de los más admirables ingenios que ha producido la débil naturaleza humana, pero afirmó que ignoró muchas cosas, que en otras muchas anduvo vacilante,



que enseñó no pocas con gran confusión, otras muy sucintamente, que otras las pasó en silencio o no se atrevió a tocarlas. Hombre era igual que nosotros y muchas veces, contra su voluntad, tuvo que dar muestras de la flaqueza humana”.

Por ello el método inductivo propuesto por FRANCISCO BACON (en el *Novum Organum*, 1620) se abrió paso fácilmente, puesto que tiene como punto de arranque el de un hecho de observación repetidamente comprobado. Por el cúmulo de hechos observados y recogidos y un esfuerzo sintético de la inteligencia, es obtenida una generalización, una ley. Pero, señores, la deducción bien practicada no se puede desdeñar como método de estudio para la ciencia, por ser el mejor comprobante de la inducción y, partiendo de la ley general, llega al hecho particular.

Nuestro mejor historiador médico, PEDRO LAÍN, haciendo un examen sobre la crisis del saber actual, admite entre otras orientaciones: “El descubrimiento de la misteriosidad, esto es, que en el seno de todo lo real late inexorablemente el misterio”. El hombre de hoy ha reconocido su propio límite, por eso los hombres de ciencia de nuestros días hablan de Dios de una forma que hubiera escandalizado a los de hace cincuenta años.

Este necio escandalizarse en el pensar de diversos postrenacentistas, que pusieron de moda la frase de AVERROES: “La creencia religiosa y el conocimiento científico son cosas completamente diferentes”. Este árabe-cordobés, autor de *El Colliget*, en cuya obra médica hay más discusiones galénicas que observaciones médicas, fue el primero que inició una batalla para la emancipación de la ciencia y de la investigación científica de la religión y de la mitología. Esta manera de enjuiciar los hechos arribó a que se sobrepasaran ciertos límites con los escritos demolidores y pseudocientíficos de un VOLTAIRE o de un FEDERICO NIETZSCHE, a quien don MIGUEL DE UNAMUNO lo tilda de “desdichado soñador”, por haber contribuído más que nadie a que se crean genios no pocos majaderos y se figuren tener almas de leones por haber aprendido sus aforismos; o como un ERNESTO HÆCKEL, quien con aplomo desconcertante se aventuró a proclamar suficientemente aclaradas cuestiones tan complejas y oscuras (origen de la vida, finalidad de la naturaleza, la aparición de la sensación y de la conciencia, razón y pensamiento, etc.), que no solamente eran enigmas para los verdaderos hombres de ciencia cuando él escribió su obra titulada *Los enigmas del Universo*, sino que continúan siéndolo en el momento actual y probablemente continuarán



siéndolo, al menos para todos aquellos que se obstinan en buscar explicaciones por medio de la investigación racionalista.

Para terminar, deseo recordar una frase de GALILEO: “En ciencia, la invocación de la voluntad divina no explica nada, por el mismo hecho de que lo explica todo; lo mismo que el explicar la atracción del imán por la “simpatía” es desentenderse de un cúmulo de cuestiones con una palabra sonora”; con lo cual venía a apoyarse en la filosofía de SANTO TOMÁS, quien no se valió de la fe para argumentar sus bases filosóficas, sino que, basándose o apoyándose en las corrientes filosóficas de su época, las utilizó para demostrar la existencia de Dios.





## IV

### BIBLIOGRAFIA

- AMALDI, G., *The nature of matter*, University Chicago Press (1966).
- ARIENS, E. J., *Molecular pharmacology*, vols. I y II, Academic Press (New York - London, 1964).
- BARLOW, R. B., *Introduction to chemical pharmacology*, Menthuen Co. Ltd. (London 1964).
- BELLEAU, B., *M. steric effects in catecholamines interactions with enzymes and receptors*, *Pharmacol. Rev.* (1966), 18, part 1, 131-140.
- BERGSON, H., *L'evolution creatice*, Presses Univ. de France (Paris, 1948).
- BERNARD, C., *Principes de Medicine Experimental*, Presses Universitaire de France (Paris, 1947).
- IDEM, *El método experimental*, Espasa Calpe (Buenos Aires, 1947).
- BUTLER, J. A. R., *La vida de la célula*, Ed. Labor (Barcelona, 1963).
- CAHEN, G., *Las conquistas del pensamiento científico*, Norte y Sur (Madrid, 1966).
- CANELLA, M. F., *Orientaciones de la Biológica moderna*, Espasa Calpe (Buenos Aires, 1940).
- CASTIGLIONI, A., *Historia de la Medicina*, Salvat (Barcelona, 1941).
- CLARK, A. J., *General Pharmacology*, Handbuch der experimentellen Pharmacologie (Springer Berlin, 1937), vol. IV.
- CUENOT, C., *Teilhard de Chardin*, Ed. Labor (Barcelona, 1965).
- FURCHGOTT, R. F., *The pharmacology of vascular smooth muscle*, *Pharmacol. Rev.* (1955), 7, 183.
- GADDUM, J. H., *Theories of drug antagonism*, *Pharmacol. Rev.* (1957), 9, 211.
- GAMOW, G., *The origin and evolution of the Universe*, American Sc. (1951), 39, 393.
- GARCÍA DE JALÓN, P., *Concepto, método y fuentes de la Farmacología*, Inédito, Ministerio de Educación (Madrid, 1948).



- IDEM, *Neurotransmisores colinérgicos*, Ponencia a la X Reunión de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (Valencia, mayo 1967).
- GÓMEZ BOSQUE, P., *Organización funcional del sistema nervioso*, Interamericana, S. A. (Madrid, 1965).
- HANAWALT, P. y HAYNES, R. H., *The repair of DNA*, Scientific Am. (1967), 216, 36-43.
- HARPER, N. J. y SIMMONDS, A. B., *Advances in drug research*, Academic Press (New York - London, 1965).
- HEISENBERG, W., *Los nuevos fundamentos de la Ciencia*, Norte y Sur (Madrid, 1962).
- HOLLAND, W. C., KLEIN, R. L. y BRIGGS, A. H., *Introduction to molecular pharmacology*, The Mac Millan Co. (New York, 1964).
- HOYLE, F., *The nature of the Universe*, Harper (New York, 1950).
- JENNINGS, H. S., *Bases biológicas de la naturaleza humana*, Espasa Calpe (Buenos Aires, 1942).
- LAÍN ENTRALGO, P., *Historia de la Medicina moderna y contemporánea*, Científico-Médica (Madrid, 1954).
- LINNEWEAVER, H. y BURK, D., *The determination of enzyme dissociation*, J. Am. Chem. Soc. (1934), 56, 658.
- MARTÍNEZ SALAS, J., *Soluciones relativistas al problema cosmológico*, Discurso de Apertura de Curso de la Universidad de Valladolid (1965).
- MEDAWAR, P. B., *La singularidad del individuo*, Acribia (Zaragoza, 1960).
- MENÉNDEZ Y PELAYO, M., *Ensayos de crítica filosófica*, Cons. Sup. de Inv. Científicas, Aldus, S. A. (Santander, 1948).
- MICHAELIS, L. y MENTEN, M. L., *Die kinetik der Invertinwirkung*, Biochem. Ztschr. (1913), 49, 333.
- NASON, A., *Textbook of Modern Biology*, John Wiley Sons Inc. (New York, 1965).
- ORTEGA Y GASSET, J., *La rebelión de las masas*, Espasa Calpe (Buenos Aires, 1933).
- IDEM, *España invertebrada*, Rev. Occidente (Madrid, 1955).
- IDEM, *Una interpretación de la Historia Universal*, Rev. Occidente (Madrid, 1966).
- PATON, W. D. M., *A theory of drug action based on the rate of drug receptor combination*, Proc. Roy. Soc. (London, 1961), B, 154, 21.
- PHILIPS, D. C., *The tridimensional structure of an enzyme molecula*, Scientific Am. (1966), 215, 78-90.
- PIRIE, N. W., *Orthodox and Unorthodox methods of meeting World food Needs*, Scientific Am. (1967), 216, 27-35.
- RAMÓN Y FERRANDO, F., *Reflexiones sobre la base física de la mente humana*, Discurso de Apertura de Curso de la Universidad de Salamanca (1958).

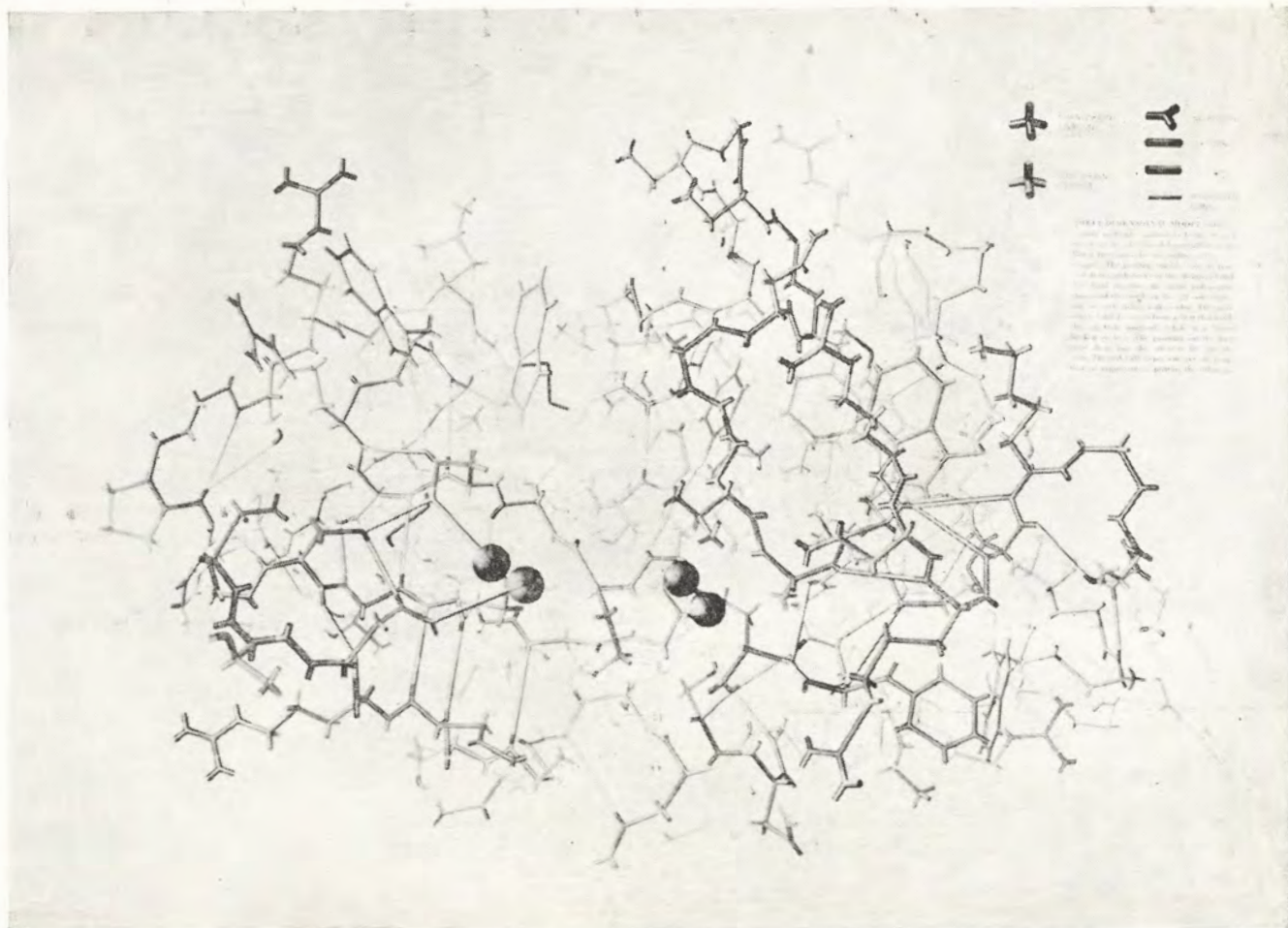


- RAMÓN Y FERRANDO, F., *Information, Entropy and Nervous System*, Perspectives in Biol. Med. (1962), vol. 3.
- RIAZA, J. M., *Ciencia y moderna Filosofía*, Ed. Católica, S. A. (Madrid, 1953).
- RUSSELL, B., *La sabiduría de Occidente*, Ed. Aguilar (Madrid, 1964).
- SÁNCHEZ DE LA CUESTA, G., *Galileo y la ciencia*, Gráf. Sevillanas (Sevilla, 1953).
- SCHRODINGER, E., *¿Qué es la vida?*, Espasa Calpe (Buenos Aires, 1947).
- STEPHENSON, R. P., *A modification of receptor theory*, Brit. J. Pharmacol. (1956), 11, 379.
- TEILHARD DE CHARDIN, P., *Le phenomene humain*, Du Seuil (Paris, 1955).
- IDEM, *L'avenir de l'home*, Du Seuil (Paris, 1959).
- TRIGGLE, D. J., *Chemical aspects of the autonomic nervous system*, Academic Press (New York - London, 1965).
- VON UEXKULL, J., *Ideas para una concepción biológica del mundo*, Espasa Calpe (Buenos Aires, 1945).
- IDEM, *Teoría de la vida*, Colección Europa (Madrid, 1944).
- UNAMUNO, M., *Contra esto y aquello*, Espasa Calpe (Madrid, 1957).
- WADDINGTON, C. H., *La naturaleza de la vida*, Norte y Sur (Madrid, 1963).
- VON WEIZSAKER, C. F., *La importancia de la Ciencia*, Ed. Labor (Barcelona, 1964).
- WHITEHEAD, A. N., *Science and the modern World*, Cambridge Univ. Press (1926).





# LAMINAS



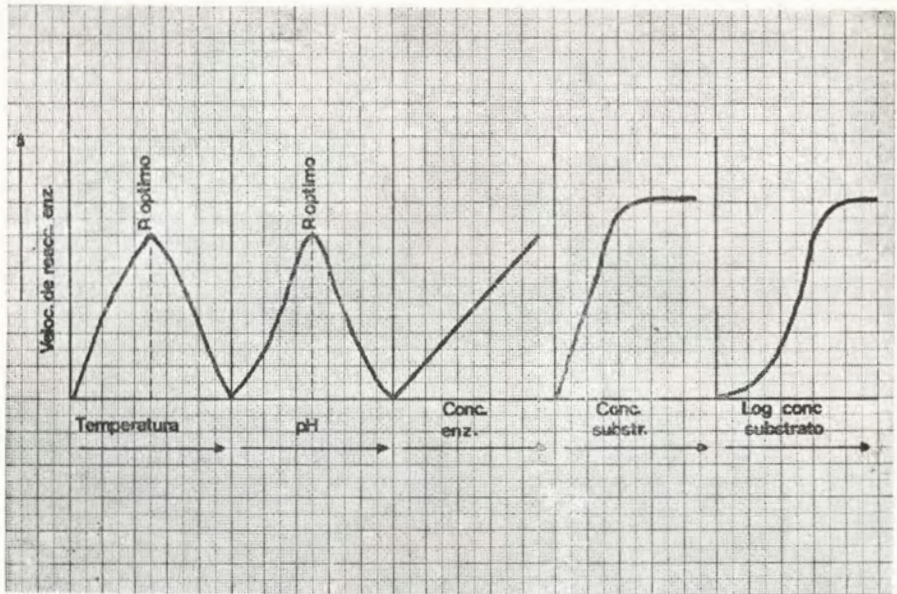
Gráf. 1.—Estructura tridimensional del lizosima (según Phillips).



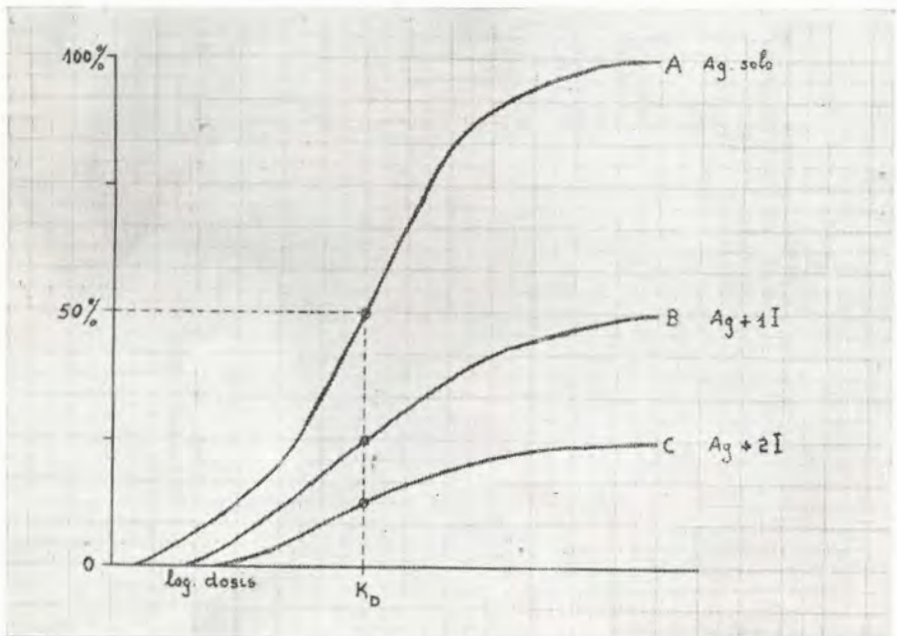




LAMINA IV

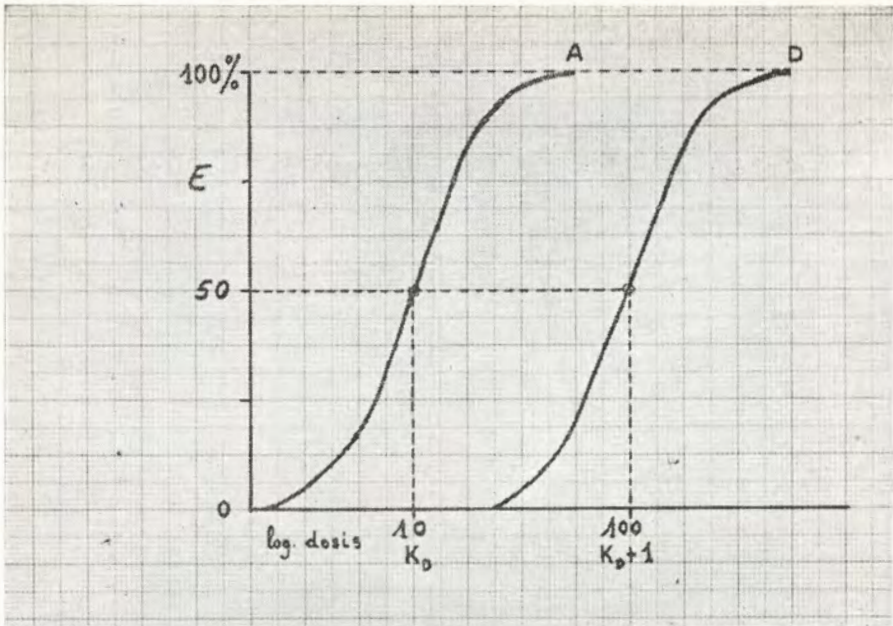


Gráf. 4.

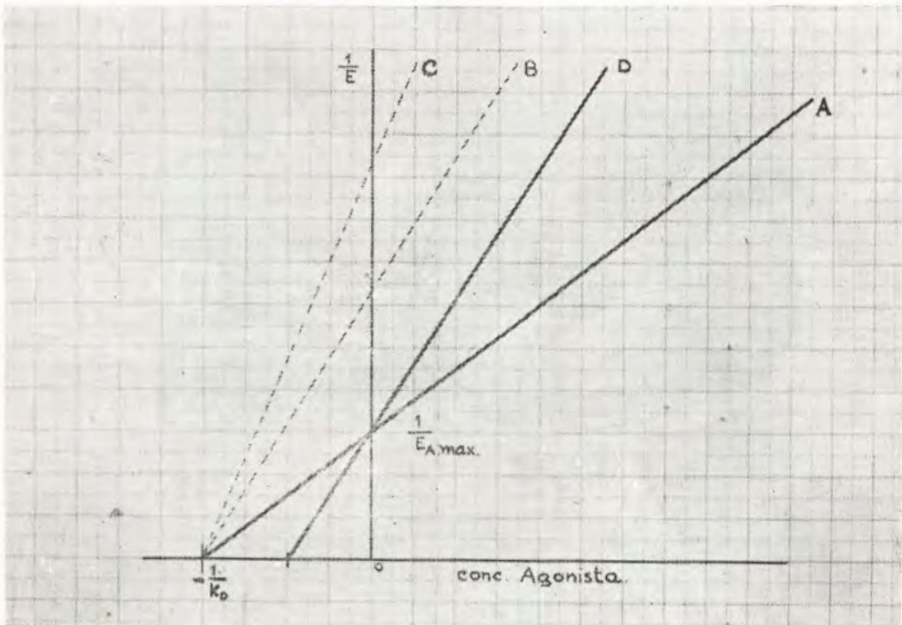


Gráf. 5.—Nótese que las tres curvas: A, B y C poseen el mismo valor de la  $K_D$ . B y C son las respuestas correspondientes a un antagonista no competitivo (según Ariens).



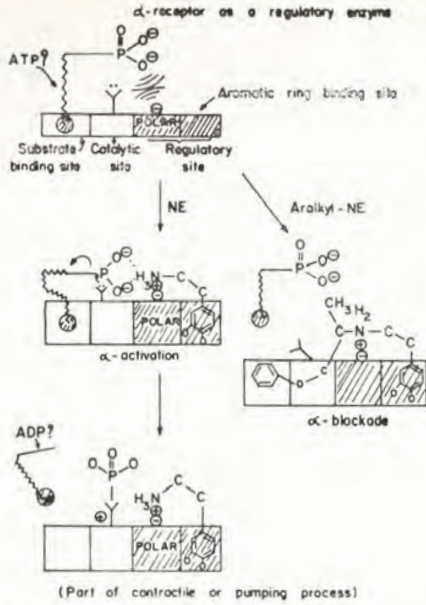


**Gráf. 6.**—La curva A es una curva dosis-respuesta del Agonista y la D fue obtenida por la interacción de un antagonista de tipo competitivo. Nótese que ambas curvas dan respuestas máximas, pero poseen muy diferentes valores de la KD.

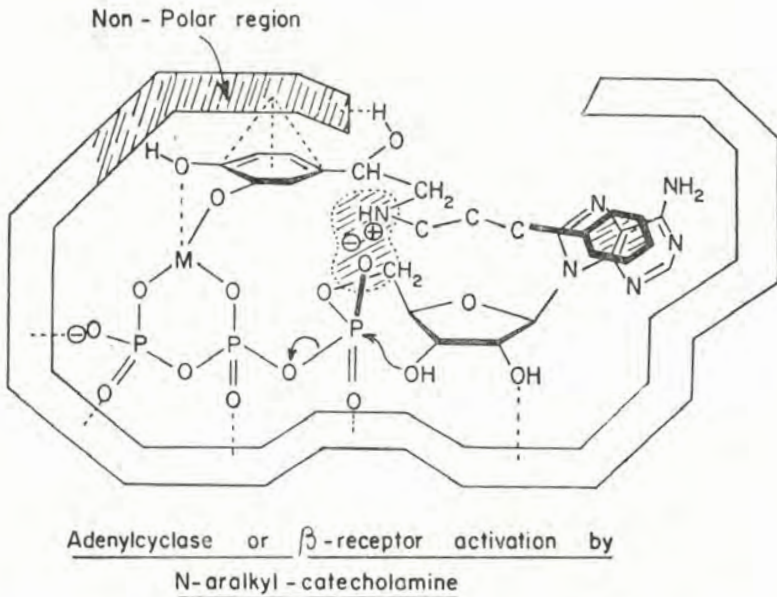


**Gráf. 7.**—Representación lineal de la interacción farmacológica según la ecuación de Lineweaver-Burk. La línea D representa un antagonismo por competición con una mayor KD, da respuesta máxima igual a la del Agonista «A» solo. Las líneas C y B representan antagonismos no competitivos con valores idénticos de la KD a la del Agonista no producen efecto máximo (según Ariens).

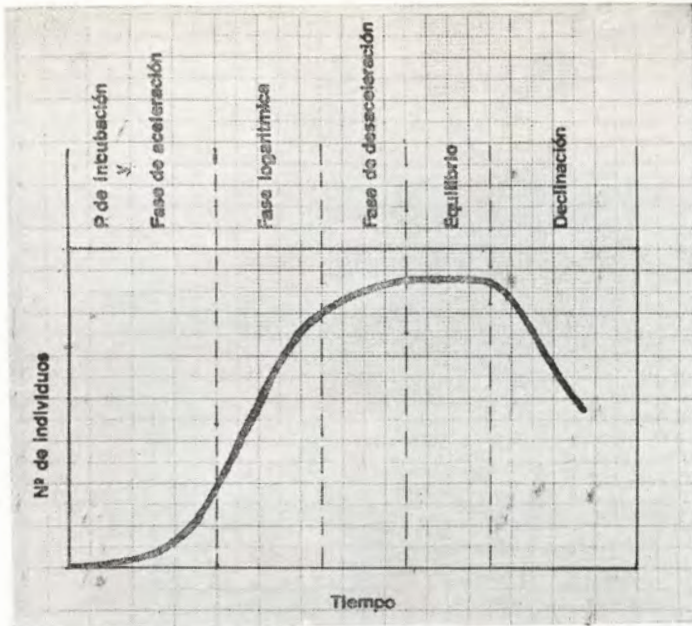




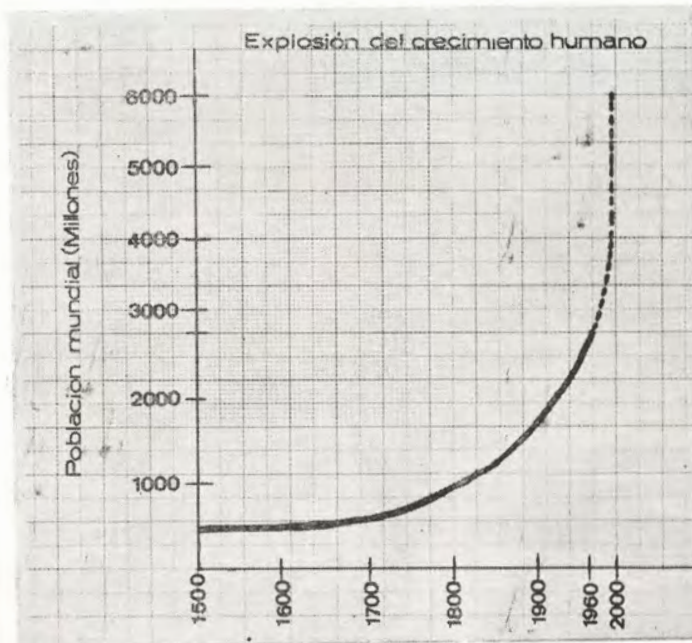
Gráf. 8.—Estructura funcional de un receptor adrenérgico alfa (según Belleau).



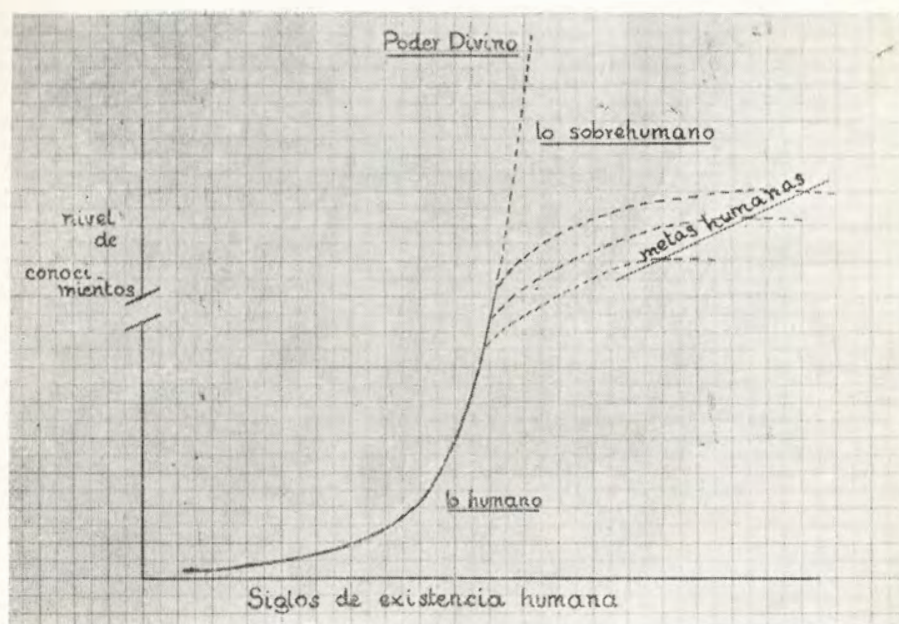
Gráf. 9.—Estructura funcional de un receptor adrenérgico de tipo beta (según Belleau).



Gráf. 10.—Curva de crecimiento de una población o población.



Gráf. 11.—En las abscisas: años desde 1500 hasta el año 2000 (tomado de Alvin Nason).



Gráf. 12.



ACABOSE DE IMPRIMIR ESTE DISCURSO DE APERTURA  
DEL CURSO ACADÉMICO 1967-68, DE LA UNI-  
VERSIDAD DE VALLADOLID, EL DÍA 30 DE  
SEPTIEMBRE DE 1967, EN LOS TA-  
LLERES DE LA EDITORIAL  
"SEVER-CUESTA", DE  
VALLADOLID

