

EDITORIAL

EL AZAR Y LA NECESIDAD DE JACQUES MONOD A 50 AÑOS DE SU PUBLICACIÓN

Este texto está basado en un seminario impartido el sábado 19 de junio de 2021.
<https://www.facebook.com/biologiamolecularmexico>
<http://www.biologiamolecularmexico.com/>

Estamos conmemorando 50 años de que Jacques Monod publicara el libro "EL AZAR Y LA NECESIDAD", un texto que ha marcado a generaciones. Ante la imposibilidad de hacer un análisis de todo el libro, se desglosarán algunos de los planteamientos centrales de los aspectos de Biología Molecular. Comenzaré detallando la estructura general del libro. En los dos primeros y el último capítulo, Monod se avoca a desarrollar su visión filosófica, epistemológica e histórica. Aunque no voy a profundizar en esos capítulos, simplemente voy a dejar apuntadas algunos de sus planteamientos. En el primer capítulo se desarrolla el concepto de la **Teleonomía**, que define como una aparente meta en los sistemas biológicos, sin apelar a una causa final o metafísica. Se refiere al atributo de tener un propósito aparente y de orientación a objetivos, de las estructuras y funciones de los organismos vivos, lo cual deriva de su historia biológica y de su adaptación evolutiva. Opone este concepto a la teleología desarrollada en parte por Teilhard de Chardin, que significaría un destino preconcebido e inevitable. De igual manera introduce el concepto de reproducción invariante que va a llamar **invariancia**. También define lo que él llama morfogénesis molecular autónoma como **emergencia** (en el sentido de que surge). En el capítulo dos elabora sobre diferentes concepciones vitalistas y animistas en particular sobre la visión teleológica del materialismo dialéctico, que se deriva de Hegel. En el último capítulo, comenta sobre el principio de la objetividad que considera fundamental. Para Monod las ideas son el motor de la historia, asociadas a una ética del conocimiento. Monod señala que el suyo es un punto de vista materialista, no dialéctico, idealista y deliberado.

Me voy a centrar en lo que define Monod como su objetivo general que es develar el conocimiento que emana de la nueva biología (en 1970) *i. e.*, la biología molecular. Parafraseando a Monod en su prólogo: "No había nada parecido en el conocimiento científico antes del advenimiento de la biología molecular". Pero me voy a tomar una pequeña libertad y no voy a tratar los temas en el orden en que los desarrolla Monod en su libro, si no voy a tratar de hacer una narrativa en un orden cronológico de cómo es que Jacques Monod y la biología molecular fueron caminando juntos.

Para empezar, quisiera mencionar un suceso que me parece que es clave para Monod y es el evento en el que antes de hacer su tesis doctoral, gracias a Boris Ephrussi, Monod hace una visita al laboratorio de Thomas Hunt Morgan en California, en 1936. Aquí hay una anécdota muy interesante. Monod se había graduado de licenciado en Ciencias y en particular podríamos decir que era un biólogo y en 1934 había participado en un viaje de expedición científica a Groenlandia en un barco llamado *Pourquoi pas?* (¿Porque no?). En 1936 pensaba repetir el viaje naturalista. Pero Ephrussi le explicó de qué se trataba la genética y le consiguió la beca para viajar a Estados Unidos. Afortunadamente convenció a Monod, porque ese año el barco de la expedición naufragó y no hubo sobrevivientes. Indiscutiblemente aquella estancia de un año en el laboratorio de Morgan fue una revelación para Monod en todos sentidos. Por un lado, presencié una forma de trabajar y de hacer ciencia totalmente distinta; pero además tuvo la posibilidad de entender y de discutir cómo es que de manera independiente, las le-

yes que originalmente describió Mendel habían sido redescubiertas y se comprendía aunque fuera de una manera muy general cómo es que fluía la información genética. También, en el texto de Monod se percibe como entendió a la llamada teoría sintética (neodarwinismo), que en lo general se interpreta como la integración ("*le mariage*") de la teoría de la evolución de las especies por la selección natural de Charles Darwin, la teoría genética de Gregor Mendel como base de la herencia genética, la mutación aleatoria como fuente de variación y la genética de poblaciones (Los principales artífices de esta integración fueron Ronald Fisher, J. B. S. Haldane y Sewall Wright en 1930 - 1940). Estos planteamientos eran muy modernos y tremendamente revolucionarios, pero tenían un pequeño hueco en el sentido de que, en ausencia del conocimiento de las bases físicas de la herencia, los planteamientos resultaban, por un lado, un poco nebulosos y por el otro lado difíciles de aterrizar en términos concretos. Cito a Monod: "*.....la teoría de la Evolución, aunque dominando a la biología entera, permanecía como suspendida mientras no se elaborara una teoría física de la herencia*". Inclusive, el mismísimo Morgan un poco antes de la visita de Monod (*circa* 1935), había comentado: "he pasado dos años induciendo mutaciones y cultivando estas moscas sin obtener ningún resultado comprensible o interesante". De hecho, en aquellos años, el grupo intelectualmente dominante, llamado el grupo del fago liderado por Max Delbruck, Salvador Luria y Alfred Hershey, se había planteado el descubrir nuevas leyes de la física en la biología para explicar el fenómeno hereditario. Afortunadamente, si bien estas ideas del grupo del fago parecían románticas, en la práctica eran muy concretos y, de hecho, sus experimentos de la fluctuación demostraron con claridad el que la selección natural también opera en las bacterias. Cuando Monod regresó a Francia y terminó la guerra, tuvo oportunidad de leer los trabajos del grupo del fago e inclusive llegó a considerar el trabajar en este campo. De hecho, el grupo del *Institut Pasteur* (André Lwoff, Jacques Monod y François Jacob), colaboraron con el grupo del fago de manera importante y podríamos decir que entre ambos establecieron las bases de la genética microbiana.

Sin lugar a duda, Monod llega a un punto crucial tanto en su carrera, como en el libro, cuando aborda la estructura de dimensional de la molécula de DNA, la llamada doble hélice propuesta por James Watson y Francis Crick en 1953 y por supuesto una de las grandes piedras angulares de la biología molecular. Antes de que se propusiera el modelo, durante la primera mitad del siglo XX, como se señaló antes, muchas cosas quedaban nebulosas y en ocasiones ambiguas, pero todo cambió con la llegada del modelo porque claramente éste explicaría cómo es que la información pasa de generación en generación y cómo esta información se expresa en cada individuo. Y no sólo eso, el modelo, les permitió a Jacob y Monod, tener una visión absolutamente concreta de cuál era el modelo de regulación que estaban generando. En el libro Monod hace mucho énfasis en que gracias al apareamiento complementario de los nucleótidos la reproducción se lleva a cabo de manera "invariante" donde evidentemente, "invariante" lo ponemos entre comillas. Es claro que ve una manera contundente de explicar el que los hijos se parezcan a los padres. Pero por supuesto, no le pasa desapercibido el hecho de que en la copia complementaria puede haber errores (mutaciones), que también se heredan a la descendencia y que por supuesto él interpreta como la materia prima básica de la evolución. En los tiempos de Morgan por decirlo así, la mutación estaba considerada casi como una mala palabra. Se hablaba del efecto deletéreo de las mutaciones, porque se veía que las moscas mutantes tenían alteraciones en las alas, en los ojos, etcétera. Por más de que en los años treinta y cuarenta del siglo XX, se postulara que las variaciones (mutaciones) aleatorias participaban en el proceso evolutivo, el cambio conceptual a partir de la doble hélice es fenomenal y entonces se entiende de manera muy concreta cómo es que se puede explicar, como dice Monod en su libro parafraseando a Demócrito, que del azar surja la necesidad.

Por supuesto Monod se da cuenta de la riqueza de la mutación, la variabilidad que genera, e inclusive intenta cuantificarla. Aquí, se anticipa a la visión que tenemos actualmente de la enorme variabilidad que poseemos a nivel molecular, evidenciada, por ejemplo, en los

polimorfismos de un solo nucleótido. No puedo dejar de mencionar que, en algún momento, el hecho de que existan especies que tienen una gran estabilidad anatómica/morfológica, a lo largo de millones de años, le hace un poco de mella a Monod. Él menciona a la llingula y podríamos mencionar al Celacanto (mal llamado fósil viviente). Efectivamente en ambos casos lo que vemos es que morfológicamente estos organismos han tenido muy poco cambio a lo largo de millones de años. En este punto se le pasa un poco de largo a Monod tanto el Reloj Molecular propuesto, por Emile Zuckerkandl y Linus Pauling (1962), así como la Teoría Neutral de Evolución Molecular propuesta por el profesor Motoo Kimura (1968), ambas desarrolladas antes de la publicación del libro y que básicamente consideran que no todas las mutaciones son ni adaptativas, ni deletéreas, sino pueden ser neutras.

En esta sección del DNA, un párrafo que llama la atención es el siguiente: "*El gen es un cristal aperiódico, en el sentido de que la secuencia no es repetitiva y totalmente libre. La estructura (D. H.), puede acomodar todas las secuencias posibles*". Aquí lo que hace Monod, es parafrasear a Erwin Schrödinger, quien el 1944, en su libro "*What is Life*" justamente había especulado que el gen debería ser un cristal aperiódico. Es sorprendente esta propuesta puramente teórica de Schrödinger, porque en ese año, el grupo de Oswald Avery apenas había sugerido tímidamente que el DNA era la substancia de la cual estaban hechos los genes (resultados que no fueron aceptados inmediatamente). Claramente Monod percibe, a partir del modelo sugerido por Watson y Crick que, con diferentes secuencias de nucleótidos, la estructura tridimensional general de la doble hélice se mantiene *grosso modo*. Esta característica explica porque el DNA nativo, purificado y "deshidratado", no forma cristales verdaderos sino fibras. Seguramente Monod, aunque no lo menciona, sabía que los patrones originales de difracción de rayos x de Rosalind Franklin que sirvieron para que Watson y Crick confirmaran su modelo de la doble hélice, se derivaban de fibras de DNA y no de verdaderos cristales. Cristales verdaderos de DNA no fueron obtenidos sino a partir de los años ochenta del siglo pasado, lo cual da mucho crédito al comentario de Monod, al respecto del cristal aperiódico.

Otro de los temas que no le pasa de largo es por supuesto, el hecho de que en la secuencia de nucleótidos está implícita la codificación de la secuencia de residuos de aminoácido en las cadenas polipeptídicas. Esta es la segunda dimensión de las capacidades del gen; siendo por supuesto en la primera, la capacidad de transmitir la información de generación en generación. Aquí, entra a desarrollar lo que son los flujos de información entre las macromoléculas informacionales DNA, RNA y proteína. En particular Monod, hace mucho énfasis en lo que él llama la irreversibilidad de la traducción. Dicho de otra manera, es una forma de referirse al Dogma Central de la Biología Molecular propuesto por Francis Crick en 1958, que establece que una vez que la información ha pasado a proteína ya no puede salir de ahí, (que es por supuesto una forma de decir en la traducción es irreversible).

Por supuesto el punto culminante del libro "El Azar y la Necesidad" es el modelo del operón y lo que de éste se deriva. Es imposible desarrollar el tema íntegramente, pero vale la pena mencionar que cuando Monod regreso a Francia después de su estancia en California, comenzó a hacer curvas de crecimiento bacteriano en diferentes medios y al particular André Lwoff recuerda que cuando creció a las bacterias en glucosa y lactosa observó un crecimiento bifásico o diáuxico como lo llamo Monod. En diciembre de 1940, entró al laboratorio de Lwoff y le preguntó cómo se podría interpretar la curva. Lwoff le respondió que podría estar relacionado con la *adaptación enzimática*, a lo que Monod preguntó ¿Qué es eso? El resto es historia. A partir de ahí, comenzó el análisis de ese fenómeno. Evidentemente, a partir del modelo de la doble hélice las mutaciones que generaban en las diferentes regiones del operón fueron adquiriendo sentido. Pero sin lugar a duda, la integración y comprensión de las mutaciones que afectaban al gen regulador, al promotor, al operador y a los genes estructurales requirió no sólo de una enorme paciencia, sino de una inteligencia profunda y una enorme capacidad de conceptualizar los resultados. Es claro que con el modelo de la doble hélice, Jacob y Monod estaban en una situación radicalmente diferente a la de T. H. Morgan porque el modelo físico les permitía "ver", aunque aún no pudieran conocer la se-

cuencia de nucleótidos. Veintiún años después de ver la curva de crecimiento bifásico, Jacob y Monod publicaron el trabajo que resumía la esencia del modelo del operón. Cuatro años después, en 1965, recibían junto con Lwoff el premio Nobel. El modelo del operón de lactosa continúa siendo el paradigma de regulación de la expresión génica. Independientemente de su valor intrínseco, veamos ahora algunas derivaciones muy importantes del modelo.

En los experimentos que llevaron a cabo Monod y sus asociados en los años cincuenta, hicieron una observación que les parecía curiosa y es que cuando hacían los análisis de las recombinaciones de las mutaciones, los cambios en los patrones de expresión eran muy rápidos. Dentro de las implicaciones biológicas del modelo de la doble hélice estaba claro que la información en la secuencia de nucleótidos tenía que pasar a la secuencia de residuos de aminoácido en las proteínas. Paul Zamecnik había demostrado que la síntesis de proteínas se llevaba a cabo en unas partículas constituidas de proteínas y RNA (los ribosomas). Consecuentemente, se generó la hipótesis de un gen, un ribosoma, una proteína. El problema respecto a los cambios en los patrones de expresión, es que el RNA ribosomal es muy estable y por lo tanto la hipótesis anterior era incompatible con los resultados de Monod y sus colaboradores, de tal suerte, que en la publicación del modelo del operón propusieron que debería de haber una molécula lábil que llevaría la información de los genes a los ribosomas. Con esta propuesta en mente, de manera casi inmediata Sydney Brenner, François Jacob y Matthew Meselson, llevaron a cabo ingeniosos experimentos que demostraron que, efectivamente, existía un intermediario inestable que llevaba la información de los genes a los ribosomas para llevar a cabo la síntesis de proteínas. *Voilà*, había llegado la pieza del rompecabezas que faltaba: el RNA mensajero (mRNA) y Monod tuvo un papel fundamental en su descubrimiento. Pero además la propuesta y el descubrimiento del mRNA tiene otra consecuencia muy importante en relación con el código genético.

Casi inmediatamente después de que Watson y Crick propusieran su modelo, derivaron lo que se ha llamado las implicaciones biológicas

o genéticas del modelo de la doble hélice. Claramente cómo quedó plasmado en el trabajo original, el apareamiento complementario de nucleótidos inmediatamente sugiere una manera en la cual se copia la información y pasa de generación en generación (primera dimensión). Pero también proponen que debe de existir en la secuencia de nucleótidos un cifrado para transmitir la información de los genes a las proteínas (segunda dimensión). Las reglas informacionales en la copia de la información de ácido nucleico a ácido nucleico, no se veían demasiado complicadas desde el punto de vista molecular, *i. e.* adenina se aparea con timina y guanina se aparea con citosina en el caso de las transferencias de información DNA-DNA y adenina se aparea con uracilo y guanina con citosina en el caso de la transferencia DNA-RNA. Llamemos a esto, el lenguaje nucleotídico. Pero las reglas de la transferencia de información en la segunda dimensión claramente se veían mucho más complejas. Durante casi una década varios investigadores notables fueron deduciendo algunas de las características que debería de tener el cifrado genético. Establecieron que cada tres nucleótidos deberían de significar un aminoácido (tripletes / codones); en consecuencia, el código debería de ser redundante (degenerado) *i. e.*, algunos aminoácidos deben de estar cifrados por más de un codón; el código no debe ser ambiguo y se debe de leer sin pausas. Pero por supuesto hay una característica que no podía ser deducida: ¿cuál es la correspondencia informacional inequívoca entre cada codón y cada aminoácido? Por decirlo así, se tenía la lista completa de los 64 codones y la lista completa de los 20 aminoácidos, pero no había manera de correlacionar una lista con la otra. Aquí viene el impacto que tuvo la propuesta del mRNA. Ese mismo año (1961), Heinrich Matthaei, tuvo la brillante idea de sintetizar mensajeros sintéticos y junto con Marshall Nirenberg montaron un sistema de traducción *in vitro* y demostraron por primera vez que el codón UUU, significaba fenilalanina. Se había elucidado la primera asignación inequívoca de un codón y su correspondiente aminoácido. El resto es historia y en unos pocos años todos los codones habían sido asignados. Jacob y Monod no dilucidaron el código genético, pero su propuesta de esa molécula inestable que lleva la información de los genes a los ribo-

somas fue fundamental para el abordaje que permitió su elucidación. Como ha sido mencionado por otros autores, el RNA mensajero fue la Piedra Rosetta de la biología molecular que permitió descifrar el código genético.

Otra de las ramificaciones fundamentales del modelo del operón que presenta Monod en su libro tiene que ver por supuesto con el hecho de que el represor tiene que reconocer a la secuencia de nucleótidos del operador y también tiene que interactuar con la lactosa que es el regulador alostérico. La propuesta original del mecanismo de las transiciones alostéricas lo publicaron Monod, Jeffries Wyman y Jean-Pierre Changeux en 1965. Es curiosa, en el trabajo original, la siguiente cita: *"Es cierto que todos los cuerpos, aunque no tengan sentido, tienen percepción; porque cuando un cuerpo se aplica a otro, hay una especie de elección para abrazar lo agradable y excluir o expulsar lo ingrato; y ya sea que el cuerpo sea el alterante o el alterado, siempre una percepción precede a la asociación; porque de lo contrario todos los cuerpos serían iguales entre sí"* Francis Bacon (alrededor de 1620). Se ve que Monod gustaba de hacer citas con cierta erudición. En esta sección del libro desarrolla con bastante detalle, el cómo prácticamente todo lo que él llama ontogenia molecular y redes de regulación dependen de interacciones débiles no covalentes entre diferentes moléculas. Las interacciones más simples ocurren en los apareamientos complementarios entre las cadenas de nucleótidos. También estas interacciones esteroespecíficas se dan entre las subunidades de un oligómero al ensamblarse, que sería el caso del represor de lactosa, que es un tetrámero y por supuesto, estos reconocimientos se dan entre proteínas y ácidos nucleicos. Monod menciona el ensamblaje del ribosoma, pero en este caso, un buen ejemplo es el represor de lactosa que tiene que encontrar en los casi 4 millones y medio de nucleótidos del genoma de la bacteria una pequeña sección de 23 nucleótidos y lo hace con una velocidad que a Monod le parece sorprendente y agregaríamos que además es capaz de discriminar entre diferentes versiones similares de la secuencia de nucleótidos (los tres operadores).

Por último, voy a comentar sobre lo que Monod llama la *ultima ratio* de la Teleonomía y

que me parece que podría interpretarse como el último secreto de la Teleonomía. Aquí, se refiere a algo que no por sencillo es menos trascendente y así lo entienden Monod. La secuencia de residuos de aminoácido determina la estructura tridimensional de la proteína y es evidente que es aquí donde ve más claramente la relación entre el azar y la necesidad. Dado que la mutación ocurre al azar y sin intención, las posibilidades de cambio son enormes, pero de estas solo algunas derivan en cambios aceptados por la selección natural. Cito a Monod: **"Azar** captado, conservado, reproducido por la maquinaria de la invariancia y así convertido en orden, regla, **necesidad**. De un juego totalmente ciego, todo, por definición, puede salir, incluida la misma visión". Claramente está jugando con su cita inicial de Demócrito: *"Todo lo que existe en el universo es fruto del azar y de la necesidad"*. Evidentemente, queda deslumbrado por el hecho de que la estructura tridimensional de una cadena polipeptídica dependa en primer lugar, de la secuencia de nucleótidos en los genes y de las mutaciones que ocurren en éstas y que dan lugar a las secuencias de residuos de aminoácido que derivan en estructuras tridimensionales con una función. Por supuesto en este segmento Monod está dando crédito y reconociendo al gran paradigma propuesto por Christian Anfinsen, quien había llevado a cabo experimentos que efectivamente demostraron que la estructura tridimensional de las proteínas está determinada por su estructura primaria. En esta misma discusión, Monod parafrasea la llamada paradoja de Cyrus Levinthal que se refiere al hecho de que en el tubo de ensayo, la velocidad de plegamiento de una cadena polipeptídica desnaturalizada ocurre en segundos o en milisegundos, siendo que si ésta, intentara todas las conformaciones tridimensionales posibles hasta llegar a su conformación nativa, se tardaría millones de años. Claramente la estructura y la función se han desarrollado de manera paralela y complementaria dependiendo del azar para determinar la necesidad.

Es notable la visión de Monod que lo lleva a escribir un libro que en gran medida sigue teniendo vigencia. No hay que olvidar que hace 50 años la biología molecular había llegado a su fase académica y en términos generales se

entendía cómo se daban los flujos de información entre las macromoléculas informacionales, la esencia de la regulación génica y se percibía ya cuáles eran las fuentes de la evolución molecular. El impacto de este conocimiento en lo que había de venir es enorme. Monod falleció prematuramente en mayo de 1976 y ya no alcanzó a ver la revolución metodológica y conceptual que llegó un poco más tarde. Ciertamente la biología molecular tenía aún mucho por delante y con la llegada de la tecnología del DNA recombinante el conocimiento fue llevado a niveles que no se imaginaban en la época heroica de la biología molecular. En aquella época tener la secuencia completa de un genoma era simplemente un sueño. Pero no hay que olvidar que la clonación molecular fue posible gracias a este desarrollo inicial de la disciplina. Fred Sanger no hubiera desarro-

llado las técnicas de secuenciación si antes Arthur Kornberg no hubiera establecido las bases de cómo es que se lleva a cabo la síntesis de DNA. Pienso qué a Monod le hubiera encantado ver los usos prácticos de la regulación del operón de lactosa en los vectores de clonación que se desarrollaron décadas después, por ejemplo, el pBlueScript. Sin lugar a dudas, en *El Azar y la Necesidad*, Jacques Monod demostró porque es uno de los constructores de esta disciplina.

Dr. Víctor Valdés
Laboratorio de Biología Molecular y Genómica.
Departamento de Biología Celular.
Facultad de Ciencias, UNAM.
vvaldes@unam.mx