



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen

Volume index

Comité Editorial

Editorial Board

Comité Científico

Scientific Committee

Normas para los

autores Instruction to

Authors

Derechos de autor

Copyright

Contacto/Contact:

ENFOQUES FUNDAMENTALES DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA A LA INVESTIGACIÓN DE PROCESOS BIOLÓGICOS

¹María Eugenia Batsche de Ortiz PGCert. ²Luis Manuel López Dávila PhD.

¹Corporación Pharmalat S.A.-Guatemala
²Universidad de San Carlos de Guatemala
Guatemala

Email: [maebatsche @ gmail.com](mailto:maebatsche@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:44-56.-

[Comentario de la revisora Dra. María Dolores Badía MD. PhD.](#) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Burgos. España.

[Comentario del revisor D. Carlos G. Musso, MD.](#) División Oncohematología, Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Servicio de Nefrología, Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El presente ensayo emplea la Técnica de Investigación Documentada y pretende de forma sencilla y fácil lectura, recopilar diferentes definiciones que establecen las bases en las que se fundamenta la Ciencia de la Biología Molecular, la cual constituye una ciencia multidisciplinaria por la confluencia de investigaciones en otras disciplinas como Genética, Fisiología, Matemática e Informática entre otras, lo que se logra explicar la naturaleza, estructura, función dinámica y alteraciones de las macromoléculas y micro moléculas biológicas.

En el ensayo se describen las técnicas actuales que la Biología Molecular emplea como la PCR, Electroforesis, Microarrays para la investigación del ADN, ARN y proteínas mediante las cuales ha logrado la investigación profunda de temas científicos y en una amplia variedad de problemas que afectan la condición humana.

Con la lectura del ensayo se obtiene la comprensión de como la integración de múltiples procesos biológicos, es fundamental para la célula viva y constituyen el objetivo principal del estudio de la Biología Molecular.

PALABRAS CLAVE: Procesos biológicos, técnicas de investigación, bases fundamentales, alcances.

ABSTRACT.

This document is a type of study that uses the Bibliographical Documented Investigation technology and in a simple way compile different definitions that establish the bases on which is based the Science of the Molecular Biology, which constitutes a multidisciplinary science for the confluence of researches in other disciplines as Genetics, Physiology, Mathematics and Computer science among others , what explains the nature, structure, dynamic function and alterations of the macromolecules and mike biological molecules.

In the essay the current technologies that the Molecular Biology uses such as the PCR, Electrophoresis, Microarray are described, for DNA, RNA, proteins through which it has achieved the deep investigation of scientific topics and in a wide variety of problems that affect the human condition.

With the reading of the essay the is easily to understand of how the integration of multiple biological processes, it is fundamental for the living cell and they constitute the principal aim of the study of the Molecular Biology.

KEY WORDS: : biological processes, research techniques, fundamental bases, scopes.

Abreviaturas

- ADN: Acido desoxirribonucleico
- ARN: Acido ribonucleico
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- STR: Repeticiones cortas en tandem
- ADNc: ADN complementario
- ADNm: AND mensajero
- ELISA: Enzyme linked inmuno sorbet assay

INTRODUCCIÓN

La Biología Molecular estudia principalmente las interrelaciones de los diferentes sistemas de la célula, lo que incluye muchas relaciones, entre ellas del ácido desoxirribonucleico (ADN) con el ácido ribonucleico (ARN), la síntesis de proteínas, el metabolismo, y el cómo todas esas interacciones se regulan para conseguir un afinado funcionamiento de la célula^{1,2}.

El progresivo aumento de publicaciones científicas plantea la necesidad de sintetizar los resultados, actualizarlos, informar sobre el tema, dar a conocer nuevos descubrimientos, comparar la información de diferentes fuentes y las tendencias de los investigadores.

El ensayo emplea la Técnica de Investigación Bibliográfica Documentada en las bases de datos electrónicos de PubMed, SciELO, Clinical Key, Medline desde 1990 a 2017 y está estructurado en cinco partes de la siguiente manera: la primera hace referencia a algunos

antecedentes conceptuales que evidencian la integración de que múltiples procesos son fundamentales para la célula; en la segunda se encuentran diversas definiciones de la Biología Molecular que permiten delimitar, precisar y aclarar de forma sencilla las bases en las que se fundamenta; la tercera aborda la relación que tiene la Biología Molecular con otras ciencias, ya que está constituida por la confluencia de las investigaciones en otras disciplinas como la Biología, la Química, la Genética y la Bioquímica, particularmente estas dos últimas; la cuarta contiene los alcances de la Biología Molecular no solamente en la investigación de temas científicos, sino en una variedad de ámbitos que van desde el desarrollo de una biomolécula para la producción de un fármaco, pasando por su importancia y contribución en la medicina preventiva y diagnóstica, así como la secuenciación de genomas de distintos seres vivos hasta el desarrollo de alimentos genéticamente modificados y; finalmente, se aborda lo relacionado propiamente a las técnicas moleculares que se emplean en la actualidad para análisis de gran precisión del ADN, ARN, proteínas y cómo sus variaciones determinan la salud o enfermedad de un organismo.

Su objetivo consiste en describir la importancia de comprender las bases conceptuales de la Biología Molecular, disciplinas en las que se apoya, cuáles son sus alcances, su interrelación con otras ciencias y cómo la aplicación de las técnicas de uso actual, pueden llegar a esclarecer las intrincadas redes de procesos metabólicos en el organismo.

Antecedentes Conceptuales

Incluso antes de los primeros acontecimientos clave en la historia de la Biología Molecular, varias líneas de razonamiento revelaron que la integración de múltiples procesos es fundamental para la célula viva. El desarrollo de los procesos bioquímicos, la necesidad de producir entropía (caos en el proceso termodinámico) como fuerza impulsora, o como poder explicar el ordenamiento progresivo que ocurre en la biología del desarrollo, es decir, la auto-organización o la disminución del caos cuando la entropía debe aumentar. Es posible lograrlo gracias, a que todos los sistemas vivos están hechos de unidades independientes llamadas células². Cada célula consiste en un núcleo, citoplasma, organelos y membranas que los envuelven, dando origen a compartimientos³.

La función de los compartimientos es establecer límites físicos para los procesos biológicos que permitan a la célula realizar diferentes actividades metabólicas al mismo tiempo, generar un micro ambiente específico para un proceso en particular y por último establecer direcciones en las cuales los procesos deben ocurrir^{3,4}. Cada uno de estos compartimientos está bañado de una solución acuosa concentrada llamada líquido intracelular, que posee una amplia variedad de moléculas como aminoácidos, azúcares, ácidos grasos, coenzimas, hormonas, neurotransmisores, sales minerales y productos de desecho de las células. Una célula es un sistema capaz de mantener la concentración de algunas sustancias lo suficientemente alta como para que puedan producirse los procesos químicos que hacen posible que una célula realice todas sus funciones vitales⁵. Por ello las células están rodeadas de otro líquido llamado líquido extracelular que mantiene en forma selectiva un intercambio de compuestos químicos con el interior de la célula⁵.

Las propiedades de las moléculas dependen de los átomos que las componen y a la vez

están organizadas en unidades superiores que son las células. Una célula, puede entonces considerarse como un recipiente, un recinto cerrado en cuyo interior se realizan secuencias de reacciones químicas necesarias para la vida⁶. A la vez las propiedades de las células dependen de la organización de las moléculas y estructuras moleculares, el estudio de estas interrelaciones entre las moléculas, las células y su entorno dio origen a la disciplina llamada Biología Molecular⁶. El campo de la Biología Molecular estudia las macromoléculas y los mecanismos macromoleculares encontrados en los seres vivos, como la naturaleza molecular del gen y sus mecanismos de replicación, mutación y expresión génica⁷.

Definiciones de la Biología Molecular

Una meta importante de la Biología Molecular, es cerrar la brecha en la comprensión de cómo los mecanismos moleculares contribuyen a la fisiología celular y orgánica para descifrar el mecanismo por el cual las células trabajan juntas para construir y mantener un organismo vivo y cómo las modificaciones de las señales físicas y químicas determinan si una célula sobrevive o prolifera o bien las series de redes complejas permiten construir un cuerpo a partir de un embrión unicelular⁶.

A pesar de ambientes perturbados, con fluctuaciones en el tiempo y espacio, las células ejecutan procesos sumamente fiables (por ejemplo, la síntesis de ADN o la segregación celular). La Biología Molecular, trata de establecer cómo funcionan las redes bioquímicas en procesos estocásticos y mecánicos que permiten hacer decisiones complejas a nivel celular⁷.

Otra de las definiciones de la Biología Molecular puede contemplarse como la disciplina que se ocupa del estudio de los flujos de información que ocurren dentro de la célula. Desde que el ADN contiene las instrucciones de montaje para construir las proteínas, pasando por los procesos de traducción y transcripción y el procesamiento de la información por la célula representa una forma de canal de comunicación compleja y específica⁸.

La Biología Molecular, también puede definirse como la ciencia que estudia de forma comparativa las estructuras y las interacciones de las moléculas en la célula como por ejemplo cómo los ácidos nucleares y proteínas llevan a cabo los procesos esenciales para su correcto funcionamiento⁷.

Hoy en día, la Biología Molecular proporciona el marco conceptual en todos los aspectos de la vida porque explica los mecanismos moleculares que gobiernan la herencia y como la información genética se vuelve funcional a través de la estructura tridimensional de proteínas⁹.

La Biología Molecular como Ciencia Interdisciplinaria

La Biología Molecular es una ciencia inherentemente multidisciplinaria y está constituida por la confluencia de las investigaciones con otras disciplinas como la Biología Estructural que estudia la naturaleza, estructura, función y dinámica de las macromoléculas biológicas, en particular las proteínas y ácidos nucleicos, y cómo las alteraciones en sus estructuras afectan su función¹⁰.

También se relaciona con la Química Bioinorgánica que describe la relación mutua entre las sustancias inorgánicas en sistemas vivos. Entre los elementos químicos inorgánicos se pueden encontrar el hierro, cobre y zinc libres en forma de iones o combinados en macromoléculas que regulan espacial y temporalmente muchas de las interacciones biomoleculares¹¹.

Si algo distingue realmente a la Biología Molecular, es que se relaciona también, con el estudio del papel central que en los seres vivos desempeñan las enzimas. Se enfoca en la impresionante cantidad de catalizadores específicos encargados cada uno de un determinado proceso dentro de los muchos de miles de reacciones químicas posibles en los organismos. Estudia cómo funcionan las enzimas o bajo que señales celulares se biosintetizan y brinda la explicación a todos los fenómenos que se asocian a la vida: la posibilidad de un metabolismo, de su regulación, y por tanto de su integración a nivel fisiológico¹².

Se relaciona también con la Fisiología, disciplina que explica el funcionamiento del cuerpo humano. En un sentido amplio hace referencia al estudio de las funciones orgánicas de los seres vivos y las leyes que las rigen. Tiene especial importancia porque contempla las interacciones de unas funciones con otras, así como la integración de ellas en el conjunto del organismo completo¹³.

Otra de las áreas con la que se interrelaciona la Biología Molecular es la Fisicoquímica debido a que muchos procesos biológicos fundamentales solo han podido explicarse gracias a las investigaciones fisicoquímicas, puesto que esta disciplina describe los fenómenos naturales en términos de átomos, moléculas y energía. Al adoptar un enfoque cuantitativo para los problemas biológicos, se obtiene una menor comprensión de los patrones que se producen en los seres vivos¹⁴.

Los grandes avances en el estudio de la Biología Molecular, se deben en gran parte a su interrelación con la Bioinformática, campo que desarrolla métodos y herramientas de software para la comprensión de datos biológicos. Sus usos comunes incluyen la identificación de genes, genes candidatos y polimorfismos de un solo nucleótido y el manejo de grandes cantidades de datos que se obtienen especialmente en la secuenciación. También intenta entender los principios organizativos dentro de la genómica¹⁵.

La genética es otra de las ciencias en las que se apoya la Biología Molecular, estudia la estructura y función de los genes a nivel molecular, así como los cromosomas y la expresión génica de un organismo, para ayudar a comprender los mecanismos de la herencia y las mutaciones. Con la realización del Proyecto del Genoma Humano, las técnicas e investigaciones en el campo de la biología molecular, tienen un avance sin precedentes ya que ha permitido conocer las bases moleculares de muchas enfermedades genéticas, realizar tamizajes prenatales, neonatales e incluso poder realizar diagnóstico pre implantación. En la actualidad se realizan intensas investigaciones en lo que respecta a terapia génica, farmacológica, medicina predictiva y preventiva todas enfocadas desde un punto de vista molecular¹⁶.

La matemática también se interrelaciona con la Biología Molecular, porque la representación matemática, tratamiento y modelado de procesos biológicos, utilizando técnicas y herramientas de la matemática aplicada. Al describir sistemas de manera

cuantitativa su comportamiento puede ser simulado y sus propiedades predichas¹⁷.

Alcances de la Biología Molecular

Desde hace varios años atrás, a la Biología Molecular se le otorga un gran valor no solo en la investigación de temas científicos básicos, sino también en una amplia variedad de problemas que afectan la condición humana en general, como en la prevención y tratamiento de enfermedades, o mediante la identificación de individuos con susceptibilidades heredadas que pueden resultar de mutaciones de genes y que pueden detectarse mediante pruebas genéticas¹⁸.

El diseño y síntesis de biomoléculas, también es un campo emergente en donde nuevas estructuras imitan la función biológica. La síntesis orgánica que puede decirse constituye un arte y una ciencia al replicar las moléculas de la naturaleza viva y crear otras como ellas en el laboratorio. Los químicos orgánicos son capaces de replicar algunas de las moléculas más intrigantes de la naturaleza viva en el laboratorio, mediante la aplicación de estrategias y técnicas también pueden construir variaciones de ellas. Tales moléculas facilitan la biología y la medicina, ya que a menudo se encuentran usos como herramientas biológicas y fármacos candidatos para el desarrollo clínico. Además, al emplear sofisticadas reacciones catalíticas y procesos sintéticos adecuadamente diseñados, pueden sintetizar no sólo las moléculas de la naturaleza y sus análogos, sino también otras innumerables moléculas orgánicas para aplicaciones potenciales en muchas áreas de la ciencia, la tecnología y la vida cotidiana¹⁹.

El diagnóstico molecular es un área dinámica en constante desarrollo que revoluciona el diagnóstico clínico. El desarrollo de nuevas tecnologías, más rápidas y precisas transforma al diagnóstico molecular en una herramienta clave para el equipo clínico en directo beneficio del paciente. El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico en medicina tiene su origen en los problemas clínicos que requieren con urgencia un método de diagnóstico, idealmente con una alta sensibilidad y especificidad, que pueda ser accesible a la población. La investigación básica en conjunto con el desarrollo tecnológico, permite el diseño de instrumentos y métodos para responder a las necesidades clínicas²⁰.

Los métodos biológicos moleculares para la detección y caracterización de microorganismos, revoluciona la microbiología diagnóstica y ahora forman parte del procesamiento rutinario de muestras. Las técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten la detección rápida de microorganismos que eran difíciles o imposibles de detectar por los métodos microbiológicos tradicionales. Además de la detección de microorganismos fastidiosos, una detección más rápida por métodos moleculares es ahora posible para patógenos de importancia en salud pública.

Los métodos moleculares avanzan más allá de la identificación de genes responsables de la resistencia bacteriana a los antibióticos y de la caracterización de cepas mediante tipificación del genotipo a la detección de resistencia viral y pruebas de carga viral para el seguimiento de respuestas a terapias antivirales²¹.

Hoy en día, la Biología Molecular también hace uso de la moderna tecnología para la tipificación de ADN, abriendo nuevas posibilidades para realizar pruebas de identidad humana. La identificación individual de restos de personas desaparecidas, es

imprescindible en una serie de situaciones, incluida la determinación de autores de delitos violentos o bien en pruebas de paternidad. La toma de huellas digitales de ADN o la tipificación de ADN se basa en la identificación de repeticiones cortas en tándem (STR) que se encuentran diseminadas por todo el genoma humano y constituyen una fuente rica de marcadores altamente específicos lo que permite obtener el perfil genético de un individuo y distinguir entre diferentes individuos.²².

Con el advenimiento de las pruebas de ADN forense, no sólo revoluciona la ciencia forense, sino también su contribución a las investigaciones y procedimientos judiciales como un componente clave en la elevación del campo, desde un nicho de la ciencia hasta una ciencia de gran alcance para el bien público, percibida muy favorablemente por el público en general.

Las aplicaciones actuales de la biología molecular a la investigación del crimen evoluciona en los últimos 25 años a partir de las investigaciones académicas de la estructura y función del ADN, en particular de las secuencias de ADN no codificantes. La aplicación forense predominante de la biología molecular es la prueba de identidad humana, que emplea marcadores no fenotípicos tales como polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción, secuencias de mini- micro satélite y polimorfismos de un solo nucleótido para identificar la fuente de material biológico²³.

Los avances en las técnicas y herramientas de la Biología Molecular permiten desarrollar la habilidad de modificar los genomas de plantas y animales para crear los llamados organismos transgénicos mediante la ingeniería biogénica. El núcleo de todas las células en cada organismo contiene genes constituidos de ADN. Estos genes almacenan información que regula cómo se forman y funcionan los cuerpos de los seres vivos. Los genes pueden alterarse artificialmente, cambiando así algunas de las características de un animal o de una planta. Pero también se dan casos en que un embrión puede tener funcionando un gen extra introducido artificialmente en él, el cual puede anular la función de otro gen particular. Son estos organismos, a los que se les manipula el ADN en esta forma, se conocen como transgénicos²⁴.

Técnicas de la Biología Molecular en Investigación

La Biología Molecular cuenta con varias técnicas disponibles para los investigadores que son de gran utilidad para realizar un diagnóstico precoz de una enfermedad, pronóstico e incluso diseñar tratamientos personalizados. Existen grandes avances en el desarrollo de técnicas aplicables tanto a muestras de ADN, ARN o a proteínas.

Entre las más empleadas para el análisis del ADN se encuentran^{25,26}:

- a. La técnica de electroforesis en gel que permite la separación de ácidos nucleicos o proteínas según su tamaño y carga eléctrica mediante un campo eléctrico en un medio poroso. Permite la comparación de muestras biológicas distintas como por ejemplo en personas sanas y enfermas.
- b. Hibridación que se basa en la unión de sondas específicas marcadas a los ácidos nucleicos o proteínas a identificar, se emplea en la reacción en cadena de la polimerasa, chips de ADN, Southern y Northern Blot.
- c. Los microarray es una miniaturización del proceso de hibridación que permite

analizar un elevado número de muestras en un único experimento. Permite la monitorización de niveles de biomarcadores, detección de cambios en material genético, determinación de dianas farmacológicas y la evaluación de interacciones entre proteínas.

d. PCR que es un método enzimático de amplificación de secuencias específicas de ADN para obtener millones de copias, realizadas por la enzima ADN polimerasa. Permite la amplificación de genes; modificación de fragmentos de ADN; tipificación del genotipo, detección de mutaciones, marcadores genéticos y expresión de genes.

e. PCR cuantitativa o en tiempo real. Es una variante de la PCR en la que se cuantifica de forma absoluta o relativa (comparando con un gen normalizador) el producto de la amplificación del ADN. Es útil para la cuantificación de la expresión génica, valoración de la eficacia de fármacos, detección de agentes infecciosos y polimorfismos, diagnóstico tumoral y medición de telómeros.

f. Cloning que consiste en duplicar un gen o una porción de éste para obtener un fragmento de ADN buscado.

g. Southern blot es una técnica de electroforesis e hibridación de secuencias específicas de ADN que permiten la detección del tamaño y cantidad de un fragmento de ADN de interés por ejemplo: los telómeros.

h. Secuenciación. Es el conocimiento de la secuencia de bases nitrogenadas de un fragmento de ADN mediante un método químico o enzimático. Permite entender la estructura, detectar mutaciones y mecanismos fisiopatológicos generados por inferencia de la secuencia y homología de genes.

En el ARN se emplean con regularidad^{25,27}:

a. Northern blot también es una técnica de electroforesis e hibridación pero en este caso para determinar secuencias específicas de ARN mensajero para detectar tamaño y número de transcripciones.

b. PCR transcriptasa inversa permite la amplificación de fragmentos de ARN para obtener millones de copias con un paso previo de conversión de ARNm a ADN complementario bicatenario. Es empleada para la cuantificación de expresión génica, valoración de la eficacia de fármacos, detección de agentes infecciosos y diagnóstico tumoral.

c.-Hibridación in situ es una técnica que permite la visualización de una secuencia de ADN o de ARN en el sitio físico en donde se encuentra, mediante la hibridación de complementariedad de bases. Se puede analizar la presencia o distribución de un ADN o ARN transcrito de interés en tejidos o células.

Y para proteínas^{28,29}:

a. Western blot es una técnica de electroforesis en gel para separar proteínas según su peso molecular y detección mediante anticuerpos específico. Se utiliza para

medir cambios en nivel proteicos.

b. Inmuno-Histoquímica permite la detección de moléculas mediante uniones específicas Antígeno-Anticuerpo, con lo cual es posible la localización de proteínas específicas en tejidos y células.

c. Técnica de ELISA (Enzyme linked Immuno sorbet assay). Es un ensayo inmunoenzimático que puede ser directo, indirecto, cualitativo, cuantitativo o semicuantitativo que permite la cuantificación de moléculas de origen proteico.

d. Citometría de flujo es el paso de células por un fluido colocado bajo una fuente de luz que permite su visualización. Se emplea en recuento celular, evaluación de marcadores fenotípicos, ciclos celulares y apoptosis.

CONCLUSIONES

En este ensayo se describen diferentes definiciones de la Biología Molecular que permiten conocer las bases conceptuales en que se fundamenta como ciencia, que van desde la comprensión de cómo los flujos de información que ocurren dentro de la célula se interrelacionan entre sí y forman redes complejas que convergen en la síntesis de ácidos nucleicos y montaje de proteínas para llevar a cabo los procesos esenciales para el correcto funcionamiento de un organismo.

Como ciencia multidisciplinaria se interrelaciona con varias disciplinas científicas entre ellas, Genética en donde se ha desarrollado el Proyecto Genoma Humano, Matemática que hace posible el desarrollo de modelos que predicen el posible comportamiento de una variable biológica y la Bioinformática para el procesamiento de grandes cantidades de datos, con lo que logra tener un continuo crecimiento exponencial en la comprensión de muchos fenómenos biológicos.

El punto más relevante en la Biología Molecular es el desarrollo de técnicas moleculares precisas, específicas y relativamente de bajo costo como la electroforesis en gel, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), técnicas de secuenciación entre otras, que se emplean en la actualidad y le proporcionan a los científicos un avance en múltiples áreas como en la investigación básica (síntesis de biomoléculas), medicina preventiva (detección rápida de microorganismos patógenos), diagnóstica (determinación de patrones genéticos en diversas enfermedades), forense (identificación de personas), etc. o bien para la producción de biomoléculas para medicamentos que combaten una serie de enfermedades, incluyendo las incurables.

La Biología Molecular ha influido en el desarrollo de campos emergentes como el desciframiento del código genético de varias especies vivas o en la ingeniería genética que logra conservar genes que expresen características deseables en una serie de organismos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su gratitud al Lic. Rodrigo, Dr. Jacobo y Licda Anahí Ortiz, y especialmente al Lic Héctor Paredes por brindar el apoyo financiero y el uso de las

instalaciones y equipo del Departamento de Investigación Científica de la Corporación Pharmalat S.A-Guatemala para realizar el ensayo.

CORRESPONDENCIA

María Eugenia Batsche de Ortiz
Departamento de Investigación Científica
Corporación Pharmalat S.A.-Guatemala
Avenida C, 2-55 zona 6, Colonia Najarito,
Villa Nueva Guatemala
Email: maebatsche@gmail.com

REFERENCIAS

1. Westerhoff H, Palsson BO. The evolution of molecular biology into systems biology. *Nature Biotechnology*; Oct 2004; 22.10, 1249-52.
2. Longo G, Montévil M, Sonneschein C, Soto AM. In search of principles for a Theory of Organisms. *Alberts. J Biosci.* 2015; 40(5): 955-968.
3. Gabaldón T, Pittis A. Origin and evolution of metabolic sub-cellular compartmentalization in eukaryotes. *Biochimic.* 2015; 119:262-268.
4. Kinneret K, Yam PT, Kinkhabwala A, Mogilner A, Theriot JA. Intracellular fluid flow in rapidly moving celss. *Nat Cell Biol.* 2009 Oct; 11(10): 1219-1224.
5. Jimmy EO, Usoh IF, Umoh I. Assessment of Intracellular and Extracellular Fluids (ICG,ECf) Compartments with Animal, Chloroquine, Coartem Fandisar and Malareich. *Journal of Natural Sciences Research.* 2013; 3: 59-63.
6. Gardel ML. (2015). Moving beyond molecular mechanisms. The Rockefeller University Press. 2014; 208 No2: 143-145.
7. Tabery J, Piotrowska ML. "Molecular Biology". Spring 2017 Edition. The Stanford Encyclopedia of Philosophy: Edward N. Zalta (ed.) 2017.
8. Meyer SC. (2004). El origen de la información biológica y las categorías taxonómicas superiores. *Biological Society of Washington.* 2004; 117(2): 213-239.
9. Bujard H, Grivell L. EMBO Molecular Medicine-Where molecular biology meets clinical reserch. *EMBO Mol Med.* 2009 Apr; 1(1): 2-3.
10. Fuentes MA, Martin JP. La biología molecular como modelo de ciencia interdisciplinaria. Relación entre la biología molecular y la biología teórica. *Eventos multidisciplinarios.* 1999; ISSN-e 1(3): 1139-9325.
11. Bartini I, Rosato A. (2003). Biorganic chemistry in the post genomic era. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(7): 3601-3604.
12. Cuestas S, Rahaman SA, Furnham N, Thornton J. The Classification and

Evolution or Enzyme Function. *Biophysical Journal*. 2015 sep; 109(6): 1082-1086.

13. Wake MH. What is "Integrative Biology". *Integr. Comp. Biol.* 2003; 43: 239-241.

14. Wright A, Provost J, Canfield JA, Bell E. . Essential concepts and underlying theories from physics, chemistry, and mathematics for "biochemistry and molecular biology" majors. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2013; 41(5):302-308.

15. Cai Y, González JV, Zengrong L, Huang T. *Computational Systems Biology Methods in Molecular Biology, chemistry Biology, Molecular Biomedicine , and Biopharmacy*. *Biomed Res Int*. 2014: 746814: 1-2.16.

16. Torpy J, Lyn C, Richard M, Glass MD. (2008). *Genetics: the Basics*. *JAMA*. 2008; 299(11): 1388.16.

17. Robeva R, Davies R, Hodge T, Enyedi A. *Mathematical Biology Modules Based on Modern Molecular Biology and Modern Discrete Mathematics*. *CBE Life Sci Educ*. 2010; 9(3): 227-240.

18. Chang A, Chan L. *Clinical Applications of Molecular Biology*. *Biochemical Education*, 1993; 21(1).

19. Nicolau KC. *Organic synthesis: the art and science of the molecules of living nature and creating other like them in the laboratory*. *Proc Math Phys Eng Sci*. 2014; 470(2163): 1-64.

20. Farfán MJ. (2015). *Molecular Biology in Clinical Diagnosis*. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2015; 26(6): 788-793.

21. Valones MA, Guimaraes RL, André L, Brandao C, de Souza PR, Carvalho AT, Crovela S. and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: review. *Braz J Microbiol*. 2009 Jan-Mar; 40(1): 1-11.

22. El-Hafez SH, El-Hafez AF. *Paternity testing and forensic DNA typing by multiplex STR analysis using ABI PRISM 310 Genetic Analyzer*. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2012 june; 10(1): 101-112.

23. Gunn P., Walch S, Roux C. (2014). *The nucleic acid revolution continues- will forensic biology become forensic molecular biology?*. *Front Genet*; 2014; 5(44): 25.

24. Simó C, Ibáñez C, Cifuentes A, García-Cañas V. (2014). *Metabolomics of Genetically Modified Crops*. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(10):18941-18966.

25. Netto GJ, Saad RD, Dysert II PA. *Diagnostic molecular pathology: current techniques and clinical applications, part I*. *Proc(Bayl Univ Med Cent)*. 2003 Oct; 16(4): 379-383.

26. Fakruddin M, Mannan KS, Chowdhury A, Hossain MN. (2013) *Nucleic acid amplification: Alternative methods of polymerase chain reaction*. *J Pharm Bioallied*

Sci. 2013; 5(4): 245-42.

27. dos Santos C, Sakai VT, Machado MA, Schippers DN, Greene AS. Reverse Transcription and Polymerase Chain Reaction: Principles and Applications in Dentistry. J Appl Oral Sci 2004;12(1):1-11.

28. Degasperis A, Birtwistle M, Volinsky N, Rauch J, Kolch W, Khlodenk B. Evaluating Strategies to Normalise Biological Replicates of Western Blot Data. PLoS One.

29. Thiha A, Abralim E. A Colorimetric Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Detection Platform for a Point-of-Care Dengue Detection System on a Lab-on Compact-Disc. Sensors (Basel). 2015; 15(5): 11431-11441.

Comentario de la revisora Dra. María Dolores Badía MD. PhD. Hospital Universitario de Burgos. España.

Este artículo hace una revisión del estado actual de la Biología Molecular. Se trata de un buen resumen, lógicamente sin aportaciones novedosas.

Comentario del revisor D. Carlos G. Musso, MD. PhD. División Oncohematología, Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Servicio de Nefrología, Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

En este ensayo Batsche de Ortiz y López Dávila describen las bases de la multidisciplinaria ciencia de la biología molecular, la cual explica la estructura, función y alteraciones de las macromoléculas y micro moléculas biológicas.

Este conocimiento es fundamental para comprender como se comunican entre sí los diversos niveles de organización biológica del organismo (células, tejidos, órganos) en lo que hoy se denomina biosemiótica.

El desarrollo futuro de la medicina biosemiótica, que requerirá a la par el de la biología molecular, permitirá pasar de la actual medicina de efectos a la medicina de procesos, que permitirá el abordaje y tratamiento de los procesos patológicos (diálogos) antes de la instalación del daño estructural (medicina contemporánea).

Referencia: Musso CG. Biosemiotic medicine: from effects medicine to processes medicine. Arch Argent Pediatr 2020;118: in press.

In this essay, Batsche de Ortiz and López Dávila describe the bases of the multidisciplinary science of molecular biology, which explains the structure, function and alterations of macromolecules and biological micro-molecules.

This knowledge is essential to understand how the various levels of biological organization of the organism (cells, tissues, organs) communicate with each other in what is now called biosemiotics.

The future development of biosemiotic medicine, which will require at the same time that of molecular biology, will allow to move from current medicine of effects to medicine of process, which will allow the approach and treatment of pathological processes (dialogues) before installation of structural damage (contemporary medicine).

Reference: Musso CG. Biosemiotic medicine: from effects medicine to processes medicine. Arch Argent Pediatr 2020;118: in press
