

# EPISTEMOLOGÍA E HISTORIA DE LA CIENCIA

SELECCIÓN DE TRABAJOS DE LAS XX JORNADAS

VOLUMEN 16 (2010)

Pío García  
Alba Massolo

Editores



ÁREA LOGICO-EPISTEMOLÓGICA DE LA ESCUELA DE FILOSOFÍA  
CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LA FACULTAD DE FILOSOFÍA Y HUMANIDADES  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons atribución NoComercial-SinDerivadas 2.5 Argentina



## Consideraciones acerca de la Teoría de Radicales Libres en el marco de la concepción estructuralista: aplicaciones intencionales

*María de las Mercedes O'Lery\**

### I. Introducción

Los llamados “radicales libres” son sustancias relativamente estables que contienen un electrón desapareado en sus órbitas de valencia. Estas sustancias fueron identificadas a comienzos del siglo XX y, a lo largo de toda la primera mitad del siglo, prosperaron las investigaciones en torno a ellas. Para 1950, el concepto de radical libre estaba bien desarrollado en la química orgánica y se habían clasificado las reacciones que involucraban a estas sustancias.

En lo que respecta al oxígeno, a partir del trabajo de Leonor Michaelis, de 1946, se supo que la reducción parcial del oxígeno molecular produce tres intermediarios ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH$ ), dos de los cuales son especies radicales ( $O_2^-$  y  $OH$ ). En 1954, Rebeca Gerschman postuló a estos radicales como responsables del mecanismo molecular de la toxicidad del oxígeno y de la radiación. En 1956, Denham Harman formuló una hipótesis según la cual estos radicales libres, provenientes del oxígeno molecular, intervienen en el desarrollo de ciertas enfermedades y desencadenan el proceso de envejecimiento celular. Las hipótesis de Gerschman y de Harman presuponían la existencia de radicales libres del oxígeno en sistemas biológicos en condiciones fisiológicas. La posibilidad de que tal situación ocurra, sin embargo, sólo pudo aceptarse más de una década después cuando, en 1969, Joe M. McCord junto a Irwin Fridovich descubren la existencia y función de la enzima superóxido dismutasa, descubrimiento que constituyó una prueba a favor de la existencia de especies radicales en sistemas vivos.

A partir de entonces, se intensificó la investigación acerca de la incidencia que los radicales libres tienen en una amplia cantidad de enfermedades y en el deterioro de las células. Muchas de dichas investigaciones permitieron formular casos de aplicaciones exitosas para la que se conoce como “teoría de los radicales libres en el envejecimiento” y que no es sino aquella hipótesis propuesta por Harman en 1956.

Comencemos presentando, aun cuando muy resumidamente, en qué consiste la teoría de los radicales libres en el envejecimiento. Harman parte del siguiente par de supuestos. Por un lado, considera plausible una idea que por entonces había alcanzado cierto grado de aceptación, a saber, que el ciclo de desarrollo, declinación y muerte en los seres vivos parece ser función más o menos directa de la tasa metabólica, la cual depende, a su vez, de las especies (animales o plantas)

---

\*UNQ-ANPCyT

sobre las que son impuestos los factores de herencia y los efectos del estrés y condiciones de vida.<sup>1</sup> Por otro lado, los estudios sobre radiación química y radiobiología se encontraban en pleno desarrollo y permitían ya plantear la posibilidad de que sustancias altamente reactivas, normalmente producidas en el curso del metabolismo celular, constituyeran un factor desencadenante en el proceso de envejecimiento celular. A partir de esto, Harman plantea la posibilidad de que radicales libres provenientes del oxígeno molecular reaccionen contra los constituyentes celulares provocándoles daños irreversibles y alterando, a su vez, el funcionamiento normal de las células hasta generar, incluso, su muerte. Harman afirma lo anterior de la siguiente manera:

*Thus, although the evidence is indirect, there are good reasons for assuming that the changes produced by irradiation and those which arise spontaneously in the living cell have a common source—the OH and HO<sub>2</sub> radicals. (...) Aging and the degenerative diseases associated with it are attributed basically to the deleterious side attacks of free radicals on cell constituents and on the connective tissues. The free radicals probably arise largely through reactions involving molecular oxygen catalyzed in the cell by oxidative enzymes and in the connective tissues by traces of metals such as iron, cobalt, and manganese.<sup>2</sup>*

En lo que respecta al mecanismo a partir del cual las células envejecen, afirma.

*However, [para un radical libre] it would be expected to react for the most part near the area where it was produced and to react with the more easily oxidized substances (...). They would also be expected to react to a certain extent with other cellular constituents (...). The organic radicals formed in this manner (...) could then undergo further reactions (...). In this manner the functional efficiency and reproductive ability of the cell could eventually be impaired.<sup>3</sup>*

A continuación presentaremos algunas de las nociones centrales de la concepción estructuralista de las teorías científicas y, seguidamente, propondremos una primera elucidación de los componentes de la teoría de Harman desde dicho marco metateórico.

## II. Presentación del marco metateórico: enfoque estructuralista.

Para la concepción estructuralista de las teorías científicas, la imagen sincrónica de una teoría se hace visible a partir de lo que denominan su *red teórica*. La red teórica de una determinada teoría, a su vez, está constituida por *elementos teóricos* articulados en distintos niveles de especificidad. Estos elementos teóricos son, por así decirlo, las estructuras conjuntistas más simples con las cuales podemos identificar una teoría científica y constan de dos elementos fundamentales para tal propósito: un *núcleo* y un dominio de *aplicaciones intencionales*. Estos componentes representan la parte formal y aplicativa, respectivamente, de una determinada teoría.

Consideremos, en primer lugar, al componente de una teoría que presentamos como “núcleo” y que designaremos por medio de “ $K$ ”. Mediante  $K$  se expresa la parte formal de la teoría. El núcleo contiene una serie de modelos los cuales permiten presentar el marco conceptual y expresar las leyes o postulados de la teoría en cuestión. Un modelo es concebido como una entidad abstracta acerca de la cual tienen sentido las hipótesis de una teoría. La noción de modelo que se está suponiendo es la noción conjuntista defendida por Suppes.<sup>4</sup> Un modelo, así entendido, es una entidad conjuntista que satisface los axiomas de la teoría.

En primer lugar, el marco conceptual de una teoría viene dado a partir de un conjunto de modelos presentes en  $K$  denominados “modelos potenciales”. Los modelos potenciales representan aquellos sistemas sobre los que cabe preguntarse si se comportan tal como lo afirma la teoría. Un modelo potencial es una estructura conjuntista compuesta por una serie de dominios básicos y un número de relaciones y/o funciones definidas sobre tales dominios. En lo que respecta a la teoría de radicales libres en el envejecimiento (en adelante *TRLE*), las entidades sobre las que cabe cuestionarse si se comportan tal y como la teoría lo afirma no son sino las células. Así, todo modelo potencial de *TRLE* representa un sistema celular en el que están presentes sustancias químicas (orgánicas e inorgánicas) con ciertas propiedades (por ejemplo, carga eléctrica, estado de oxidación, etc.) entre las cuales se establecen ciertas relaciones o bien las cuales se comportan de cierta manera.

Por otro lado, la ley fundamental de una teoría (o leyes fundamentales) está expresada mediante otro conjunto de modelos presentes en  $K$  denominados “modelos actuales”. Los modelos actuales representan aquellos sistemas que efectivamente se comportan tal como la teoría lo afirma, es decir, aquellos sistemas que satisfacen la ley (o leyes) de la teoría. En el caso de *TRLE*, la ley fundamental parece afirmar, de manera muy general, un tipo particular de comportamiento para ciertas sustancias inorgánicas (radicales libres) presentes en un sistema celular.

Por último, un tercer componente de  $K$  lo constituye una clase de modelos cuya estructura posee todos los componentes de la estructura de los modelos potenciales excepto los componentes teóricos. Estos modelos son llamados “modelos potenciales parciales” y representan aquellos sistemas que se pretenden sistematizar, explicar y predecir. Es decir, describen, mediante conceptos no-teóricos, relativos a la teoría en cuestión, los sistemas posibles a los que es concebible aplicar dicha teoría constituyendo su “base empírica”. Para poder caracterizar esta clase de modelos es necesario establecer la distinción entre los conceptos teóricos y no-teóricos de la teoría, es decir, entre aquellos conceptos que son propios, específicos o distintivos de la teoría en cuestión y aquellos que no lo son. Así, los modelos parciales de *TRLE* serán estructuras en las que estarán presentes todos los componentes de los modelos potenciales de *TRLE*, excepto aquel o aquellos conceptos que se determinen como *TRLE*-teóricos. La importancia de tales modelos está

asociada a la posibilidad de precisar las aplicaciones pretendidas o intencionales de una teoría, de las que nos ocuparemos seguidamente.

Como ya mencionamos, el segundo de los componentes de que consta una teoría es un conjunto de ciertos sistemas a los que llamaremos "aplicaciones intencionales" y cuyo dominio designaremos mediante " $P$ ". A partir de  $I$  se expresa la parte aplicativa de la teoría, es decir, se expresan los sistemas empíricos concretos en los que el científico pone su atención y a los que intenta aplicar las leyes de la teoría. Estos sistemas pretendidos, no pueden ser totalmente caracterizados en términos abstractos como sí ocurre en el caso de los modelos del núcleo  $K$ , sino que dependen de un acuerdo o consenso entre los científicos pertenecientes a una misma comunidad científica en un momento histórico particular. De manera que, los "trozos" del mundo acerca de los cuales una teoría pretende dar cuenta no pueden ser identificados a partir de aspectos puramente formales, pues son los científicos quienes, en última instancia, deciden a qué fenómenos desean aplicar su teoría. Aun así, formalmente puede afirmarse que el dominio de aplicaciones pretendidas  $I$  de una determinada teoría es un subconjunto de los modelos parciales de dicha teoría. Es decir, una aplicación pretendida para una teoría en especial es un modelo parcial que, además, es considerado por una comunidad científica determinada como uno de los fenómenos acerca de los cuales la teoría en cuestión quiere dar cuenta.

Así, considerando lo anterior, la teoría de radicales libres en el envejecimiento puede ser, en el sentido más simple (es decir, analizada como un elemento teórico), identificada a partir de:  $TRLE = (K, I)$

La tarea de reconstrucción de  $TRLE$  supondrá tanto la caracterización de los componentes de  $K$ , como la determinación de  $I$ . En cuanto a los componentes del núcleo  $K$ , si bien los mismos no se reducen a las clases de los modelos potenciales, actuales y parciales, por el momento su caracterización servirá para representar la parte formal de  $TRLE$ . En lo que respecta al dominio de aplicaciones intencionales  $I$ , por lo general, en su formulación original, la presentación de una teoría empírica viene acompañada de la descripción de al menos un caso de aplicación exitosa para la misma. No es éste el caso para la teoría de radicales libres en el envejecimiento. En su artículo de 1956, Harman no presenta ninguna aplicación intencional, al menos hasta ese momento, exitosa. Aquellos fenómenos que hoy los científicos suelen considerar aplicaciones intencionales exitosas para la teoría en realidad fueron estableciéndose paulatinamente como elementos de  $I$ , tal como se mencionara en la sección anterior. Podría afirmarse, entonces, que cualquier entendimiento que se alcance de la teoría sobre la base de la formulación de Harman de 1956 podría resultar al menos parcial, si no se complementa con el simultáneo análisis de aquellos sistemas que en la bibliografía científica se consideran aplicaciones intencionales de la misma.

A continuación, presentaremos un caso de aplicación intencional de *TRLE* cuyo análisis, complementando la formulación original de la teoría hecha por Harman, nos permitirá precisar los modelos de la teoría.

### III. Análisis de un sistema intencional y presentación informal de los modelos de la teoría.

Uno de los últimos ámbitos empíricos en el que ciertos sistemas se propusieron o defendieron como aplicaciones pretendidas y exitosas de *TRLE* es el caso de patologías asociadas al deterioro o carencia de proteínas propias de ciertas células. En particular, son frecuentes en la literatura científica sobre la teoría de radicales libres, las investigaciones en torno a las enfermedades, muchas asociadas a la vejez, que se caracterizan por la deficiencia o carencia de la proteína hemoglobina en las células glóbulos rojos. Muchas de dichas patologías son asociadas causalmente a radicales libres, o bien, expresado en términos metateóricos, dichos sistemas son considerados aplicaciones intencionales de la teoría.

Los estudios acerca del efecto nocivo de los radicales libres sobre las proteínas, en general, se muestran en investigaciones publicadas a partir de la década de 1980. En una serie de estas publicaciones se presentan los resultados de estudiar la exposición de proteínas albúminas sérico bovinas ante radicales libres del oxígeno, específicamente radicales hidroxilo y superóxido.<sup>5</sup> El resultado general de estas investigaciones da cuenta del modo en que las especies reactivas del oxígeno molecular causan daño oxidativo y la subsiguiente degradación de proteínas. Un primer modo en que estos radicales pueden causar daño en las proteínas es a partir de su interacción con los aminoácidos presentes en las cadenas polipeptídicas que forman a las proteínas. En lo que respecta a los aminoácidos tirosina, específicamente, los resultados muestran que la exposición de estos aminoácidos a radicales hidroxilos produce radicales tirosil (a partir de la oxidación de la tirosina causada por el hidroxil). A su vez, estos radicales tirosil así generados pueden reaccionar con otros radicales tirosil dando lugar a la formación de compuestos bifenoles, por ejemplo ditirosina. Dado que la ditirosina sólo puede producirse a partir de la reacción de dos radicales tirosil, ésta se vuelve un marcador específico de la modificación y oxidación de proteínas por parte de radicales libres.<sup>6</sup> A su vez, en el caso particular de los glóbulos rojos, las investigaciones han mostrado que la ditirosina y los productos resultantes de la oxidación de aminoácidos tirosina son marcadores endógenos para la degradación selectiva de hemoglobina por parte de sistemas proteolíticos presentes en glóbulos rojos. Considerando la importancia que la proteína hemoglobina tiene en los glóbulos rojos a partir del papel central que cumple en el transporte del oxígeno, puede verse que la funcionalidad de estas células se verá negativamente alterada.

Al momento de considerar el sistema intencional antes propuesto, sin embargo, puede advertirse una cadena de eventos sucesivos en el tiempo. Así, puede distinguirse.

- a) La reacción entre los radicales libres y los aminoácidos tirosina a partir de la cual se generan radicales tirosil.
- b) La reacción entre los radicales tirosil y otros radicales tirosil u otros residuos de aminoácidos tirosina mediante la cual se generan bifenoles como la ditirosina.
- c) La degradación selectiva de la proteína hemoglobina a partir de la acumulación de ditirosina en su estructura primaria.
- d) La pérdida de funcionalidad de los glóbulos rojos a partir de la disminución en la cantidad de hemoglobina presente en estas células.

Ahora bien, analizando esta sucesión de eventos a la luz del mecanismo de deterioro o envejecimiento de las células propuesto por Harman encontramos que se ajusta bastante a la descripción que él hace del modo en que los radicales libres perjudican, indirectamente, la funcionalidad de una célula.

Todo el fenómeno general, es decir, el deterioro de los glóbulos rojos, puede considerarse constituyendo un sistema intencional para la teoría. Por otro lado, todo sistema intencional, tal como se ha dicho, además de ser juzgado como tal por una comunidad científica determinada, es decir, como uno de los fenómenos acerca de los cuales la teoría en cuestión quiere dar cuenta, debe responder a una estructura tal que pueda ser considerado un modelo parcial.

Para poder precisar los elementos de la estructura del sistema, consideremos los dos primeros eventos. En el caso del evento a), los elementos destacados del sistema son: radicales  $\text{OH}$  y aminoácidos tirosina, ambos en cierta concentración, una reacción química de transformación, y, un radical tirosil, producto de dicha reacción.

En el caso del evento b), los elementos del sistema que participan son: radicales tirosil y aminoácidos, ambos en cierta concentración, una reacción química de transformación, y, compuestos ditirosina, producto de dicha reacción.

Estos componentes de la estructura del sistema intencional no serían más que especificaciones particulares de los componentes de un modelo parcial de la teoría. Así, podemos presentar a todo modelo parcial de *TRLE* como una estructura del siguiente tipo  $y = \langle D1, \dots, Dk, R1, \dots, Rk \rangle$ , donde  $D1, \dots, Dk$  son los dominios básicos y  $R1, \dots, Rk$  son las relaciones y/o funciones sobre dichos dominios.

A partir de los elementos de la estructura del sistema intencional que intervienen en a) y b), podemos enumerar como dominios básicos de  $y$  a: el conjunto de "sustancias químicas orgánicas" (entre las que se encuentran aminoácidos tirosil, radicales tirosil y ditirosina), el conjunto de

“sustancias químicas inorgánicas” (a cuyo dominio pertenecen los radicales  $\text{OH}$ ), y, el conjunto de “instantes o momentos temporales”.

Por otro lado, en cuanto a las relaciones y/o funciones definidas sobre tales dominios, podemos enumerar las siguientes funciones: una función “cantidad” y una función “carga eléctrica”, ambas definidas sobre los conjuntos de sustancias, sean orgánicas o inorgánicas, y, una función “reacción química”, definida sobre los conjuntos de sustancias y el conjunto de los momentos temporales.

Por otro lado, visto que un modelo parcial no es más que una estructura que posee todos los componentes de la estructura de los modelos potenciales excepto los componentes teóricos. Para definir los modelos potenciales, deberemos considerar los componentes –dominios y funciones ya enumerados– de los modelos parciales más aquellos componentes que sean considerados teóricos para la teoría. En lo que respecta a *TRLE*, defenderemos que el mejor candidato para concepto teórico es el de “estado de oxidación” mediante el cual se designa el nivel de oxidación que una determinada sustancia presenta en un momento determinado. De este modo, un modelo potencial de *TRLE* sería una estructura del siguiente tipo  $x = \langle D_1, \dots, D_k; R_1, \dots, R_k \rangle$ , donde  $D_1, \dots, D_k$  son los mismos dominios básicos de los modelos parciales y en  $R_1, \dots, R_k$  están consignadas las funciones presentes en los modelos parciales además de la función “estado de oxidación”.

Por último, resta presentar los modelos actuales de *TRLE*. Se ha visto que un modelo actual es un modelo potencial que además cumple con las leyes de la teoría. Dado que acabamos de presentar los componentes de la estructura de los modelos potenciales, sólo resta esclarecer las leyes de la teoría. Al respecto, dado que no todo modelo de una teoría debe satisfacer todas sus leyes especiales, pero sí, necesariamente, para ser modelo de la teoría en cuestión, debe satisfacer la ley fundamental, comenzaremos por tratar de esclarecer la ley fundamental que debe satisfacer todo modelo de *TRLE*. Ahora bien, antes, nos habíamos anticipado a afirmar que, en el caso de *TRLE*, la ley fundamental parece atribuir un tipo particular de comportamiento para los radicales libres presentes en un sistema celular. Luego, en oportunidad de revisar el caso particular de la aplicación intencional, pudimos ver que dicho comportamiento no es sino el que tendría una sustancia con capacidad de oxidar a otras. Así, informalmente, la ley fundamental que todo sistema empírico debe satisfacer para poder ser evaluado como aplicación intencional de *TRLE* expresaría aproximadamente lo siguiente:

Para toda sustancia orgánica con cierta carga eléctrica, si dicha sustancia participa de una reacción química con al menos un radical libre, entonces el número de oxidación de dicha sustancia aumentará y el del radical libre disminuirá.



Es decir, el estado de oxidación de la sustancia orgánica con la que reaccione el radical libre aumentará. Finalmente, un modelo actual de *TRLE* sería una estructura del siguiente tipo  $z = \langle D1, \dots, Dk, R1, \dots, Rk \rangle$ , donde  $D1, \dots, Dk$  son los mismos dominios básicos de los modelos potenciales y en  $R1, \dots, Rk$  están consignadas las funciones presentes en los modelos potenciales, que además satisface la ley que acabamos de presentar.

#### IV. Consideraciones finales

Dado que el presente trabajo consiste en presentar sólo una primera aproximación desde el punto de vista estructuralista de la teoría de Harman, este primer análisis resultará en principio incompleto en la medida en que sólo presentamos algunos de los componentes del núcleo teórico de la teoría, a saber: sus modelos potenciales, actuales y parciales. Los modelos potenciales son presentados mediante un tipo de estructura cuyos componentes son, por un lado, al menos dos dominios de las sustancias químicas (sustancias orgánicas e inorgánicas) y, por otro lado, las funciones destinadas a representar las propiedades relevantes de los elementos de dichos dominios y las interacciones entre dichos elementos. Así, el marco conceptual de la teoría se restringe a tales tipos de entidades. En cuanto a los modelos actuales, se ha propuesto una formulación informal de la que podría considerarse la ley del elemento teórico de la teoría. De esta manera, la teoría se identifica a partir de las entidades presentadas en los modelos potenciales las cuales han de estar sometidas a la constricción descrita en los modelos actuales. Por último, se ha arriesgado un recorte de los modelos potenciales a fin de definir los modelos parciales. Para la definición de estos últimos, se hizo necesario tomar una decisión, aun cuando no suficientemente argumentada, acerca de la teoriedad del concepto de "estado de oxidación". Restan, como algunas de las tareas pendientes que serán objeto de próximos trabajos, justificar adecuadamente tal determinación, así como también la caracterización de los restantes componentes del núcleo.

#### Notas

- 1 Harman (1956), p. 298.
- 2 Harman (1956), pp.298-299.
- 3 Harman (1956), pp.298-299.
- 4 Suppes (1981) p. 311 y (1960) p. 109.
- 5 Davies (1987), Davies & Delsignore (1987), Davies, Delsignore & Lin (1987), Davies, Lin & Pacifici (1987).
- 6 Giulivi & Davies (1993) p. 8757.

#### Bibliografía

- Balzer, W., Moulines, C. U. y J. D. Sneed (1987), *An Architecture for Science The Structuralist Program*, Dordrecht: Reidel.

- Davies, K. (1987), "Protein damage and degradation by oxygen radicals. General aspects", *The Journal of Biological Chemistry*, **262**(20):9895-9901
- Davies, K. y M. Delsignore (1987), "Protein damage and degradation by oxygen radicals. Modification of secondary and tertiary structure", *The Journal of Biological Chemistry*, **262**(20):9908-9913.
- Davies, K., Delsignore, M. y S. Lin (1987), "Protein damage and degradation by oxygen radicals. Modification of amino acids", *The Journal of Biological Chemistry*, **262**(20):9902-9907
- Davies, K. y A. Goldberg (1987), "Proteins damaged by oxygen radicals are rapidly in extracts of red blood cells", *The Journal of Biological Chemistry*, **262**(17):8227-8234.
- Davies, K., Lin, S. y R. Pacifici (1987), "Protein damage and degradation by oxygen radicals: Degradation of denatured protein", *The Journal of Biological Chemistry*, **262**(20):9914-9920
- Giulivi, C. y Davies (1993), "Dityrosine and tyrosine oxidation products are endogenous markers for the selective proteolysis of oxidatively modified red blood cell hemoglobine by (the 19 S) proteasome", *The Journal of Biological Chemistry*, **268**(12):8752-8759
- Harman, D. (1956), "Aging: A Theory based on Free Radical and Radiation Chemistry", *Journal Gerontol*, **11**:298-300.
- Suppes, P. (1981), *Introducción a la lógica simbólica*, México: Continental.
- Suppes, P. (1960), "A comparison of the meaning and uses of models in mathematics and the empirical sciences", *Synthese* **12**. 287-301 (Versión castellana: "Una comparación del significado y los usos de los modelos en las matemáticas y las ciencias empíricas", en *Estudios de filosofía y metodología de la ciencia*, Madrid: Alianza Ed., 1988, pp. 109-123.)