

TIEMPO Y ESPACIO EN BIOQUÍMICA Y MEDICINA *

MARIO SAPAG - HAGAR¹

*Sólo en el tiempo y en el espacio llegamos a ser personas,
tenemos historia, familia, patria, raíces.
Sólo en el tiempo se construye la historia humana. La historia
de nuestra vida es la medida de nuestro tiempo.*

(J. Bayo)

INTRODUCCIÓN

La ciencia moderna constituye una fantástica aventura intelectual de la humanidad que ha explorado desde las siderales dimensiones del macrocosmos hasta la asombrosa pequeñez molecular de los constituyentes del microcosmos biológico subcelular.

La aventura científica misma es una ciencia del movimiento del hombre en el espacio y en el tiempo y el investigador necesita aprender que, sea cual fuere su campo de interés, debe complementar el estudio de las cosas en el espacio con el de los hechos en el tiempo. Picasso, al presentar sus figuras simultáneamente de frente y perfil, introdujo una nueva y dinámica dimensión de tiempo en el estático mundo espacial de la pintura (ej. La Venus del Espejo, 1932). No se contenta el artista sólo con una perspectiva única e inmóvil, sino que con el movimiento introduce una cuarta dimensión, «el tiempo», gracias a la yuxtaposición de colores lisos. Esta misma cuarta dimensión, que se une a las otras tres espaciales (alto, ancho y largo), es esencial para que el científico determine la posición de un fenómeno (teoría de la relatividad).

El espacio, que es la materia prima de las artes, está también perdurablemente vinculado a la Medicina, tanto a través de la geometría tridimensional de los cuerpos sanos y enfermos en que se funda el arte de la mirada médica, como de la anatomía microscópica de lo celular y subcelular. Incluso por ser también una ciencia social, la Medicina incorpora lo dialógico, la muda distancia que expresa relaciones y funda lealtades entre médico y paciente, lo humano por excelencia.

* Conferencia pronunciada el 24 de febrero de 1999.

¹ Profesor Titular y Vicerrector de Asuntos Académicos de la Universidad de Chile. Miembro de Número de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile. Miembro Correspondiente de la Real Academia de Farmacia del Instituto de España.

El fenómeno biológico no puede concebirse en plenitud a espaldas del tiempo pues sería sólo una verdad parcial, estática. La Anatomía es estática mientras que la Fisiología es «Anatomía animata». El espacio es la extensión indefinida cuyo protagonista es el límite, en tanto que el tiempo es la duración de los fenómeno y su protagonista es el presente.

En medicina, de haber contado con el cine y la TV, habríamos conocido cómo hacía realmente Hipócrates sus diagnósticos, cómo fue en verdad una lección de anatomía de Vesalio y cómo realizaba Harvey sus experimentos.

La fisiología y el cine tienen un común denominador: ambos se basan en el *movimiento* cuya medida es el tiempo según un antes y un después (Aristóteles). Cuando el cine no se mueve, y sus imágenes espaciales son estáticas, deja de ser cine para convertirse en fotografía; cuando la fisiología deja de ser *local* y *general* (el más grande descubrimiento en la historia de la fisiología fue llegar al concepto filosófico de que la fisiología era la ciencia del movimiento *local*), cuando no hay movimiento de hormonas, de neurotransmisores, de fluidos, de moléculas, de sangre, de gases intraorgánicos, entonces deja de ser fisiología y se convierte en la muerte.

Con Claude Bernard la fisiología alcanzó el estatuto de disciplina fundamental para la medicina, al asentar el concepto de enfermedad en una alteración de la función conquistando así el *tiempo* dentro de dicha concepción, al igual que Virchow, el fundador de la concepción «morfológica», lo hiciera con el *espacio*, creando la «patología celular» al sustentar que todo proceso mórbido tiene un locus o espacio alterado cuya mínima unidad de enfermedad que puede describirse es la célula.

Asimismo, el cine es el único arte que puede representar el curso de una enfermedad (como los radioisótopos y moléculas marcadas para seguir el curso de un proceso molecular en el tiempo). La palabra escrita puede hacerlo en la historia clínica, y la fotografía o la pintura sólo representan el estado de una lesión en un momento determinado. Mas si fuera posible, como lo plantea Martí Ibáñez, seguir con la cámara desde «afuera» el cuadro clínico externo del paciente, y desde «adentro», en lo posible, los cambios fisiopatológicos acaecidos en su organismo, el resultado sería el cuadro de una enfermedad como jamás podría describirse en libro alguno de medicina. Hoy esto ya es una realidad.

Por ser la enfermedad un proceso dinámico que se mueve a través del tiempo, ni la pintura ni la fotografía pueden representarla como el cine y la televisión. Un leucocito, extendiendo el nada amoroso abrazo de sus pseudópodos hacia un microorganismo extraño, lo hace en el espacio pero también en el tiempo; la cicatrización de una úlcera péptica tiene lugar en un espacio limitado pero asimismo en el tiempo; la remisión de un proceso neoplásico se efectúa en un lugar del espacio orgánico pero necesita de tiempo, y solamente el cine o la TV pueden capturar el tiempo, por ser instrumentos dinámicos: la pupila de sus lentes puede mirar durante horas, días y meses un mismo lugar y registrar los cambios acaecidos. (F. Martí Ibáñez).

En el campo de la Bioquímica y de la Biología Molecular, los cambios e interacciones moleculares en el tiempo y en el espacio son de fundamental importancia para la comprensión última de los fenómenos vitales.

Así, el cambio conformacional en el espacio de las moléculas de actina y miosina en el fenómeno de la contracción muscular o el producido por un regulador alostérico en una enzima marcapaso de una vía metabólica, son fenómenos ligados a un tiempo característico de acción, como lo es también la degradación de una proteína en función de su vida media.

El estudio del movimiento incesante de las moléculas dentro de la célula, dirigiéndose hacia sus sitios de acción con una direccionalidad definida y un reconocimiento topográfico específico, configura una vasta tarea para los biólogos moleculares que comienzan a desvelar un apasionante microcosmos subcelular en el tiempo y en el espacio, que compite con la atracción que el tiempo histórico y el espacio geográfico han ejercido desde los albores de la humanidad en el estudio del hombre y de la enfermedad.

Se nos abre así una insospechada visión integrativa de lo que es la vida desde un punto de vista histórico, geográfico, físico y químico.

En esta oportunidad nos referiremos al «*macrotiempo*» o «*tiempo histórico*», es decir, aquel de dimensión prolongada que marca tanto la evolución bioquímica del hombre como su circunstancia bioquímico-histórica y al «*macroespacio*» o «*espacio geográfico*» que lleva a la aparición de determinadas enfermedades o «*patologías geográficas*». También analizaremos las peculiaridades biológicas de los fenómenos que transcurren en un *microespacio* y en un *microtiempo* (tiempo físico).

I. TIEMPO HISTÓRICO (MACROTIEMPO)

1. La evolución bioquímica del hombre

El presente bioquímico-funcional del hombre es producto de su pasado bioquímico, el cual ha ido evolucionando a través de las inexorables modificaciones de la herencia genética (mutaciones), adaptándose a las condiciones del medio exterior por selección natural. Cuando biológicamente —a nivel de genes y enzimas— el hombre no ha tenido tiempo de adaptarse a los cambios que él mismo culturalmente ha provocado, se crean circunstancias bioquímicas que le son fisiológicamente lesivas.

Veamos algunos ejemplos:

1.1. *La reacción de alarma y la movilización energética*

La descarga de adrenalina es una respuesta bioquímico-fisiológica atávica, que, al provocar un alza de la presión sanguínea y un aumento de la glicemia y ácidos grasos circulantes, aseguraba en el hombre primitivo un aporte energético adecuado para su reiterada circunstancia de pelear o huir («*to fight or to flight*» de Cannon) frente a la presa o al enemigo o su trashumante actividad en busca de alimento. Esta reacción bioquímico-fisiológica se conserva en el hombre moderno pero éste, al responder culturalmente en forma diferente a una ofensa, acción o agresión, no ejercita igual actividad muscular y no consume ese aumento de glucosa y lípidos, lo que favorece la hipertensión y aterosclerosis, de mayor incidencia en el hombre contemporáneo. (Fig.1)

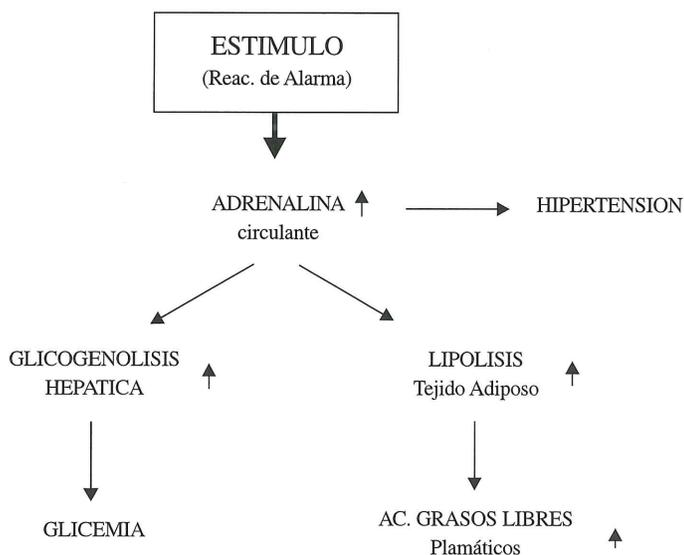


FIGURA 1. *Reacción de alarma y movilización energética.*

1.2. *El paso de la alimentación preagrícola, rica en proteínas, a la agrícola, rica en carbohidratos*

En la dieta fundamentalmente carnívora del hombre primitivo, éste obtenía parte importante de su energía a partir de los aminoácidos de las proteínas.

La introducción en la era agrícola de dietas básicas, pobres cuantitativamente en proteínas y pobres cualitativamente en algún aminoácido esencial, ha sido demasiado reciente en términos de evolución biológica para que el hombre haya podido desarrollar eficaces mecanismos de control a nivel o actividad de las enzimas claves en la degradación de esos aminoácidos vitales para su bienestar, los que hoy millones de hombres queman como insignificante complemento de energía. En suma, biológicamente —a nivel de genes y enzimas— el hombre no ha tenido tiempo de adaptarse a la revolución agrícola, un tiempo notoriamente insuficiente para reinventar la biosíntesis de los aminoácidos esenciales y escaso para adquirir buenos controles de su catabolismo (A. Sols).

La magnitud del desfase se puede resumir así: un hombre típico de 70 Kg. que viva 70 años necesitará para crecimiento neto unos 10 Kg. de proteínas y de hecho requiere unos 1.200 Kg. para sobrevivir los 70 años. De estos 1.200 Kg., aproximadamente una cuarta parte corresponde a pérdidas al exterior, virtualmente inevitables; el 75% restante, ¡unos 900 Kg.!, se gasta —a veces se malgasta— simplemente para proveer energía (Fig. 2).

El catabolismo de los aminoácidos esenciales y su regulación es, concretamente, un campo no sólo de considerable interés teórico sino de gran interés potencial para el bienestar de buena parte de la humanidad, que carece de un aporte suficiente de proteínas, pues podría permitir diseñar mecanismos para ahorrar aminoácidos esenciales.

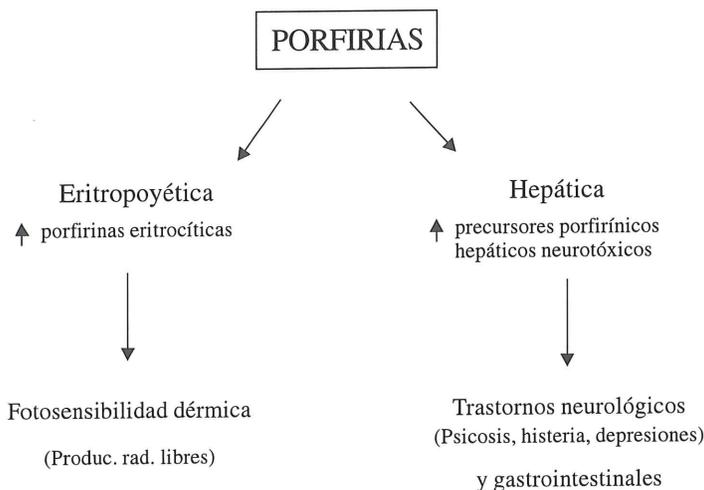


FIGURA 5.

II. MACROESPACIO (ESPACIO GEOGRÁFICO)

1. La Anemia drepanocítica o falciforme

Estos pacientes poseen una hemoglobina anormal (HbS) que en su forma desoxigenada tiende a precipitar en el glóbulo rojo, deformándolo, acortando su vida media y produciendo su destrucción, lo cual lleva a que el *Plasmodium falciparum* de la malaria no pueda cumplir su ciclo vital intraeritrocito. Así, la frecuencia del gen HbS falciforme en África queda restringida a las regiones donde la malaria es una causa principal de muerte, pues el heterocigoto está protegido contra la malaria y no sufre la enfermedad falciforme, en tanto que el homocigoto normal es vulnerable a la enfermedad (Fig. 6).

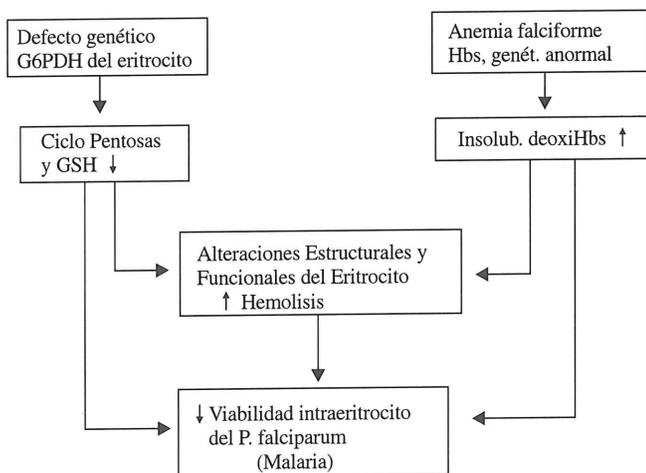


FIGURA 6. Defectos genéticos de alta frecuencia (G6PDH, HbS), ventajosos bajo ciertas condiciones ambientales (Malaria).

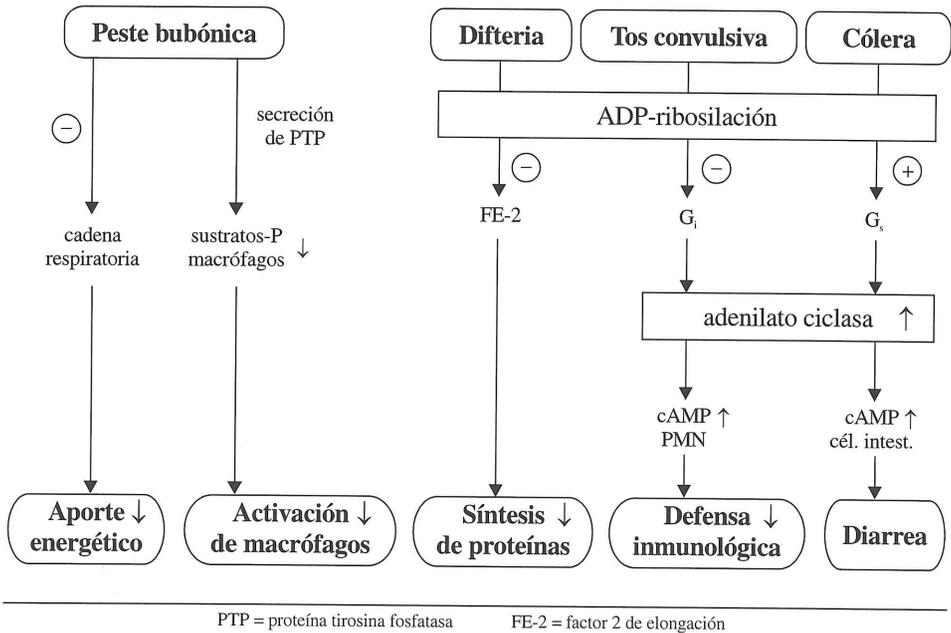


FIGURA 4. *Toxinas Microbianas.*

marcó así la historia a través de la circunstancia bioquímica que afectó a estas dos personalidades.

La tos convulsiva: La toxina de la *Bordetella pertusis* también provoca daño al ser humano por ADP-ribosilación de una proteína transdutora G_i de la membrana celular, con lo que sube el nivel de AMP cíclico en los leucocitos polimorfonucleares bajando la capacidad de defensa inmunológica de éstos.

El cólera: La toxina del cólera produce trastornos intestinales también por ADP-ribosilación, pero en este caso de una proteína transdutora G_s de la membrana celular intestinal haciendo subir el nivel intracelular del AMP cíclico, lo cual produce la diarrea y el consiguiente desequilibrio hidroelectrolítico.

2.2. *Porfiria hepática*

En esta enfermedad hereditaria, la excesiva actividad de la enzima d-aminolevulin-sintetasa (ALA-sintetasa), lleva a una elevada síntesis de uroporfirinas y coproporfirinas que producen una gran variedad de síntomas, incluyendo trastornos mentales, como ocurrió con Jorge III, Rey de Inglaterra, quien provocó, con su irracional imposición de impuestos a las colonias americanas, una circunstancia histórica que aceleró la independencia de los EE.UU. de N.A. (Fig. 5).

2. La carencia de la enzima Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) y el favismo

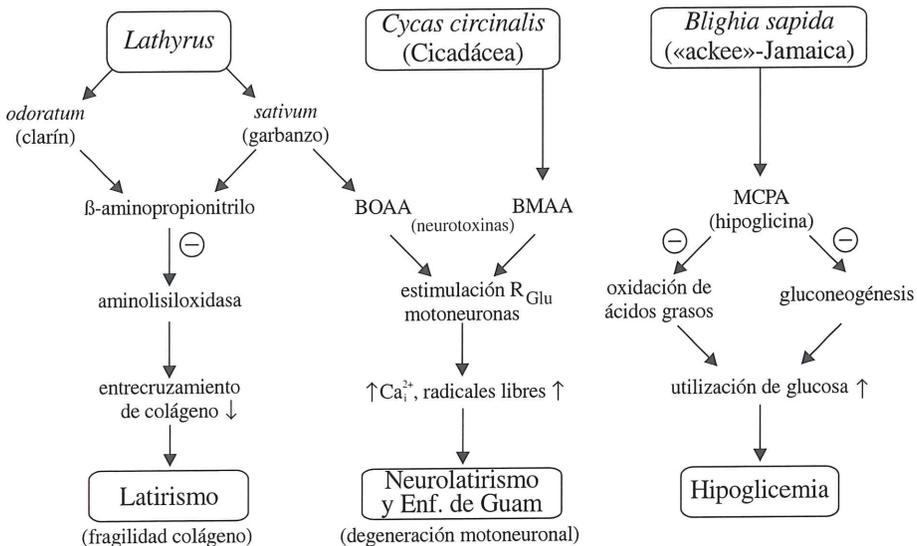
La incapacidad de mantener niveles intraeritrocíticos suficientes de glutatión reducido (GSH) lleva a inestabilidad del glóbulo rojo, que se hemoliza por acción de fármacos (primaquina) o sustancias contenidas en los alimentos, por ej. en las habas (favismo), que Pitágoras prohibía comer a sus seguidores pues él sufría de esta afección. También en este caso disminuye la viabilidad intraeritrocito del *P. falciparum* (malaria).

3. Geografía y toxinas vegetales

Son numerosas las toxinas provenientes de vegetales que están circunscritas a cierta áreas geográficas, lo cual explica la distribución de sus manifestaciones patológicas en determinadas zonas o países.

La Fig. 7 ilustra los casos de latirismo, neurolatirismo-Enfermedad de Guam y de hipoglicemia («ackee» - Jamaica), así como las toxinas vegetales que los producen.

Otros ejemplos de patologías ligadas a situaciones geográficas (geopatologías) son las carencias de oligoelementos en suelos y agua, tal como la cardiomiopatía por carencia de selenio en la región china de Keshan y en el este de Finlandia (el Se forma parte de la enzima glutatión peroxidasa, importante para impedir la lipoperoxidación). Otro ejemplo lo constituye la carencia de yodo en suelos montañosos de Chile y Suiza (trastornos tiroideos).



BOAA = β-N-oxalilamino-L-alanina

BMAA = β-N-metil-amino-L-alanina

MCPA = L-(metilenciclopropil)alanina

FIGURA 7. Geografía y toxinas vegetales.

4. Síndrome de la serotonina o del sharav

La disminución de los iones pequeños negativos del aire, en zonas geográficas caracterizadas por determinados vientos cálidos (sharav, foehn, Santa Ana, etc.), que se desplazan sobre grandes masas de arena o montañas, hace disminuir la actividad de la enzima MAO-dependiente de Mn, que degrada a la serotonina, que se acumula produciendo trastornos intestinales y de la visión, depresión e irritabilidad, etc., situación que se previene farmacológicamente con metisergida, un bloqueador de los receptores de serotonina (Fig. 8).

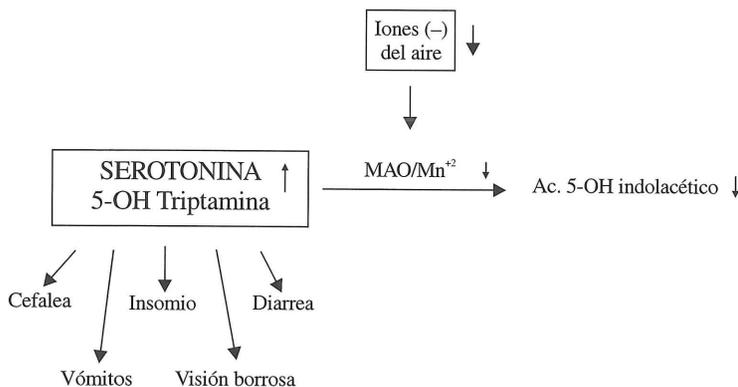


FIGURA 8. *Reacción de alarma y movilización energética.*

III. MICROESPACIO

Al llevar nuestra atención hacia niveles celulares y subcelulares observamos que la concepción espacial es fundamental para comprender los fenómenos que allí ocurren: los desplazamientos y proyecciones de un fagocito o una ameba ocupando nuevos microespacios, explican la fagocitosis. Por otra parte, el cambio conformacional que adquiere una proteína por desplazamiento de sus átomos, produciendo una nueva forma y ocupando un microespacio diferente, nos permite entender su capacidad de reconocimiento y su interacción con otras proteínas, la activación de una enzima por un regulador alostérico, con la consiguiente activación o inactivación de una vía metabólica, etc. Del mismo modo, la epigénesis molecular, por reconocimiento e interacciones sucesivas de proteínas, va creando formas de complejidad creciente. Ejemplo: la formación de la subunidad ribosomal pequeña por interacción de más de 20 proteínas diferentes en un orden secuencial específico.

La forma de las moléculas en el espacio y su organización, no la sustancia material misma, es lo esencial y funcional de ellas.

Muchas veces, a diferentes conformaciones corresponden distintos niveles de actividad. Por ejemplo, las diferentes conformaciones que adquiere la calmodulina por niveles crecientes de Ca^{2+} intracelular, se traduce en diferentes reconocimientos y activaciones de algunas enzimas reguladas por el complejo Ca-calmodulina. Análogos cambios espaciales experimentan las proteínas por interacción con moléculas regula-

doras pequeñas (moduladores alostéricos) o por modificaciones covalentes (fosforilación, etc.). Son estos cambios espaciales de las moléculas receptoras de señales de la célula los que explican los consiguientes fenómenos de transducción que se producen por interacciones moleculares que culminan con la acción o respuesta celular adaptada a esa información.

Recientemente, la bioquímica molecular ha concentrado también su atención en el tráfico molecular subcelular, buscando la explicación de los espacios recorridos por determinadas moléculas y el reconocimiento por éstas de sus destinos precisos. Por ejemplo, ¿qué es lo que determina que las proteínas de la membrana celular, una vez sintetizadas en los ribosomas, se dirijan a ocupar un determinado sitio en dicha membrana?

Esta translocación dirigida está, en gran medida, determinada por la lipomodificación de las proteínas, las que, una vez lipoaciladas o preniladas, se hacen más hidrófobas para poder ser así aceptadas por la capa bilipídica de la membrana celular. Esto queda ilustrado por la lipoacilación y prenilación, respectivamente, de las subunidades $G\alpha$ y $G\gamma$ que forman parte de las proteínas transductoras G de la membrana (Fig. 9). De la misma manera, las proteínas kinasas se translocan de un compartimento celular a otro según sean los segundos mensajeros producidos durante la actividad en la célula, los cuales determinan cambios conformacionales que permiten la unión de la kinasa a una u otra proteína específica de anclaje subcelular (Fig. 10). Igualmente, las distintas formas de una enzima (isoenzimas) se unen a distintas zonas de reconocimiento subcelular para ejercer allí su acción.

Es interesante también señalar que el paso o transducción de un efecto o estímulo físico (presión, etc.) a un efecto bioquímico molecular se lleva a cabo por cambios de espacialidad. Así, al ejercer presión en un tejido se de forma la matriz extracelular y las moléculas de fibronectina de ésta cambian conformacionalmente, cambio que es

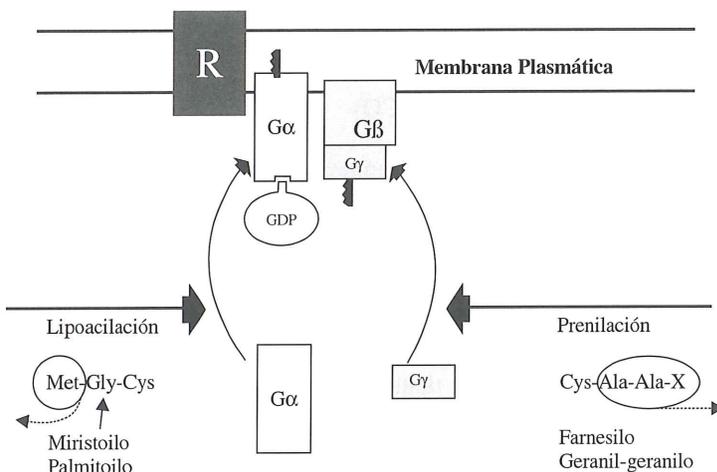


FIGURA 9. Ejemplo de Tráfico Subcelular Translocación dirigida de Proteína G por Lipomodificación.

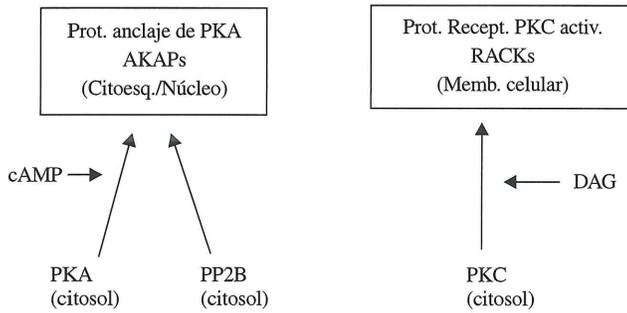


FIGURA 10. *Translocación de Proteínas Kinastas.*

reconocido por las moléculas de integrina de la membrana celular, las cuales cambian a su vez su conformación especial, lo que lleva a una modificación del citoesqueleto al que están conectadas.

La anatomía ha pasado a ser molecular y lo mismo la patología. Podemos explicar el cambio de forma característico del glóbulo rojo en la anemia falciforme por la alteración molecular de la Hb y también la hipertrofia e insuficiencia cardíacas que siguen a la hipertensión. En este último caso los cambios en la microarquitectura de los elementos locales de respuesta en la célula cardíaca (cardiomiocito) se traducen en espaciamientos subóptimos entre moléculas receptoras adyacentes, es decir, entre los canales de Ca^{2+} sensibles a dihidropiridina de los túbulos-T (DHPRs) y los canales intracelulares de Ca^{2+} sensibles a rianodina (Ry R). Esto hace que el pequeño aumento de Ca^{2+} intracelular local en los túbulos-T (que por apertura de sus canales DHPR ingresan Ca^{2+} extracelular tras el cambio del potencial de acción) no alcance, por la mayor distancia a los canales sensibles a rianodina del retículo sarcoplásmico, a estimular la salida de suficiente de Ca^{2+} desde éste como para constituir una «chispa» (*spark*) de Ca^{2+} local, con el consiguiente acoplamiento excitación-contracción (EC) deficiente o alterado que caracteriza a la hipertrofia e insuficiencia cardíacas. En cambio, en el corazón normal, por existir un espaciamiento óptimo y sin alterar el Ca^{2+} citosólico global se desencadena una contracción óptima. (Fig. 11)

IV. MICROTIENTO (TIEMPO FÍSICO)

El tiempo, cuarta dimensión de los fenómenos biológicos, no ha sido aún integralmente analizado en el contexto del mundo subcelular y molecular.

Las moléculas llevan en sí información espacial pero también temporal pues tienen, dentro del concierto celular, una vida media determinada. Así, las moléculas de las proteínas duran más o menos tiempo según su estructura molecular y, más específicamente, su aminoácido N-terminal. La Tabla 2 muestra cómo, según cuál sea dicho aminoácido, una proteína citosólica tiene una vida media de 2-3 minutos o de más de 20 horas.

Igualmente, al considerar el «pool» de aminoácidos producidos al degradarse las proteínas, las Km de las enzimas, que llevan al catabolismo de los aminoácidos o a la síntesis de proteínas, determinan la preferencia a la utilización de los aminoácidos

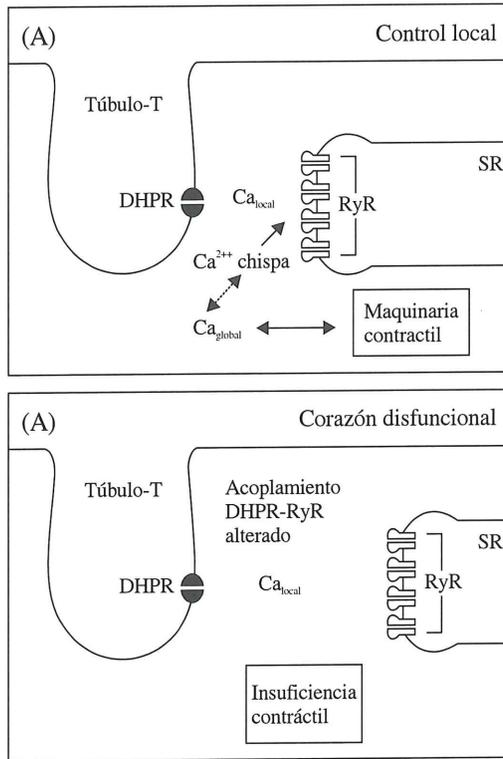


FIGURA 11. Acoplamiento excitación-contracción en el corazón normal (A) y disfuncional (B). [A.M. Gómez et al., *Science* 276:800-806 (1997)].

como fuente energética o como unidades de resíntesis de proteínas, respectivamente. Así, si la concentración de aminoácidos es baja, se privilegiará la síntesis de proteínas (Km baja). Su velocidad de utilización queda, pues, preferentemente determinada según su concentración y las características cinéticas intrínsecas de las enzimas implicadas (Fig. 12).

Otro ejemplo de la relevancia del microtiempo y de los parámetros cinéticos lo constituye el sistema de transducción para el receptor β -adrenérgico de la adrenalina, que lleva a la producción del 2° mensajero AMP cíclico el cual conduce a la producción de sustratos energéticos, como glucosa a partir de glucógeno y ácidos grasos a

<i>Estabilizadores</i> (>20 Horas)	<i>Desestabilizadores</i> (\approx 30 - 7 min.)	<i>Muy desestabilizadores</i> (\approx 3 - 2 min.)
Metionina	Isoleucina	Leucina
Glicina	Glutamato	Fenilalanina
Alanina	Tirosina	Aspartato
Serina	Glutamina	Lisina
Treonina	Prolina	Arginina
Valina		

TABLA 2. Vida media de las proteínas citosólicas en función de su aminoácido N-Terminal.

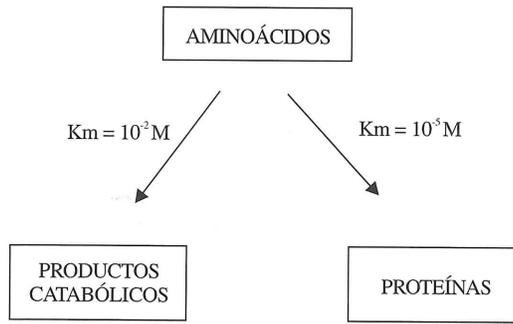


FIGURA 12.

partir de los triglicéridos del tejido adiposo. En este caso la mayor velocidad de acción de la adenilato ciclasa en relación a la actividad GTPásica de la proteína transductora Gs, que revierte la dirección de la transducción, asegura que siempre, aún con bajos niveles de adrenalina o una pronta eliminación de ésta, se produzca una respuesta inicial (Fig. 13).

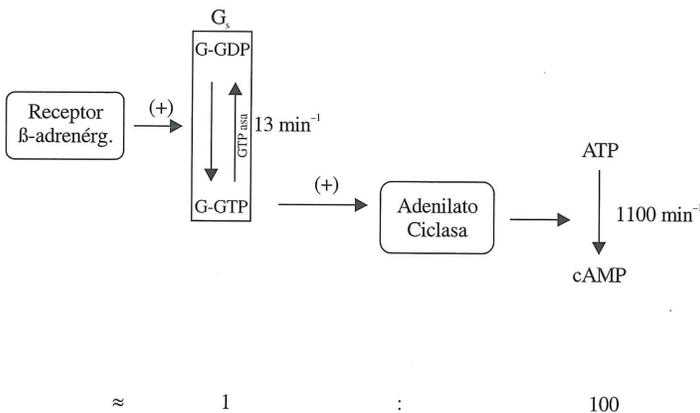


FIGURA 13. Ejemplo de la relevancia fisiológica de los parámetros cinéticos.

Queda aún mucho por avanzar en el estudio integrativo de las acciones múltiples que ocurren en el tiempo y en el espacio en la célula, para poder comprender cómo el incesante tráfico de moléculas intracelulares ejerce su acción coordinadamente en el sitio y momento precisos y con la duración adecuada.

Es muy probable que con el tiempo asistamos al reconocimiento de enfermedades moleculares por alteraciones o disfunciones direccionales, espaciales, espacio-temporales, epigenético moleculares, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Bachmair A, et al. «In vivo half-life of a protein is a function of its amino-terminal residue». *Science* **234**, 179-186 (1986).
- Bernard C. «Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants». Springfield, Ill. Charles C. Thomas (1974)
- Casey PJ. «Protein Lipidation in Cell Signaling». *Science* **268**, 221-5 (1995).
- Eaton, S.B. & Konner, M «Paleolithic Nutrition» *N. Engl. J. Med.* **312** (5)283-9 (1985).
- «El Espacio en las Ciencias» Consejo de Rectores de las Universidades Chilenas. Edit. Universitaria, Santiago (1982).
- «El Tiempo en las Ciencias» Consejo de Rectores de las Universidades Chilenas. Edit. Universitaria, Santiago (1981).
- «El Tiempo, Cuarta Dimensión de la Medicina» Documenta Geigy, Basilea (1970).
- Faux M, Scott J. «Molecular Glue: Kinase Anchoring and Scaffold Proteins». *Cell* **85**, 9-12 (1996).
- Gómez AM, et al. «Defective Excitation-Contraction Coupling in Experimental Cardiac Hypertrophy and Heart Failure». *Science* **276**, 800-806 (1997).
- Inagaki, N. et al «Spatiotemporal distribution of protein kinase and phosphatase activities» *TIBS* **19**, 448-452 (1994).
- Jacob F. «El ratón, la mosca y el hombre». Grijalbo Mondadori S.A. Barcelona (1998).
- Jacob F. «La lógica de lo viviente». Ed. Universitaria, Santiago (1973).
- Marinovic M. «Espacialidad Humana y Arte». Ed. Dpto. Técnico Investig. Univ. de Chile, Santiago (1992).
- Martí Ibañez F. «El fabuloso ojo de la cerradura». *MD en español* **5**(7)5-17(1967).
- Mochly-Rosen D. «Localization of Protein Kinases by Anchoring Proteins: A theme in Signal Transduction». *Science* **268**, 277-251 (1995).
- Monod J. «El Azar y la Necesidad» Ed. Orbis, Bs. Aires (1985).
- Picasso Colección «Entender la Pintura». Ediciones Orbis S.A. Bs. Aires (1994).
- Sapag-Hagar M. « La Circunstancia Bioquímica y Patológica del Hombre». *Rev. Col. Quim. Farmacéut. de Chile* **45**(3) 74-8 (1989).
- Sapag-Hagar M. « La Unidad Bioquímica del Hombre». *Rev. Col. Quim. Farmacéut. de Chile* **34**, 7-17 (1978)
- Sapag-Hagar M. «Importancia de la Biorregulación Celular en la Patología Humana». Cuadernos Universidad de Chile N° 4 p. 15-22 (1985) Edit. Universitaria, Santiago.
- Sapag-Hagar M. «Ciencia, Evolución y Ética: de la Herencia Biológica a la Herencia Cultural». *Anales Acad. Alfonso Leng* **9**, 37-41 (1991).
- Schroedinger, E. «Ciencia y Humanismo», Tusquets Editores, Barcelona (1985)
- Sigerist HE. «Civilización Enfermedad». Fondo de Cultura Económica. México (1946).
- Sols A. «Deficiencia de Proteínas en el Hombre. Consideraciones de un Bioquímico en la Década de los Setenta». Primer Congreso FESBE, Octubre 1976, España.
- Stryer L. «Biochemistry», W.H. Freeman and Co., New York, 3rd Ed. (1988).
- Teilhard de Chardin «El Fenómeno Humano», Ed. Taurus, Madrid (1965).