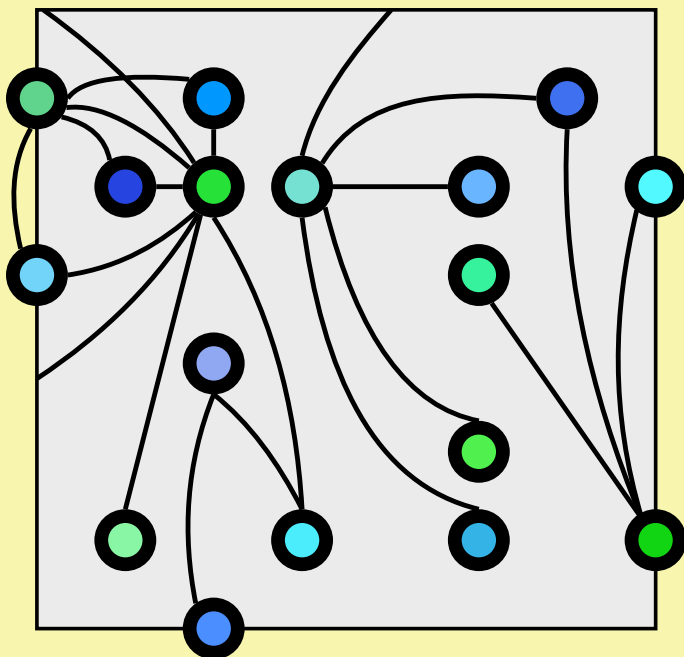




Vivette García Deister

**INTERRUPTORES,
BATERÍAS Y REDES**
**EL MANEJO DE COMPLEJIDAD
EN LA REGULACIÓN GENÉTICA**



Centro de Estudios
Filosóficos, Políticos y Sociales
Vicente Lombardo Toledano

Vivette García Deister (Ciudad de México, 1975) estudió biología en la Facultad de Ciencias de la UNAM, donde muy pronto se interesó por los aspectos históricos y filosóficos de esta disciplina. Obtuvo la maestría en filosofía de la ciencia en 2005 y el grado de doctora en esta misma área en 2009, también en la UNAM. Ha realizado estancias de investigación en el Departamento de Filosofía de la Universidad de California, en Davis, en el Instituto Max Planck de Historia de la Ciencia de Berlín y en el Departamento de Investigaciones Educativas del CINVESTAV-IPN. Está vinculada al Laboratorio de Estudios Sociales de la Ciencia de la Facultad de Ciencias de la UNAM, donde se ha desempeñado como docente desde 2002. De 2010 a 2013, fue investigadora asociada en antropología social en la Universidad de Manchester, Inglaterra. Su investigación combina la historia, la filosofía y los estudios sociales de la biología reciente y contemporánea.

INTERRUPTORES, BATERÍAS Y REDES

**CENTRO DE ESTUDIOS FILOSÓFICOS, POLÍTICOS
Y SOCIALES VICENTE LOMBARDO TOLEDANO**

DIRECCIÓN GENERAL

Marcela Lombardo Otero

SECRETARÍA ACADÉMICA

Raúl Gutiérrez Lombardo

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

Cuauhtémoc Amezcua

COORDINACIÓN DE SERVICIOS BIBLIOTECARIOS

Javier Arias Velázquez

COORDINACIÓN DE PUBLICACIONES Y DIFUSIÓN

Fernando Zambrana

Primera edición 2013

**© CENTRO DE ESTUDIOS FILOSÓFICOS, POLÍTICOS
Y SOCIALES VICENTE LOMBARDO TOLEDANO**

Calle V. Lombardo Toledano num. 51

Exhda. de Guadalupe Chimalistac

México, D. F., c.p. 01050

tel: 5661 46 79; fax: 5661 17 87

lombardo@centrolombardo.edu.mx

www.centrolombardo.edu.mx

ISBN 978-607-466-057-9

SERIE ESLABONES EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA

**La edición y el cuidado de este libro estuvieron a cargo
de la secretaría académica y de las coordinaciones
de investigación y de publicaciones del CEFPSVLT**

Vivette García Deister

**INTERRUPTORES,
BATERÍAS Y REDES**

**EL MANEJO DE COMPLEJIDAD
EN LA REGULACIÓN GENÉTICA**



Centro de Estudios
Filosóficos, Políticos y Sociales
Vicente Lombardo Toledano

A Juan, coautor de las cosas importantes en mi vida

ÍNDICE

PRÓLOGO	VII
INTRODUCCIÓN GENERAL	1
1. EL LUGAR DE LA REGULACIÓN GENÉTICA EN LA HISTORIA DE LA BIOLOGÍA	
1.1. INTRODUCCIÓN	21
1.2. TRANSICIONES EN LA HISTORIA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR	27
1.3. TENDENCIAS Y HERRAMIENTAS HISTORIOGRÁFICAS	33
1.4. LA CIENCIA ORGANIZADA ALREDEDOR DE PROBLEMAS: VISIÓN QUE PERSISTE	37
2. HISTORIAS DEL OPERÓN	
2.1. INTRODUCCIÓN	43
2.2. PASTEURIANOS Y RENEGADOS	45
2.3. INVESTIGAR LA LISOGENIA EN EL ÁTICO, O CÓMO INGRESAR EN LA IGLESIA DEL FAGO	54
2.4. «NO LO LLAMES CRECIMIENTO BIFÁSICO, LLÁMALO <i>DIAUXIE</i> »	61
2.5. INDUCCIÓN ERÓTICA Y COITO INTERRUPTIDO	68
2.6. JACOB, MONOD Y EL INTERRUPTOR	76
3. GENES EN BATERÍA Y OTROS AUSENTES EN LA HISTORIA DE LA REGULACIÓN GENÉTICA	
3.1. INTRODUCCIÓN	85
3.2. EL ECLIPSE DEL OPERÓN Y LA PREGUNTA SOBRE EL DESARROLLO	88
3.3. ADN-SATÉLITE: UNA ESTRUCTURA EN BUSCA DE UNA FUNCIÓN	92
3.4. EL MODELO EXCÉNTRICO DE BRITTEN Y DAVIDSON	95
3.5. EL PAISAJE DE LA REGULACIÓN	108
3.6. GENES PARTIDOS Y REGULACIÓN: DOS ESCUELAS DE PENSAMIENTO	112

4. «CECI N'EST PAS UN ÉLÉPHANT»: HISTORIAS ACTUALES (Y FUTURAS) DE LA REGULACIÓN GENÉTICA	
4.1. INTRODUCCIÓN	123
4.2. BIOCOMPLEJIDAD, BIOINFORMÁTICA Y BIOTECNOLOGÍA	126
4.3. DE ERIZOS, HUMANOS Y ROBOTS: EL CONTEXTO DE PRODUCCIÓN EN EL LABORATORIO DE ERIC DAVIDSON	139
4.4. REDES DE COMPUTADORAS, REDES SOCIALES, REDES DE REGULACIÓN GENÉTICA	152
5. A MANERA DE CIERRE	157
 APÉNDICES	
I. HISTORIA ILUSTRADA DEL OPERÓN	161
II. CUADRO: EL PAISAJE DE LA REGULACIÓN (1969–1974)	167
 NOTAS	169
GLOSARIO	187
ÍNDICE DE NOMBRES	203
BIBLIOGRAFÍA	207

PRÓLOGO

El trabajo de investigación que dio lugar a este libro transcurrió a lo largo de los años 2006 a 2009 en tres instituciones de gran prestigio académico, cada uno de los cuales aportó experiencias invaluable y me dio a conocer perspectivas y dinámicas de investigación muy distintas que me han ayudado a articular un estilo interdisciplinario propio. En la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México, Edna Suárez dirigió con agudeza y generosidad intelectual la tesis doctoral que está en el origen de este libro. El Instituto de Investigaciones Filosóficas me acogió como estudiante asociada de 2006 a 2008. En sus seminarios de investigación presenté los primeros avances de mis indagaciones y recibí las primeras críticas a mi trabajo. En la Universidad de California, en Davis, tuve la oportunidad de trabajar con James Griesemer durante cinco meses (enero a mayo de 2006) y las conversaciones que ahí sostuvimos sobre distintos procesos biológicos influyeron notablemente en la elección de mis estudios de caso. Por conducto de Edna Suárez (sin cuya gestión de la complejidad mi tránsito por el mundo académico habría sido hasta ahora menos afortunado), realicé tres estancias de investigación en el Departamento III del Instituto Max Planck de Historia de la Ciencia de Berlín, que dirigía entonces Hans-Jörg Rheinberger. Durante esos periodos, distribuidos a lo largo de los años 2007, 2008 y 2009, se configuró la mirada historiográfica que subyace en este libro. Mi paso por esos recintos académicos, donde en distintos momentos me dejé sobrecoger por la perspectiva filosófica, la histórica o la sociológica, dio como resultado la amalgama interdisciplinaria con la que se abordan aquí las prácticas de la regulación genética.

La historia de esas prácticas es, sin lugar a dudas, una historia de la ciencia reciente. Aunque la noción de regulación, en sus distintas acepciones, tenga varios siglos de antigüedad (por ejem-

plo, Claude Bernard utilizó una noción de regulación en sus estudios fisiológicos durante el siglo XIX), la regulación entendida como el control de la expresión genética tiene apenas unos cincuenta años. Ello significa que cualquier intento por narrar su historia habrá de encontrarse con dificultades ya bien conocidas para los historiadores. Conuerdo con Rheinberger en que si nos armamos de una conciencia de la historicidad del arte propio del historiador, estaremos mejor equipados para enfrentar el reto que representan la biología reciente y la contemporánea en el entendimiento de la dinámica de las ciencias. Desde mi punto de vista, esta conciencia se materializa en la forma de un razonamiento híbrido, y es por ello que emito la siguiente nota precautoria: el lector tiene en sus manos un ornitorrinco. Como el ensayo-centauro de Alfonso Reyes y la crónica-ornitorrinco de Juan Villoro, el objeto que el lector tiene en sus manos no está exento de hibridaciones. De los estudios de la ciencia obtiene el particularismo histórico y social —lo opuesto a «la visión desde ninguna parte» que recomendaba Thomas Nagel; de la historiografía, el método de la casuística; de la sociología, el consejo ortopédico (dice Latour que una sociología de la ciencia está lisiada desde el principio si cree que los resultados de la sociología van a explicar los de las demás ciencias); de la filosofía, la sospecha sistemática y la pregunta inicial. Alguna vez dijo un filósofo que escribir un libro interdisciplinario está destinado al fracaso. Confío en que este trabajo sea un intento decoroso por desmentirlo, y asumo los riesgos que conlleva semejante tarea.

AGRADECIMIENTOS

Muchas personas participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta obra, desde su etapa germinal hasta que se concretó en el texto que aquí se presenta: Víctor Anaya, Antonio Arellano, Ana Barahona, Christina Brandt, Martín Bonfil, Silvia Caianello, Juan Antonio Cruz, Erica García, Elihu Gerson, James Griesemer, Mathias Grote, Carlos López Beltrán, Matilde Luna, Laura Manríquez, Sergio Martínez, Christian Reiss, Hans-Jörg Rheinberger, Mariana Salcedo, María Jesús Santemases, Edna Suárez, Peter Taylor, Darío Vasconcelos, Stefan Willer. A todos les agradezco su orientación, sus críticas y su entusiasmo.

INTRODUCCIÓN GENERAL

De las tres metáforas utilizadas para describir los procesos de regulación genética en los seres vivos —los interruptores, las baterías y las redes—, sólo la primera ocupa un lugar preponderante en la historia de la biología molecular. Al operón, modelo que se basa en el mecanismo de un interruptor, se le han dedicado varios volúmenes desde su publicación, en 1961, mientras que el modelo de genes en batería, publicado por primera vez en 1969, ha recibido muy poca atención de los historiadores de la ciencia. Las redes de regulación genética, en cambio, son un tema en boga que ha capturado el interés de biólogos, historiadores y filósofos de la ciencia. ¿A qué responde este tratamiento diferenciado de los modelos de regulación genética en los estudios de la ciencia? El objetivo de este libro es dar respuesta a esta interrogante. Más que describir con detalle los procesos biológicos de la regulación genética, me aboco a rastrear, con un enfoque interdisciplinario que abarca el análisis histórico, filosófico y social, los distintos contextos de producción de estos tres modelos. Ya sea porque a través de estos modelos se ha buscado, en diferentes momentos, dar cuenta de la complejidad biológica, ya sea porque el mismo esfuerzo de generar estos modelos implica la puesta en marcha de estrategias de gestión de la complejidad (biológica y social), este análisis pretende ser una modesta contribución a la tarea ya comenzada desde la filosofía de la ciencia (aunque sigue siendo una tarea poco desarrollada) de pensar el *manejo de la complejidad* en las prácticas científicas. La estrecha relación que, como nuestro a lo largo de este libro, existe entre arribar a un modelo de regulación genética y manejar la complejidad nos invita a reflexionar sobre este último concepto, que a veces parece tan escurridizo.

Hay tantas caracterizaciones de «complejidad», como filósofos, científicos, historiadores y sociólogos dispuestos a investigarla.

Me he enfrentado a las nociones de sistemas complejos de Von Bertalanffy (1968) y de Simon (1962); a los sistemas sociales complejos de Luhmann (2007); a las clasificaciones de complejidad que ofrecen Wimsatt (1974), Rheinberger (1997a) y Mitchell (2003). Con todo, al confrontar estos discursos con lo que pronuncian los científicos, he descubierto que —independientemente de cómo los filósofos y los sociólogos se empeñen en distinguir entre diversos tipos de complejidad y demarcar los espacios en los que éstos se identifican— para los científicos no tiene mucho sentido separar la complejidad del objeto de estudio de la complejidad de la empresa científica mediante la cual se proponen investigarlo. Incluso, salvo en casos muy específicos, tampoco tiene sentido definirla. Comparto el escepticismo de McShea (1996, 2002) con respecto a la posibilidad de definir este concepto de una manera biológicamente significativa, dado que la evidencia en favor de una tendencia evolutiva hacia el incremento de la complejidad es endeble. McShea propone criterios para «medir» la complejidad de los organismos, no sin antes hacer un análisis crítico de cómo se usa este concepto en la literatura científica. Por mi parte, me ocuparé aquí de la manera en que los científicos asumen la complejidad o se han enfrentado a ella en sus prácticas, lo que me permitirá hablar de esa complejidad sin que por fuerza tenga que definirla o caracterizarla. Para muchos científicos, lo complejo es, llanamente, aquello que no se puede controlar, lo impredecible, lo que tiene causas múltiples y difíciles de identificar, lo que genera sorpresas, lo que es fuente de confusión y ambigüedad; aquello que se cuela en el sistema experimental y que reaparece recurrentemente como un indicador de la ignorancia, lo que se presenta en forma de una apabullante cantidad de datos, el fantasma que habita el laboratorio. Los científicos lidian con esta complejidad —su complejidad— de maneras que tocan simultáneamente los órdenes tecnocientífico y social, por lo que cualquier examen de la gestión de la complejidad debe hacerse a partir de un análisis situado, así como desde una perspectiva interdisciplinaria que incluya la filosofía, la historia y la sociología de la ciencia.

En este libro, las preguntas historiográficas son el terreno fértil donde la historia, la filosofía y los estudios sociales de la ciencia convergen, el lugar donde la investigación propiamente interdisciplinaria se puede practicar. Desde mi punto de vista, un análisis

de la historiografía de la biología del siglo XX (y lo que llevamos del XXI) permite descifrar las relaciones entre la historia, la filosofía y la sociología de la ciencia contemporáneas. El hilo conductor de este libro es, por consiguiente, historiográfico.

En el capítulo 1 examino dos grandes transiciones en la historia de la biología molecular ocurridas durante el siglo XX, los giros historiográficos que las acompañan, y la filosofía de la ciencia que ha persistido hasta hoy —a la que llamo «visión de la ciencia como una actividad de resolver problemas»—, la cual logra acomodar todos estos cambios. Luego ofrezco un diagnóstico de las razones de esta asociación. Valiéndome de la regulación genética para ejemplificar estos hechos, en el capítulo 2 muestro qué lugar ha ocupado ésta dentro de la historia más general de la biología molecular, y cómo se presentan ciertos giros historiográficos en las historias disponibles del modelo del operón —el primer modelo de regulación genética para organismos procariontes, publicado por François Jacob y Jacques Monod en 1961, el cual adoptó la metáfora del interruptor.

Los primeros modelos moleculares de regulación genética para eucariontes, publicados entre 1969 y 1973, indican una transición en la historia de la biología molecular (la cual tiene que ver, entre otras cosas, con el cambio del contexto de investigación de las bacterias a las células de organismos superiores¹), así como un giro o vacío historiográfico ante la notable ausencia de historias de la regulación genética durante este periodo y los años subsiguientes. Podría sospecharse que los historiadores no se han ocupado de estos modelos porque, al considerarlos (en retrospectiva) poco exitosos o incluso equivocados, han hecho un tratamiento asimétrico del conocimiento en materia de regulación genética. «El historiador logra hacer esto — dicen Shapin y Schaffer— poniéndose del lado del conocimiento aceptado y usando la explicación causal que ofrece el ganador acerca de su oponente como su propia explicación» (1985: 11). Esta estrategia ha sido muy criticada por los historiadores de la ciencia, sobre todo por aquellos en quienes ha influido la sociología del conocimiento científico². Aún así, la confluencia temporal entre el modelo del operón y el primer modelo de regulación para células «superiores», el modelo de genes en batería publicado por Roy Britten y Eric Davidson en 1969, no fue controversial en este sentido.

Jacob y Monod no estaban de acuerdo con las propuestas teóricas de Britten y de Davidson para el caso de los organismos eucariontes, y viceversa, y sin embargo sus modelos no competían entre sí por la validez ni por la primacía. De hecho, como muestro en el capítulo 3, el paisaje de la regulación genética durante esos años era variado en contenido (los modelos diferían en los mecanismos propuestos y en las funciones que el mismo tipo de estructuras podían desempeñar), nacionalidad (había proponentes europeos, estadounidenses, un australiano y un soviético) y campos de estudio (los análisis provenían de departamentos de patología, bioquímica, cancerología, magnetismo terrestre, embriología experimental, biología molecular, biología teórica).

En el capítulo 3 planteo una narrativa histórica del modelo de genes en batería e identifico las razones por las cuales la propuesta de Britten y Davidson, aunque da la impresión de poseer continuidad teórica (sobre todo a la luz de sus éxitos actuales) con respecto a las investigaciones de Jacob y Monod, no encuadra en una filosofía de la resolución de problemas.

Cabe señalar que el trabajo de Davidson y Britten no ha recibido suficiente atención por parte de historiadores y filósofos (Evelyn Fox Keller ha analizado su trabajo más reciente y Michel Morange le ha dedicado unas cuantas líneas en su historia de la biología molecular), y esta es una de las razones por las cuales yo me ocupo de él. Otra razón es de corte más metodológico. Históricamente, la estrategia estándar para lidiar con el conocimiento rechazado ha sido el olvido o la desestimación (con la justificación de que se trata de conocimiento equivocado y que, por lo tanto, es irrelevante para la historia de la ciencia); pero la notable ausencia de una historia de la regulación genética durante los años sesenta y setenta no obedece sólo a ese hábito. Este vacío historiográfico se debe, sobre todo, al hecho de que la historiografía que ha dado cuenta del modelo exitoso (previo) del operón dejó de ser sostenible cuando se intentó aplicar a los modelos de regulación de células superiores, más que al menosprecio de los modelos propuestos durante este tiempo. En el caso del operón, los objetos científicos se estabilizan en sistemas experimentales durante las prácticas, y generan inscripciones (Rheinberger, 1997b) que finalmente se atrincheran en modelos generales: soluciones a problemas científicos, conforme a la historiografía de resolución de

problemas. En los otros casos, el proceso es diferente. Los científicos ponen a prueba conceptos, modelos y especulaciones teóricas que, con el tiempo, generan formas novedosas de producir conocimiento, algunas de las cuales se institucionalizan en prácticas científicas sin ser necesariamente soluciones a problemas. El resultado de esta particular asimetría es que al historiador le dejan de interesar los modelos de los años sesenta y setenta, y su interés se dirige a ocuparse más bien de otras trayectorias intelectuales y disciplinares durante la segunda mitad del siglo XX, con lo cual relega la regulación genética a un segundo plano (e.g., Morange, 1998).

Una de las posibles secuelas de este tratamiento es que, a la luz de la penetración que tiene hoy en día el trabajo de Davidson en materia de regulación y su intersección con la biología evolucionista del desarrollo (evo-devo), puede revivirse una estrategia riesgosa que llene el hueco en la historia de la regulación genética con narrativas presentistas. Sobre el modelo de baterías de genes de Britten y Davidson, ofrezco, en el capítulo 3, una narrativa propia que aspira a superar (¿prevenir?) este tipo de consecuencias. Este estudio de caso también sirve para identificar las razones por las cuales una historia y una filosofía enfocadas en la resolución de problemas comienzan a resquebrajarse hacia la segunda mitad del siglo XX.

En el capítulo 4 me ocupo del modelo contemporáneo de redes de regulación genética promovido por Eric Davidson en el California Institute of Technology (Instituto de Tecnología de California; Caltech es su acrónimo en inglés). Mi análisis del aparato de investigación que permite construir estas redes describe un escenario de gran especificidad histórica, material y social, caracterizado, entre otras cosas, por el uso de computadoras y la gestión de una enorme cantidad de datos. A este escenario, muy distinto del que se observaba a mediados del siglo XX, le corresponde, creo yo, una nueva historiografía. Así, propongo el *manejo de la complejidad* como una herramienta historiográfica para entender los estudios de la regulación genética en el siglo XXI.

La tesis de este libro es que los modelos de regulación genética no se sustituyen unos a otros conforme van resolviendo problemas, sino que son respuestas provisionales a las preguntas que se formulan los científicos en un determinado contexto, atendiendo al establecimiento y el uso de tres tipos de tecnologías: la material,

la literaria y la social (Shapin y Schaffer, 1985). Estas respuestas se obtienen *a partir* de la complejidad de los objetos de estudio, lo cual implica gestionarla en varios niveles de organización, no *a pesar* de ella. Caracterizo el manejo de complejidad como una perspectiva histórica, filosófica y sociológica (una alternativa a la visión de la ciencia que resuelve problemas) que ofrece los medios para identificar las distintas tecnologías mediante las cuales los científicos gestionan la complejidad. Esta caracterización toma en cuenta el desarrollo histórico de los modelos de regulación genética y su carácter discontinuo. Por último, planteo las conclusiones de mi trabajo y exploro brevemente las posibles consecuencias que la aplicación de la perspectiva del manejo de la complejidad tiene para la historia, la filosofía y los estudios sociales de la ciencia contemporánea.

A continuación hago un breve recuento de las maneras en las que, hasta ahora, se ha pensado el manejo de la complejidad desde distintas perspectivas. Esto nos permitirá conocer la estrecha relación que han mantenido el enfoque de la ciencia como una actividad de resolver problemas y la idea de que la complejidad es un problema que requiere solución. El panorama que ofrezco constituye la base teórica con la cual dialoga la propuesta histórico-filosófica de este libro.

EL MANEJO DE LA COMPLEJIDAD MÁS ALLÁ DE LA SOLUCIÓN DE PROBLEMAS³

Uno de los aspectos del trabajo científico que, a mi parecer, no ha sido suficientemente examinado por los estudios de la ciencia contemporáneos, pero que sí ha sido atendido por la filosofía de la ciencia —prácticamente hasta llegar a un consenso— es cómo lidian los científicos con la complejidad. El lenguaje que ha desarrollado la filosofía de la ciencia para dar cuenta de este encuentro entre los científicos y lo complejo está arraigado en la visión de la ciencia como una actividad de resolución de problemas, y alude a la confrontación: se describen (o prescriben) estrategias para descomponerla en partes, reduciéndola (Bechtel y Richardson, 1993). Ante la imposibilidad de implementar estas estrategias (el «fracaso de la descomposición»), este mismo lenguaje recomienda describir la complejidad identificando posibles sesgos y errores,

para, de ese modo, minimizar las fuentes de confusión y las sorpresas (Wimsatt, 1974, 1980). O bien invita a la resignación: los científicos deben aceptar que la complejidad no puede eliminarse y sólo les queda modelarla de manera simplificada, sacrificando alguno de sus objetivos epistémicos (Levins, 1966). Este lenguaje está anclado en un modelo de déficit cognitivo que interpreta la complejidad como un obstáculo epistemológico, como algo que se interpone entre los científicos y la producción de conocimiento. La idea del «obstáculo epistemológico» la formuló por primera vez Gaston Bachelard en su libro *La formación del espíritu científico* (1979). Para Bachelard, indagar en las «condiciones psicológicas» de la obtención de conocimiento científico significa plantear este conocimiento en términos de obstáculos, pues «es en el acto mismo de conocer, íntimamente, donde aparecen, por una especie de necesidad funcional, los entorpecimientos y las confusiones» (Bachelard, 1979: 15).

Para este autor, el planteamiento de preguntas o problemas que hacen los científicos es tan importante como su solución: «Es precisamente este sentido del problema el que revela el verdadero espíritu científico» (1979: 16). El esclarecimiento de los patrones mentales mediante los cuales los científicos plantean problemas y los resuelven, superando obstáculos epistemológicos, permite, según Bachelard, entender el desarrollo histórico del pensamiento científico. Los filósofos que hoy explican cómo lidian los científicos con la complejidad pertenecen, en su mayoría, a una tradición analítica más bien anglosajona, la cual quizás calificaría de «psicologista» la epistemología de Bachelard. Aun así, noto entre sus propuestas algunas similitudes innegables. Wimsatt (1980), por ejemplo, sostiene que los modelos científicos deben entenderse como una suma de prácticas epistémicas que generan problemas y soluciones, aun cuando éstas sean de carácter limitado. En la misma tesitura, Martínez (2003) defiende a lo largo de su libro que «la ciencia es no algorítmica porque muchas creencias a las que se llega y muchas prácticas que se establecen y entran a formar parte de las tradiciones científicas por el uso de estructuras heurísticas de razonamiento [...] que no son reducibles a algoritmos» (2003: 89). Si bien es cierto que Bachelard consideraba la complejidad o la «fugacidad» de los fenómenos como un obstáculo externo al científico (y en este sentido, quedaba exento de sus

indagaciones epistemológicas), su concepto de obstáculo epistemológico puede utilizarse para describir el espíritu filosófico, si se quiere, detrás del consenso actual en torno al encuentro entre los científicos y la complejidad. En algunos casos, además, se echa mano de un aparato conceptual que establece una correspondencia entre manejar complejidad y someterla, domesticarla o controlarla ⁴.

La filósofa Sandra Mitchell sostiene que «la complejidad de la naturaleza, en particular de la naturaleza biológica, tiene un efecto directo en nuestras teorías científicas, modelos y explicaciones» (2003: 115). Utilizando la noción de complejidad (en sus acepciones «constitutiva», «dinámica» y «evolutiva») como «una herramienta crítica para entender la naturaleza y la diversidad de los métodos científicos y sus representaciones» (2003: 3), Mitchell desarrolla una interpretación pluralista de la relación entre los fenómenos y sus representaciones. Sin embargo, comparte la tesis genérica de que la complejidad de ciertos sistemas supone un problema para su investigación: «la variabilidad de complejidad “composicional” [que se refiere a la estructura de los sistemas biológicos ⁵] genera problemas para la representación de estos sistemas en modelos científicos y explicaciones» (2003: 5).

Los científicos, sin embargo, no se enfrentan a la complejidad exclusivamente reduciéndola o discriminándola, como si ésta fuera una epidemia, destinando tiempo y energía a la planificación de la ofensiva o la ejecución de la medida sanitaria. Tampoco se sobreponen a la complejidad como nos sobreponemos a una enfermedad crónica. Quienes trabajan en la ciencia producen conocimiento *a partir* de la complejidad, gestionándola, administrándola, transformándola, modelándola, movilizándola, incluso reproduciéndola, no *a pesar* de ella. Esto es a lo que llamo *manejo de la complejidad* y sostengo que se encuentra presente en toda actividad que denominemos científica, particularmente en la biología contemporánea.

La forma como los científicos manejan la complejidad está íntimamente relacionada con el contexto de producción de conocimiento en el que se desarrolla la investigación. Por lo tanto, cualquier intento por caracterizar la noción de manejo de la complejidad —lo que constituye la principal aportación filosófica de este libro— obliga a realizar un análisis situado, es decir, exige

la aplicación de una metodología abajo-arriba que arroje descripciones detalladas de los elementos teóricos, materiales y sociales que constituyen un determinado contexto y caracterizan a un laboratorio como sitio de producción. Este libro gira en torno a los cambios en la composición del contexto de producción de conocimiento que han acompañado las transformaciones teóricas y prácticas en los estudios de la regulación genética durante los últimos cincuenta años. El descubrimiento de la diversidad y de gran cantidad de elementos, así como de mecanismos e interacciones que cumplen un papel en la regulación genética, ha hecho de ésta un caso emblemático de la complejidad biológica ⁶. Puesto que la complejidad de estos sistemas se ha definido en la filosofía de la ciencia como un obstáculo epistemológico para el investigador —el primer problema al que debe enfrentarse— antes de adentrarme en los estudios de la regulación genética vale la pena hacer una revisión de los distintos enfoques filosóficos que ofrecen alguna noción de manejo de la complejidad.

REDUCIR LA COMPLEJIDAD PARA MANEJARLA

En 1962, Herbert Simon describió la entonces creciente popularidad del estudio de sistemas en la ciencia y en la ingeniería como una respuesta «a la imperiosa necesidad de sintetizar y analizar la complejidad», más que como una respuesta «a un extenso desarrollo de un cuerpo de conocimiento o un conjunto de técnicas para manejar la complejidad» (Simon, 1962: 229). Aunque seguimos sin poder reconocer, como advirtió Simon, un cuerpo uniforme de conocimiento en torno al análisis teórico y epistemológico de la complejidad ⁷, existen varias propuestas filosóficas que comparten una tesis general, a saber, que la complejidad de ciertos sistemas supone un problema para su investigación. Se trata, sin embargo, de un problema que puede resolverse en la medida en la que se puede reducir la complejidad del sistema para investigarlo.

La suposición de que la complejidad puede *reducirse* nos dice algo acerca de este concepto: que es una propiedad de algunos sistemas, que presenta grados (hay sistemas más o menos complejos que otros) y que se caracteriza en forma relativa a nuestra capacidad de investigar el sistema que la presenta ⁸. Podemos

identificar dos tipos de posturas acerca del manejo de la complejidad en filosofía de la ciencia. La primera se enfoca en las estrategias cognitivas mediante las cuales se reduce la complejidad de los sistemas, la que describo como un enfoque cognitivo. La segunda postula que las estrategias responsables de la reducción de la complejidad y la solución de problemas no son cognitivas, sino experimentales o sociales, es decir, requieren un reacomodo del mundo —su estructuración como un sistema— y no un reacomodo de las estructuras del agente cognitivo. Distingo aquí dos enfoques dentro de esta segunda postura: uno experimental y el otro social.

ENFOQUE TEÓRICO/COGNITIVO

Se ha escrito bastante acerca de la necesidad de reducir la complejidad de los sistemas para estudiarlos y poder dar solución a los problemas que presenta la ciencia. Distintos autores han caracterizado las heurísticas que nos permiten hacerlo como estrategias cognitivas de solución de problemas (Simon, 1977; Wimsatt, 1980). William Wimsatt, uno de los autores más destacados de esta área, sostiene que una estrategia reduccionista implica separar el sistema que se pretende estudiar de su entorno y suponer que el comportamiento del sistema es una consecuencia de sus partes (Wimsatt, 1980). De diferentes perspectivas teóricas se siguen diferentes maneras de descomponer un sistema descriptivamente complejo⁹ en partes, y estas descomposiciones proveen distintas descripciones del mismo sistema (Wimsatt, 1974). Según Wimsatt, las explicaciones científicas son pragmáticas en el sentido de que se elaboran con respecto a ciertos fines, y además son relativas a una heurística, es decir, a la solución de problemas mediante técnicas o medios que simplifican los fenómenos y arrojan resultados aproximados pero útiles.

En su artículo clásico, «The strategy of model building in populational biology», Richard Levins (1966) identifica el problema de la biología de poblaciones como el de lidiar «simultáneamente con la heterogeneidad genética, fisiológica y de edades al interior de las especies de sistemas multiespecies que cambian demográficamente y evolucionan bajo las influencias fluctuantes de otras especies en un ambiente heterogéneo. El problema es cómo lidiar

con un sistema tan *complejo*» (Levins, 1966: 421; el énfasis es mío). La solución, dice Levins, no es crear un modelo matemático que refleje las complejidades del sistema una por una, sino «simplificar el modelo de modo que preserve las características esenciales del sistema» (1966: 421). De esta manera, reducir la complejidad del sistema y, en consecuencia, solucionar el problema es posible con la construcción de modelos que hacen simplificaciones «legítimas» conforme a una de tres estrategias: (1) sacrificar generalidad a cambio de realismo o precisión, (2) sacrificar realismo a cambio de generalidad o precisión y (3) sacrificar precisión a cambio de realismo y generalidad (1966: 422).

Otro trabajo clásico en torno a este tema es el de Bechtel y Richardson (1993), quienes consideran la descomposición y la localización como las principales estrategias cognitivas utilizadas para abordar sistemas complejos. Para ellos, la descomposición implica dividir un sistema en partes con el fin de facilitar su investigación, que es una estrategia epistémica mediante la cual se asume la agregatividad de las funciones que realizan las partes de un sistema. La localización es una heurística complementaria a la descomposición e implica la asociación de las partes de un sistema (previamente descompuesto) con actividades o funciones específicas. Ambas heurísticas permiten construir explicaciones mecanicistas de los problemas que presentan los sistemas complejos como los que aborda la biología ¹⁰. La aplicación de estas heurísticas equivale a suponer que el sistema es jerárquico y susceptible de descomposición, donde «cada componente opera principalmente de acuerdo con principios propios intrínsecamente determinados [...] y depende a lo mucho de los insumos de otros componentes» (Bechtel y Richardson, 1993: 24). El análisis de los componentes de un sistema se ejecuta mediante la descomposición y la localización.

El proyecto filosófico de Bechtel y Richardson consiste en desarrollar una epistemología del descubrimiento, y es en este marco donde debemos situar las nociones de descomposición y localización para entenderlas. Estas heurísticas son especialmente útiles como estrategias cognitivas, como procedimientos racionales que definen la manera en que un científico resuelve el problema de cómo aproximarse al mundo. Dado que los científicos son organismos limitados por una «racionalidad acotada» (Simon,

1969), necesitan adoptar suposiciones acerca del mundo y emplear heurísticas con el fin de resolver problemas complejos. Las heurísticas tienen la ventaja de que simplifican o reducen la complejidad de los problemas aunque generan sesgos y errores. Los errores, sin embargo, son sistemáticos y predecibles, por lo que la utilización de heurísticas es la manera más redituable de producir la solución a un problema —y frecuentemente la única manera posible de hacerlo— (Wimsatt, 1980). Este enfoque está centrado en el agente cognitivo y en su reconocimiento de que está llevando a cabo una estrategia reductora.

ENFOQUE EXPERIMENTAL

Rheinberger (1997a, 1997b) ha elaborado otra propuesta y sostiene que la complejidad de un sistema se reduce en el contexto de una cultura material, donde es posible abordar problemas científicos. Su propuesta se diferencia de las anteriores en que muestra la tensión que existe entre la necesidad de reducir la complejidad de un sistema y la imposibilidad de hacerlo, en un sentido epistémico. Según Rheinberger, los científicos se enfrentan a sistemas complejos en distintos niveles, desde su objeto de estudio hasta los sistemas a través de los cuales llevan al cabo sus investigaciones. Esto supone un problema, puesto que «la reducción de complejidad es un prerequisite para la investigación experimental» (Rheinberger, 1997a: S245). La solución a este problema es la creación del sistema experimental, esto es, la unidad básica de investigación mediante la cual el investigador puede «dividir su mundo en fragmentos en los que sea posible definir parámetros, hacer cuantificaciones e identificar cualidades» (1997a: S245). La construcción de sistemas experimentales permite identificar e individuar problemas en el laboratorio, estudiar aspectos repetitivos y descomponer el sistema biológico en partes con el objeto de construir o estandarizar fenómenos ¹¹.

El sistema experimental está formado por dos grandes tipos de objetos: los objetos de investigación y los elementos de la cultura material (instrumentos, condiciones experimentales, tecnologías) que permiten estudiarlos. Por cuanto permite la fragmentación de los objetos que estudian las ciencias a través de un adecuado arreglo de los materiales mediante los cuales se realiza la investi-

gación, el sistema experimental constituye una «máquina de reducción de la complejidad» (1997a: S247). La reducción de la complejidad así concebida permite la intervención en el sistema u objeto de estudio y el abordaje de problemas científicos. Con todo, en los trabajos de Rheinberger, la idea de que la complejidad se reduce (a través del sistema experimental) con el propósito de intervenir contrasta con la idea de que la complejidad del objeto de estudio se retiene «en el contexto del paisaje experimental» (1997a: S245).

Si bien la aplicación de ciertas heurísticas que le permiten a quien investiga acercarse a un objeto y obtener conocimiento de él están constreñidas por el sistema experimental, esto no garantiza la predicción (aun cuando las heurísticas arrojen errores sistemáticos) ni la certeza (aun cuando se puedan identificar sesgos). Tampoco garantiza la solución del problema científico. El sistema experimental constituye una unidad dinámica en la que los límites del objeto de estudio pueden fluctuar y las conexiones que existen entre las partes del sistema que se está estudiando, así como su comportamiento, son cambiantes. En este sentido, reducir la complejidad de un sistema garantiza la intervención, pero no imposibilita el descubrimiento de nuevas relaciones entre las partes del sistema ni el surgimiento de nuevos problemas. Se reduce la complejidad de un sistema creando, paradójicamente, un sistema experimental que genera sorpresas y, por tanto, nueva complejidad.

Si la complejidad óptica debe reducirse para hacer posible la investigación experimental, esta misma complejidad se retiene *epistemológicamente* en el próspero contexto de un paisaje experimental en el que pueden ocurrir nuevas conexiones y desconexiones en cualquier momento, y en el que la erupción de un «sistema volcánico» puede cambiar el paisaje completo, a causa del tránsito y la propagación (Rheinberger, 1997b: 227).

Otra manera de dar cuenta de la tensión entre reducir y retener la complejidad (óptica) es concibiendo la reducción de la complejidad como una solución *temporal* a un problema¹². Las heurísticas que poseemos en un determinado momento constituyen una solución temporal (y revisable) al problema de cómo abordar un sistema complejo para estudiarlo. Esta idea ocupa un lugar im-

portante en las ciencias ambientales, en las cuales es muy difícil intervenir experimentalmente, y donde los ecosistemas se consideran irreduciblemente complejos al tiempo que prevalece la idea de que se debería poder controlar la dinámica entre sistemas sociales y sistemas ecológicos: «Cuando se encuentra en sistemas biofísicos silvestres, la complejidad se entiende cada vez más como aquello que impone límites a la habilidad humana para manejar científicamente la naturaleza, desde una posición de comando y de control» (Bavington, 2002: 13). Desde esta perspectiva, la tensión entre reducir y retener la complejidad funciona como un principio regulador. Si aceptamos que la complejidad no se puede reducir sólo nos queda lidiar con ella. Si la entendemos como un inconveniente epistemológico, podemos aspirar a desarrollar nuevas heurísticas y estrategias de solución de problemas que nos lleven, en última instancia, a adquirir el control del sistema (Thompson y Trisoglio, 1997), y es el sistema social el responsable de la reducción de la complejidad.

ENFOQUE SOCIAL

En una ponencia presentada en el congreso de la Asociación Filosófica del Estado de Missouri en 1959, el filósofo Peter Caws sugirió que la actividad científica puede considerarse como la alineación de la complejidad teórica con la complejidad de la naturaleza. Según Caws, la paridad entre la complejidad de un fenómeno de la naturaleza y su representación en una teoría permite a los científicos no solamente controlar y predecir los fenómenos naturales, sino entenderlos. Así, el éxito de la empresa científica de adquirir conocimientos se obtiene en la medida en que se pueda «empatar la complejidad de nuestras respuestas con la complejidad del mundo» (Caws, 1963: 161). Basándose en sus observaciones de la ciencia de la posguerra, en particular el creciente desempeño de las computadoras en el quehacer de los científicos (sobre todo en la física), Caws auguraba que la alineación entre estas complejidades debería implicar la generación de un sistema científico-computadora (1963: 163).

Hoy podemos reconocer la importancia de los recursos informáticos en varias ramas de la biología contemporánea. En algunos casos, como la biología de sistemas, el objeto de estudio no se

puede concebir independientemente de los sistemas informáticos, puesto que los datos y los fenómenos que se investigan son generados por computadoras. Esto se puede entender como una alineación entre la complejidad del objeto de estudio y la de nuestras representaciones, donde el sistema científico-computadora que se genera es de mayor envergadura que el que predijo Caws (los componentes del sistema híbrido actual son considerablemente más numerosos y más diversos). Cabe destacar que esta alineación no debe confundirse con la idea del conocimiento como espejo de la naturaleza, la cual ya ha sido muy criticada desde distintas perspectivas filosóficas, sobre todo las de corte pragmatista y naturalista, sobre la base de que no podemos hacer una distinción clara entre el sujeto que conoce y el objeto que es conocido (y, por consiguiente, entre la representación y la naturaleza), de modo que ni la experiencia ni el lenguaje de la ciencia pueden reflejar la «realidad» (Rorty, 1979; Dewey, 1981).

Desde la sociología de la ciencia, Karin Knorr Cetina (1999) se refiere a la «culturización» de los objetos naturales como un proceso de ordenamiento local a través del cual se genera conocimiento. Según ella, en los laboratorios se «alinea el orden natural con el orden social» y se crean «objetos reconfigurados, con los que los agentes pueden trabajar en cierto espacio y tiempo» (Knorr Cetina, 1999: 29). De esta manera, el conocimiento científico se produce dentro de culturas epistémicas locales que no necesitan dar cuenta del objeto de estudio «tal como es, anclado a un ambiente natural» (1999: 27). El orden social se reconfigura junto con el orden natural a través de un aparato inquisitivo. Como expresó Marjorie Grene en 1995, la razón de que no podamos contrastar nuestras creencias con una realidad no es la imposibilidad de alcanzarla, sino que nosotros mismos somos parte de ella.

Desde la perspectiva que propongo, la ciencia es un proceso productivo de contextos generadores de conocimiento, y no una actividad meramente reflexiva en la que, una vez que supera los problemas que le impone la complejidad de su objeto de estudio, el científico dibuja un retrato de la naturaleza que es fiel a sus complejidades. Los contextos son aquellos entramados que se practican todos los días en los laboratorios y grupos de investigación. Son circunstancias y condiciones que permiten a las comu-

nidades de científicos realizar su trabajo: la disponibilidad de material genético y cepas de bacterias; el adecuado funcionamiento del robot que elabora microarreglos; las instituciones que financian un proyecto de investigación; las fundaciones que posibilitan un intercambio; la comunicación entre científicos de distintas adscripciones y disciplinas. Un análisis del manejo de la complejidad está obligado a dar cuenta de los procesos y las herramientas mediante las cuales se producen este tipo de contextos, de la reconfiguración de los órdenes social y natural (Knorr-Cetina), de la alineación entre la complejidad de nuestras respuestas y la complejidad del mundo (Caws).

ENFOQUE INTERDISCIPLINARIO Y ESTRUCTURA DEL LIBRO

Las primeras investigaciones en materia de regulación genética se insertan dentro de lo que ahora conocemos como biología molecular, mientras que la generación de redes de regulación genética pertenece al ámbito de la biología de sistemas que se ocupa de las interacciones complejas en los sistemas biológicos. Aunque podemos hacer este tipo de asociaciones en torno a la participación de la regulación genética en la formación de identidades disciplinarias, no podemos hablar de la regulación genética (ni en sus orígenes ni en la actualidad) como un cuerpo homogéneo de conocimiento que sustenta una disciplina o un conjunto de problemas en particular. Las publicaciones acerca de regulación genética se dividen entre estudios sobre aspectos del desarrollo biológico y el metabolismo; sobre células individuales, organismos completos o genomas; sobre los procesos moleculares de transcripción y síntesis de proteínas, o sobre los procesos de morfogénesis, organogénesis y oncogénesis en niveles superiores de organización biológica; incluso en la evolución.

En la actualidad, la regulación genética es objeto de estudio de diversas disciplinas. Los biólogos evolucionistas del desarrollo estudian la regulación genética con el objeto de explicar cuestiones relacionadas con la aparición de novedades morfológicas, así como de innovaciones funcionales y su papel en la evolución de los organismos. Por su parte, los biólogos del desarrollo abordan el tema en busca de los mecanismos genéticos responsables de la diferenciación celular, la morfogénesis y la especificación de teji-

dos. El conjunto de preguntas que caracteriza la regulación genética como objeto de estudio en la bacteriología es muy distinto: tiene que ver con los mecanismos que dan lugar a diversas rutas metabólicas y la capacidad de estos organismos de adaptarse a medios en los que hay distintos tipos de nutrientes. Por su parte, los oncólogos analizan la regulación de la expresión genética con el fin de mejorar su sistema de diagnóstico del cáncer. Ante esta diversidad de acercamientos, es patente la necesidad de usar un enfoque analítico que reconozca, por un lado, el carácter fragmentado de las ciencias biológicas y, por el otro, la realidad del trabajo coordinado, como ocurre en la investigación actual en torno a la regulación genética.

Parto entonces de la falta de unidad de los estudios en torno a la regulación y me adentro en tres programas de investigación, donde, para convertirse en objeto de estudio, la regulación genética no sólo adquiere diferentes acepciones (síntesis de proteínas, transcripción, expresión, diferenciación, estructura genómica), sino que también se aborda a través de distintos sistemas experimentales y sociales. Un estudio de la trayectoria del conocimiento en materia de regulación genética debe hacerse a partir de las prácticas que generan dicho conocimiento, más que desde un análisis de las teorías o conceptos en aislamiento. Puesto que los modelos forman parte activa y no sólo son el resultado teórico del quehacer científico, al funcionar como instrumentos mediadores entre teoría y fenómeno (Morgan y Morrison, 1999), resulta factible enfocarse en ellos para realizar dicho análisis.

La selección de los tres modelos que en este libro voy a examinar no es arbitraria; obedece a criterios tanto cualitativos (históricos) como cuantitativos (bibliométricos) que ayudan a caracterizar las tecnologías discursiva, material y social. La elección del operón tiene que ver con la importancia histórica del modelo, con su condición de *locus classicus* para todo estudio científico e histórico de la regulación genética, y con el hecho de que el artículo de Jacob y Monod de 1961 es el más citado en materia de regulación en la historia reciente de las ciencias biomédicas. Mi interés en el modelo de genes en batería de Britten y Davidson radica en el desconocimiento existente del trabajo de estos autores —a pesar de su prolífica producción científica y de que, durante mucho tiempo, su modelo fue uno de los pocos que había para explicar

la regulación eucarionte— y del paisaje teórico en torno a la regulación de células eucariontes durante las décadas de los 1970 y 1980, cuando el artículo de Britten y Davidson (1969) registró su mayor índice de citación. La elección de las redes de regulación genética (GRN, por sus siglas en inglés) como punto de contraste obedece a la actualidad del modelo, así como al hecho de que los artículos sobre GRN, de Davidson y sus colaboradores (202 artículos publicados hasta 2006), tienen gran presencia en revistas y abordan una considerable diversidad de temas (ciencias biomédicas, biotecnología, evolución y desarrollo, entre muchos otros).

El trabajo que plasmo en este libro combina la historia, la filosofía y los estudios sociales de la ciencia para examinar la estabilización simultánea de objetos epistémicos (genes o la organización del genoma como aquello que regula y es regulado), sistemas experimentales (la unidad básica de investigación, cf. Rheinberger, 1997b) y sistemas sociales (comunidades, redes de científicos) durante los últimos cincuenta años. Me enfoco en dos líneas principales: el trabajo teórico y/o de laboratorio (desarrollo de modelos de regulación genética) y el trabajo dentro de la comunidad científica (creación de redes de difusión e intercambio de conocimientos). Ofrezco un análisis historiográfico coherente de las trayectorias situadas que han seguido los distintos modelos de regulación genética, así como sus narrativas, desde los años sesenta hasta la fecha. El contraste entre las diferentes trayectorias que siguieron estos modelos indica que, en cada caso, los objetos epistémicos se estabilizan a través de sistemas altamente contextualizados, con herramientas distintas y resultados variables. La existencia de redes de intercambio y subvenciones institucionales restringe (pero no determina) la comunicación y la propagación de los modelos, al igual que lo hacen la elección de las metáforas que se incorporan en ellos y la autoridad científica de sus proponentes.

Cada estudio de caso constituye un ámbito de exploración de un modelo de regulación y su particular contexto de producción. Las diferencias en la composición de estos contextos son históricamente contingentes (en 1961 no existía la infraestructura bioinformática de la que dependen hoy los científicos de Caltech) y apuntan hacia la historicidad de lo que se asume como el material de la regulación (genes, secuencias, genomas) en cada caso. Este libro está estructurado horizontalmente, en el sentido de que

rastrea los modelos de regulación conforme se han ido desarrollando a lo largo del tiempo (desde 1961 hasta la actualidad), pero más allá del hecho de que los modelos aparezcan cronológicamente, no existe continuidad entre ellos. Cada uno responde a conjuntos distintos de preguntas formuladas desde diferentes tradiciones de investigación. El operón surgió a partir de la puesta en marcha de técnicas como el *one-step-growth*, la conjugación y la micromanipulación de bacterias, provenientes de distintas tradiciones experimentales: bioquímica, microbiología, fisiología y estudios metabólicos. El modelo de Britten y Davidson surgió en un contexto de preguntas teóricas acerca de la evolución molecular de las especies. Las GRN se han construido en la era posgenómica, como una representación de la interacción dinámica entre el genoma de un organismo y sus características morfológicas. Cada modelo da cuenta de mecanismos muy específicos en tipos de organismos distintos (bacterias, células eucariontes, metazoarios) y sería posible reconstruir una historia propia para cada uno de ellos, como lo ha hecho Brock (1990, capítulo 10) para el caso de la regulación genética en procariontes. Aun así, he hallado algunos paralelismos en estas investigaciones genéticas —como el uso de metáforas en los discursos científicos y su incorporación a los modelos— que permiten la comparación. Comparto la tesis de Philipp Sarasin (2003) acerca de la posibilidad de establecer la utilidad de las metáforas como objetos de análisis para la historia y los estudios de la ciencia sin la necesidad de ofrecer una caracterización robusta de «metáfora». Desde mi punto de vista, el interruptor, las baterías y las redes son metáforas por cuanto designan componentes o relaciones entre componentes de un modelo de regulación genética, y funcionan como herramientas cognitivas para dar cuenta de dicho modelo. Estas metáforas corresponden a cada uno de los modelos que examino en los capítulos 2, 3 y 4.

También he hallado heterogeneidades y discontinuidades en las que vale la pena detenerse (e.g., el modelo del operón proviene de una tradición experimental, mientras que el de genes en batería es un modelo teórico, y el de redes de regulación es un modelo bioinformático), porque permiten hacer contrastaciones. Comparar naciones (e.g., el modelo francés frente al modelo estadounidense) me parece inútil, porque, como lo han mostrado ya algu-

nos historiadores, realmente no se puede hablar en el primer caso de una biología molecular francesa (Burian, Gayon y Zallen, 1988). La trayectoria que ha seguido el modelo de Britten y Davidson tampoco puede caracterizarse como propia de una nación, pues la creación de comunidades virtuales a través del entramado de computadoras y la existencia de proyectos de colaboración de escala internacional —como la secuenciación del genoma del erizo de mar— señalarían la pobreza o irrelevancia de una partición en estos términos. De modo que desarrollar aquí un análisis comparativo entre élites científicas aportaría, en mi opinión, muy poco al análisis histórico-filosófico que me he propuesto realizar, por varias razones. En primer lugar, porque durante los años sesenta y setenta la categoría de «élite científica» se aplicó a los franceses pero no a los estadounidenses (los primeros estaban ya recibiendo un Premio Nobel cuando los segundos apenas comenzaban a proponer ideas con valor diferencial). En segundo, porque aun cuando reconozco que «ningún historiador puede o debe abstenerse por completo del opiáceo de la retrospectiva» (Rheinberger, 1997b), resultaría anacrónico narrar esta historia en una especie de «viaje a la semilla», un modo que obligaría a reconstruir racionalmente las ideas del Davidson que hoy dirige un laboratorio en Caltech hasta designar el artículo de 1969 como el origen de su éxito actual (soslayando así la especificidad de su primer modelo). Si bien es cierto que le otorgo relevancia histórica al modelo de 1969 (y este es un estatus que los historiadores pueden asignarle a los objetos, tras un proceso de evaluación e interpretación), mi posición se distingue de una visión presentista, un enfoque según el cual el modelo actual de redes de regulación genética sería el resultado de un proceso conservador y se podría conectar con el modelo de genes en batería a través de una serie de pequeñas transformaciones.

Cierro esta introducción señalando que los puntos de comparación que he elegido se derivan de la condición fragmentada del campo de la regulación genética. Las múltiples modulaciones que éste ha sufrido en su discurso y en sus prácticas se manifiestan como objetos de suficiente interés para ser merecedores de un análisis histórico-filosófico. Objetos que hasta ahora no han recibido suficiente atención, lo que constituye una de las razones por las que aquí me he propuesto ponerlos sobre la mesa.

1.

EL LUGAR DE LA REGULACIÓN GENÉTICA EN LA HISTORIA DE LA BIOLOGÍA

1.1. INTRODUCCIÓN

La bacteria *Escherichia coli* y el erizo de mar *Strongylocentrotus purpuratus* son organismos muy diferentes. La primera es unicelular y su material genético no está contenido dentro de un núcleo (es procarionte), mientras que el segundo es un animal multicelular compuesto por células eucariontes. Estas células se transforman durante el desarrollo embrionario a través de un proceso de diferenciación, al cabo del cual se especializan en distintos tipos celulares. A pesar de estas diferencias, en ambos organismos existe una actividad diferencial de los genes en las distintas etapas de sus ciclos de vida, en función de sus condiciones fisiológicas o ambientales, y tanto la bacteria como el erizo de mar han sido —y siguen siendo— utilizados como sistemas experimentales en la dilucidación de los mecanismos que coordinan esta actividad diferencial. Los estudios metabólicos que se realizaban en *E. coli* desde la primera mitad del siglo XX dieron lugar al operón *lac*, el primer modelo de la regulación coordinada de la expresión de varios genes implicados en una ruta metabólica: el aprovechamiento de la lactosa. El operón *lac* está formado por seis elementos —tres genes estructurales, promotor, operador y terminador— y constituye el ejemplo canónico de un mecanismo de regulación genética en las bacterias. Este modelo se produjo en un modesto laboratorio de bacteriología localizado en el ático del Instituto Pasteur, en París, donde François Jacob y Élie Wollman (junto con un par de técnicos) realizaban experimentos relativamente sencillos y de bajo costo, dirigidos por Jacques Monod. Aunque estos científicos utilizaban microscopios ópticos, cepas de bacterias, azúcares y medios de cultivo de los que ya disponían en el

laboratorio, e incluso, en ocasiones, echaban mano de instrumentos provenientes de la cocina de alguno de los investigadores (la licuadora Waring, el modelo más comercial en Estados Unidos durante los años cincuenta, fue utilizado en uno de sus célebres experimentos), el ático del Instituto Pasteur contaba con una cultura material de vanguardia y fue uno de los sitios más concurridos por los practicantes de la incipiente biología molecular durante la primera mitad del siglo XX.

En la actualidad, los modelos de regulación genética se producen mediante otro tipo de prácticas, que entrañan no sólo experimentos «tradicionales» de la biología molecular, sino también miles de ensayos simultáneos mediante el uso de robots, el manejo de enormes bases de datos, de programas informáticos y de plataformas de visualización en el contexto de laboratorios altamente tecnificados. Algunos de estos modelos dan cuenta de la actividad genética en ciertas etapas del desarrollo de organismos eucariontes y están constituidos por una gran cantidad de elementos, así como de interacciones entre los elementos. La red de regulación genética (GRN) de la especificación del endomesodermo (una región del embrión) de *S. purpuratus* es uno de estos modelos. La elaboración de GRN corresponde sólo a uno de los veintiún proyectos de investigación en el laboratorio del biólogo Eric Davidson, en el California Institute of Technology (Caltech). Más que un laboratorio, este sitio es un complejo. El Robot Genetix Arraying está alojado en el Genomics Technology Facility (Centro de Tecnología Genómica; GTF) y se especializa en la producción de bibliotecas (bancos de genes) de los erizos de mar provenientes del Kerckhoff Marine Laboratory (Laboratorio Marino Kerckhoff; KML), localizado en Corona del Mar, California (a unos ochenta kilómetros de Pasadena, donde está la sede principal de Caltech). En el Center for Computational Regulatory Genomics (Centro Computacional de Genómica de la Regulación; CCRG) se desarrollan programas y herramientas para modelar redes genéticas a partir de los datos que genera el robot, como la aplicación BioTapestry y el ambiente NetBuilder que hacen posible la visualización de estas redes. El «laboratorio de expresión genética en el desarrollo» de Eric Davidson comprende, en realidad, tres edificios, entre los cuales

hay una constante transferencia de tecnología; una disponibilidad prácticamente ilimitada de material embriológico necesario para el aislamiento de moléculas raras, como factores de transcripción; [...] la posibilidad de realizar cultivos *in-house* de la especie con la que trabajamos, *Strongylocentrotus purpuratus* (en un sistema de cultivo especial que desarrollamos en el Laboratorio Marino Kerckhoff). A estas alturas tenemos una colección inusualmente rica de ADN complementario [ADNC] y bibliotecas genómicas de erizos de mar, una buena cantidad de EST [*expressed sequence tags*, por sus siglas en inglés] y datos genómicos, y un repertorio extenso de tecnologías moleculares efectivas ¹.

¿Cómo es que llegamos del operón *lac* a las GRN? Para responder hace falta una reconstrucción histórica que relacione ambos sucesos y que preste atención a los tipos de herramientas y prácticas que permitieron la construcción de estos modelos, a las tradiciones científicas que dictaron el modo de aplicación de estas herramientas y a los conceptos que se han incorporado en los modelos, así como a los mecanismos sociales que hicieron posible su producción. De este modo, los estudios genéticos que comenzaron a realizarse en Francia (en particular, en el Instituto Pasteur) hacia finales de los años cincuenta fueron el resultado de la articulación de diferentes tradiciones y culturas científicas locales. Además, dicha articulación de tradiciones, así como la estabilización del tipo de técnicas y sistemas experimentales que dieron lugar al modelo del operón, no habrían sido posibles sin el establecimiento de redes informales de colaboración (Gaudillière, 1993) que se apoyaron en las políticas científicas de las fundaciones privadas durante el periodo de entreguerras, y en los organismos gubernamentales de los países aliados (principalmente de Francia, Estados Unidos y el Reino Unido) durante la posguerra.

Por su parte, la tarea de dar cuenta de la arquitectura de las redes de regulación genética en Caltech obedece a la naturaleza híbrida (bioinformática) del objeto de estudio; a la dinámica de las operaciones entre los tres centros asociados al laboratorio de Davidson (GTF, KML y CCRG); a los compromisos adquiridos con la comunidad científica (generalmente mediados por las instituciones que financian los proyectos); a las políticas estadounidenses de apoyo a la investigación básica en las ciencias biomédicas desde el término de la Segunda Guerra Mundial, y a los vínculos

establecidos entre investigadores de diferentes grupos (colaboraciones, rivalidades, coautorías), donde el tamaño del laboratorio influye en la cantidad y disponibilidad de datos genómicos, y perfila el tipo de colaboraciones que se establecen con otras instituciones (Hilgartner, 2004).

A propósito a los vínculos que se establecen entre los científicos, el sociólogo Barry Wellman ha argumentado que las redes informáticas (redes de computadoras) son inherentemente redes sociales por cuanto vinculan gente, organizaciones y conocimiento. Desde su punto de vista, «la proliferación de redes de computadoras ha facilitado que el énfasis cambie de las solidaridades grupales en el trabajo y en la comunidad, a las sociedades reticulares caracterizadas por vínculos sueltos y una estructura dispersa» (Wellman, 2001: 2031). En este mismo tenor, el cambio ocurrido en la dinámica de construcción de modelos de la regulación genética se puede entender en términos del desarrollo de las herramientas que les permiten a los investigadores «navegar y encontrar conocimiento en una sociedad compleja, fragmentada y reticular» (Wellman, 2001: 2031). Más específicamente, las GRN son el resultado de una forma particular de coordinación de la tecnología social, en la cual las relaciones entre sistemas informáticos son también relaciones de carácter social. De ahí que se puedan hacer inferencias acerca de las características de las comunidades científicas que se ocupan de la regulación en el erizo de mar, a partir de los vínculos informáticos de sus integrantes (Hilgartner y Brandt-Rauf, 1994; Hilgartner, 1995; Hine, 2007).

Hoy sería difícil concebir el estudio de la regulación coordinada de la expresión genética sin computadoras, bases de datos y demás recursos asociados a la bioinformática. Frente a ellos es necesario reconocer que, como dominio de investigación, la regulación genética es la consecuencia de múltiples transformaciones en las prácticas biomédicas que se iniciaron en la primera mitad del siglo XX y se incrementaron notablemente después de la Segunda Guerra Mundial (Wright, 1994). En la década de 1960 ocurrieron al menos dos hechos definitivos para la regulación genética: se publicaron los primeros modelos de regulación para bacterias y células superiores, y al mismo tiempo, la biología entró de lleno en la era de la información. Este fenómeno se puede apreciar en tres niveles de inspección, a los que Shapin y Schaffer

(1985) denominan las tecnologías «literaria o discursiva», «material», y «social» de la ciencia ². Respecto de la tecnología literaria, el discurso de las ciencias de la vida se modificó al incorporar metáforas cibernéticas como «programa» o «retroalimentación», y al adoptar el lenguaje de la información por ser ontológicamente relevante para describir el comportamiento de los genes, lo cual también tuvo repercusiones en la manera de teorizar acerca de los problemas de la herencia y la transmisión de caracteres. Por su parte, también hubo una transformación en las herramientas y los instrumentos —la tecnología material— con los cuales se realizaba la investigación biológica. A mediados de los años sesenta, la tecnología material de un laboratorio incluía no sólo microscopios ópticos y ultracentrífugas, sino también *hardware* y *software* que permitieron, primero, automatizar algunos pasos de la experimentación y, más adelante, convertirla en una empresa dependiente de computadoras. Ahora bien, esta misma transformación en los modos de producción del conocimiento científico trajo consigo un cambio en la tecnología social, esto es, en la forma en la que la ciencia y sus prácticas se encuentran organizadas. Al día de hoy, los estudios de la regulación genética no pueden realizarse independientemente de bases de datos y computadoras, las cuales asisten incluso en la teorización y visualización de modelos. Las comunidades de científicos se comunican por redes de computadoras que permiten publicar, contrastar e intercambiar resultados.

A estos cambios genéricos y al papel cada vez más importante que han representado los datos y la información en las ciencias biológicas se los conoce con el nombre de «giro informacional» (Beaulieu, 2004; Wouters, et al., 2002). Entre 1918 y 1939, los diversos procesos técnicos, sociales y culturales antes descritos contribuyeron a la circulación de moléculas (principalmente proteínas) como agentes causales y, por lo tanto, como unidades de análisis de los procesos biológicos conforme a la «visión molecular de la vida» (Kay, 2000). Para la década de 1940 ya se había gestado un «alineamiento entre la visión molecular de la vida y la biología molecular», el cual fue promovido intensamente por los científicos participantes y ha sido abordado de maneras diferentes por los historiadores (De Chadarevian y Kammaing, 1998: 1). Con la entrada de las computadoras a los laboratorios se gestó un nuevo

alineamiento predicado en el discurso informacional que había promovido la visión molecular de la vida, donde el ADN es un tipo de código computacional y «las líneas de programación que deben ejecutarse para que las operaciones que codifica se lleven a cabo» (Moody, 2004: 4).

Podemos distinguir dos grandes estrategias para narrar la historia del operón. En la primera, se concibe como un episodio de la historia de la biología molecular y se destacan, por ejemplo, su aportación teórica a la nueva disciplina (Morange, 1998) y su tendencia a incorporar metáforas cibernéticas que lo subsumen al discurso informacional de la nueva biología (Kay, 1997, 2000). En la segunda, se acentúa su participación en el proceso de *molecularización* de la biología, es decir, en «las prácticas centradas en las moléculas y en las interacciones de distintos grupos sociales durante la creación y la transformación de estas prácticas» (De Chadarevian y Kamminga, 1998: 2). Este segundo tipo de narrativas ubica el operón en el contexto de la ciencia de la posguerra, por ejemplo, inscrito en el proceso de la militarización-industrialización de la ciencia (Yoxen, 1982), o en Francia, un entorno donde se pretendía despojar los estudios biológicos de su carácter médico (Gaudillière, 2002). En ellas se hace hincapié en la creación de alianzas científicas y redes de intercambio de tecnologías, los cambios en la administración científica y sus instituciones, y los procesos de estandarización de las prácticas de laboratorio. Por supuesto, estas estrategias no son excluyentes, y han sido utilizadas simultáneamente por algunos historiadores (a este respecto sobresale el trabajo de Kay, 1993).

En el siguiente apartado describiré las distintas tendencias y herramientas historiográficas utilizadas para examinar el modelo del operón y otros modelos de regulación genética, así como sus repercusiones. Por ahora, baste decir que un análisis de la regulación genética en el contexto de la historia de la molecularización de la biología —en oposición a una historia de la biología molecular— apunta hacia el hecho de que los estudios científicos de la regulación están fragmentados entre distintas aproximaciones y disciplinas (y no sólo competen a la biología molecular). Desde el siglo pasado, la regulación genética ha contribuido a entender tópicos tan diversos como el desarrollo, la evolución y el metabolismo, los cuales, a su vez, dan forma a distintos aspectos de la

comprensión de la herencia biológica. Por estas razones, un análisis de la regulación genética bien podría realizarse con miras a hacer una aportación a la historia de la herencia. A pesar de estas características y posibilidades, la regulación genética ha sido tratada generalmente como una trama secundaria de la historia de la biología molecular. Una excepción es lo que ocurre en el seno del proyecto colectivo sobre la historia cultural de la herencia del Instituto Max Planck de Historia de la Ciencia de Berlín, dirigido por Hans-Jörg Rheinberger³. Aunque mi trabajo se ha alimentado de algunos aspectos de ese proyecto, este libro se ubica un poco tras bambalinas con respecto a ese escenario (diría que detrás de la escenografía metodológica de nuestro campo de estudio, que le ha dificultado a la regulación genética salir a escena), y no bajo la luz brillante del estudio de las cartografías genéticas a lo largo del siglo XX (Gaudillière y Rheinberger, 2004). En este libro me propongo contribuir a que se entienda por qué la regulación genética se sitúa en el telón de fondo, y aduzco razones por las que merece la pena examinarla de cerca, de una manera menos dependiente de los tópicos que hasta ahora han protagonizado las narrativas.

1.2. TRANSICIONES EN LA HISTORIA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Una de las primeras descripciones del desarrollo histórico de la biología molecular fue obra del físico y biólogo Gunther Stent, quien participó en la consolidación de la biología molecular como disciplina no sólo a través de su trabajo experimental, sino con reflexiones acerca del estatus y la formación de este campo. Stent identificó dos escuelas de la biología molecular: (1) la escuela informacional o unidimensional, a la cual pertenecían el físico Max Delbrück y los miembros del grupo estadounidense del fago (en el que el mismo Stent participaba), y (2) la escuela estructuralista o tridimensional, representada por bioquímicos británicos como John C. Kendrew, William Astbury y el cristalógrafo J. D. Bernal. La primera escuela se caracterizó por el énfasis en la información y la aplicación de la genética molecular, mientras que la estructuralista, que Stent consideraba una rama de la bioquímica, se ocupaba del análisis estructural de las proteínas y los ácidos nucleicos. En su artículo clásico de 1968, titulado «That was the

molecular biology that was», Stent clasificó el desarrollo de la escuela informacional en tres fases: romántica; dogmática, y académica.

La fase romántica se inició en 1938, cuando Delbrück comenzó a utilizar los bacteriófagos como modelos experimentales para estudiar la base física de la herencia, y concluyó en 1952. Para esta fecha ya se había establecido el grupo del fago, formado por tres o cuatro docenas de científicos que, orientados por Delbrück, Salvador Luria y Alfred Hershey, trabajaban en ese modelo. Muchos de los métodos (importados de la física) y estándares de experimentación de la genética molecular se establecieron durante este periodo. La fase dogmática abarcó de 1953 a 1963 y fue protagonizada por James Watson y Francis Crick. Esta segunda fase partió de la dilucidación de la estructura helicoidal del ADN (Watson y Crick, 1953), y se diferencia de la primera por la postulación de un dogma central. Según este, sólo el ADN puede replicarse y, por lo tanto, reproducirse y transmitir la información genética a la descendencia; además, la información genética sólo puede transmitirse de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) a las proteínas (Crick, 1958). Según Stent, hubo sólo una gran contribución teórica, además de la doble hélice, durante este tiempo: el modelo del operón, publicado por François Jacob y Jacques Monod en 1961. Según Stent, otros descubrimientos, incluido el desciframiento del código genético, eran extensiones del dogma central. Para 1963, cuando comenzó la tercera y última fase, ya se contaban por cientos los genetistas moleculares. Una vez postulados los principios generales de la transmisión de la información genética, la labor de quienes vivieron la fase académica era esclarecer los detalles de todos los procesos involucrados. En 1968, Stent escribió: «algunos de estos detalles aún representan problemas formidables, como entender los procesos responsables de la morfogénesis ordenada desde el huevo fertilizado hasta la formación de un organismo multicelular altamente diferenciado y complejo» (Stent, 1968: 394). Sin embargo, para ese entonces Stent ya se había aburrido de la genética molecular y había empezado a ocuparse del sistema nervioso —la «última frontera»— cuyos mecanismos moleculares aún estaban por descubrirse.

El historiador Michel Morange caracteriza este mismo periodo, que se extiende hasta 1970, como una etapa de «ciencia normal» (cf. Kuhn, 1962), cuando

la investigación ya no significaba poner a prueba modelos globales, sino armar rompecabezas dentro del marco de las teorías existentes. Los biólogos moleculares no consideraban haber resuelto los misterios de la biología, pero su entendimiento de los mecanismos moleculares fundamentales parecía suficiente para imaginar cómo los problemas no resueltos (la morfogénesis, el origen de la vida) podían abordarse (Morange, 1998: 167).

Hans-Jörg Rheinberger sugiere, irónicamente, que el periodo que Stent denomina «académico» y Morange «ciencia normal» se caracterizó, más que por el predominio de un paradigma teórico (dentro del cual operara la ciencia normal y lo robusteciera), por el desarrollo y la utilización de técnicas que provenían del acervo de la matriz disciplinar de la biología: técnicas biofísicas y bioquímicas y procedimientos de la genética clásica. Así, el uso de la cristalografía de rayos X, la microscopía electrónica, la ultracentrifugación, los modelos moleculares, el marcaje radiactivo, la electroforesis, la cromatografía, la genética viral, los mapas genéticos, la conjugación, la transducción y la transformación contribuyeron de manera importante a la caracterización molecular de los sistemas vivos. La aplicación de estas tecnologías y procedimientos se orientaba hacia la «representación extracelular de configuraciones intracelulares» (Rheinberger, 2009), más que a la solución de problemas identificados teóricamente o al robustecimiento de un paradigma. Al rastrear estas técnicas de intervención, Rheinberger (2009) identificó dos fases en la historia de la biología molecular. Ubicó la primera entre 1940 y 1960, cuando las «tecnologías de investigación» y los procedimientos importados de la biofísica y la bioquímica antes mencionados poblaban el paisaje experimental de la biología molecular. Esta fase también fue testigo de un cambio en los modelos experimentales: los organismos favoritos de la genética clásica, como la mosca *Drosophila* y el maíz, fueron sustituidos por organismos más simples, en los que se facilitaba la intervención a través de los medios

existentes. El virus del mosaico del tabaco, la bacteria *Escherichia coli* y la familia de fagos T cobraron preminencia en los laboratorios.

Rheinberger (2009) identificó un cambio en las tecnologías de investigación a partir de 1970. Fue entonces cuando aparecieron las tecnologías de la genética molecular «en el sentido estricto de la palabra: tecnologías en las que la función de las mismas macromoléculas biológicas, en particular las enzimas y los aminoácidos, ocupan un papel central» (Rheinberger, 2009: 7). El uso de enzimas de restricción, plásmidos y otros vectores de la ingeniería genética de los años setenta y, más adelante, la reacción en cadena de la polimerasa, desarrollada en 1984 por Kary Mullis⁴, marcaron el paso decisivo de esta segunda fase: «la transición de la representación extracelular de estructuras y procesos intracelulares a la representación intracelular de un proyecto extracelular» (2009: 7), empresa que, según Rheinberger, prevalece aún en la actualidad.

Una de las ventajas de la periodización de Rheinberger, frente a la de Stent y a la de Morange, es que descentraliza las teorías como unidad de cambio histórico y como unidad de análisis historiográfico, transfiriendo el énfasis a las prácticas, las técnicas y los instrumentos de la biología. Este movimiento es consistente con las conclusiones que Rheinberger obtuvo a partir de su análisis de la síntesis de proteínas en el laboratorio de Paul Zamecnik, en Harvard. Se dio cuenta que el trabajo científico no comienza con conceptos básicos bien definidos, ni opera dentro de marcos teóricos o paradigmas que proveen significado a los conceptos, sino que van adquiriendo su significado a través de situaciones experimentales (Rheinberger, 1997b). A diferencia de Stent, Morange sí buscaba entender «las posibilidades y los límites de las técnicas empleadas por los científicos», se sentía cómodo practicando «la historia intermedia de las disciplinas para analizar la confrontación entre la historia conceptual y la historia social» (Morange, 1998: 6-7), lo cual circunscribe su análisis —y ésta fue una elección metodológica del autor— a una historia disciplinar.

La periodización de Rheinberger también permite identificar los giros historiográficos que acompañaron cada una de estas fases. Los esfuerzos por institucionalizar la biología molecular en Estados Unidos y en Europa durante la primera fase provenían de los mismos actores, quienes buscaban legitimizar esta nueva manera de hacer biología y ganar adeptos (y, por supuesto, recur-

sos económicos). Fue en este periodo cuando el género *Festschrift* —el libro-homenaje— se usó en diversas ocasiones como herramienta política para darle reconocimiento a alguno de los pioneros de la biología molecular, y para reconocer, a su vez, las instituciones donde se fundó dicha disciplina, así como las metodologías que le dieron forma. Sobresalen un libro dedicado al trabajo de Max Delbrück en el California Institute of Technology (Stent, Watson y Cairns, 1966) y otro dedicado a la obra de Jacques Monod en el Instituto Pasteur (Ullmann, 1979). En ambos textos, escritos por colegas y colaboradores de los científicos homenajeados, hay elementos a partir de los cuales se perfila una historia oficial del operón que retomaré en el capítulo 2.

Durante más de veinte años, la historiadora Pnina Abir-Am nos ha exhortado a leer con ojo crítico las «historias de orígenes», en las que se manifiesta «un esfuerzo creciente de los científicos practicantes —especialmente de voceros oficiales, ganadores de premios distinguidos y asesores científicos— para indicar dónde se encuentran los orígenes de la biología molecular»; quiénes son sus héroes y sus ancestros, y cuáles son sus tradiciones de investigación y escuelas de pensamiento (Abir-Am, 1985: 74). El mito del origen es el relato que determina las conexiones entre los practicantes de una disciplina —en el presente— con sus supuestos antepasados. Esa conexión se puede establecer a través de los *Festschriften* o a través de las historias caseras y autobiografías de los científicos de élite (Watson, 1980; Crick, 1982). La crítica de Abir-Am a los «volúmenes-rito» del tributo histórico reside precisamente en señalar su papel político como legitimaciones de autoridad científica (lo que ella denomina «legitimaciones de primer orden») a través de la construcción —por reflexión individual o colectiva— del científico-héroe (Abir-Am, 1982). Estas legitimaciones, dice Abir-Am, corresponden a un género de la literatura científica (un género en realidad metacientífico) cuya verdadera función social «es reafirmar los principios subyacentes del orden social en la ciencia» (Abir-Am, 1982: 281-282).

Según Rheinberger, el giro historiográfico que corresponde a la segunda fase de la biología molecular se caracteriza por la aparición de una primera generación de historiadores profesionales que, haciendo un tratamiento analítico de las fuentes primarias durante los años setenta y ochenta, se alejaron de las

narrativas laudatorias que habían escrito los propios científicos. *El camino hacia la doble hélice*, de Robert Olby (1974) y *The Eighth Day of Creation*, de Horace Judson (1979), son ejemplos de esta segunda fase historiográfica. En ella, los textos generados corresponden a «legitimaciones de segundo orden» (Abir-Am, 1985); historias narradas por profesionales (ya no por los actores mismos) que cumplen la misma función política de validar la autoridad científica del presente, bajo el supuesto de ser «evaluaciones independientes del pasado» (Abir-Am, 1985: 75). En su *L'essor de la biologie moléculaire, 1950-1965*, Saget (1978) se enfoca en la elucidación del modelo del operón y aduce que dicho suceso marcó un punto de partida para el desarrollo del aparato conceptual de la biología molecular. Una consecuencia historiográfica de haber partido del operón es que éste se interpreta como una especie de mecanismo primordial que acaba reforzando un «mito de orígenes» (Abir-Am, 1985). Otra consecuencia es que la historia de la regulación genética se utiliza como pretexto para narrar la historia general de la biología molecular: la solución ejemplar a un problema científico propio de la nueva disciplina y a partir de la cual se va hilvanando una serie de descubrimientos⁵.

La crítica historiográfica de Abir-Am, redactada también durante esta segunda fase, tiene como objetivo «recuperar la centralidad de las facetas social y política de la empresa científica», sacarla de la «trivialización o franca eliminación en el discurso empirista de los actuales voceros de la biología molecular y los historiadores que colaboran con ellos» (Abir-Am, 1985: 75). Mi propuesta se basa, en cambio, en la necesidad de cuestionar la visión histórico-filosófica de la empresa científica que ha sustentado, durante más de cincuenta años, todos estos tipos de narrativas: las de los actores y las de los historiadores profesionales, al margen de sus proyectos de legitimación. A diferencia de la de Abir-Am, no gira en torno a la necesidad de cuestionar las estrategias de justificación de poder y autoridad científica de una disciplina en ascenso. Esto no quiere decir que la crítica política sea prescindible (no lo es de ninguna manera, y el hecho de que la historia del operón se redacte en función de la historia disciplinar de la biología molecular tiene una significación política). Mis motivos para indagar en la historiografía de la biología son diferentes, y tienen que ver con el diagnóstico que he hecho del

tratamiento que hasta ahora se le ha dado a la regulación genética, y de lo que esto refleja desde un punto de vista filosófico.

1.3. TENDENCIAS Y HERRAMIENTAS HISTORIOGRÁFICAS

Durante la segunda fase de la historia de la biología molecular descrita en la sección anterior, la Fundación Rockefeller abrió sus puertas a una primera generación de historiadores de la ciencia, quienes tuvieron acceso a reportes internos y a memorias, así como a solicitudes de proyectos y cartas de aprobación de subvenciones. Con estos recursos se escribieron las primeras historias profesionales de la biología molecular. En manos de Yoxen (1982), estos recursos mostraron que el surgimiento de la biología molecular fue una consecuencia del cambio en las relaciones de poder y protocolos de financiamiento al interior de la Fundación Rockefeller. Habrá quien quiera argumentar que la historia que narra Yoxen es un artefacto de los recursos disponibles y que, en términos generales, la historiografía de la biología molecular fue desde el principio una empresa biopolítica dirigida por la Fundación, dado que era ésta quien decidía qué documentos se podían examinar. Lo que me parece realmente interesante es la visión histórico-filosófica que pone de manifiesto el trabajo de Yoxen. Este historiador describe el programa de ciencias naturales de la Fundación Rockefeller como un intento por «seleccionar *problemas*, sistemas experimentales, métodos y tecnologías de investigación, y por coordinar los resultados de la investigación resultante» (Yoxen, 1982: 129; el énfasis es mío). Ello concuerda con su descripción de la estrategia administrativa general de la Rockefeller, que consistía en «definir un conjunto de fenómenos comunes a todos los organismos, que se pudieran analizar experimentalmente en términos cuantitativos» (1982: 128) y que constituirían los «*problemas fundamentales*» de la biología (1982: 133; el énfasis es mío). En cambio, para Robert Kohler, quien también obtuvo acceso al archivo de la Rockefeller, el apoyo no se organizó en torno a problemas científicos, aun cuando la naturaleza de los problemas por investigar era importante, sino en función de contextos de productividad: «Weaver intervenía en la [...] organización de la maquinaria social de producción —proyectos, escuelas y redes transdisciplinarias» (Kohler, 1991: 301), donde «la preocupación

principal de Weaver no era resolver problemas particulares, sino ayudar a aquellos individuos que ejemplificaban un estilo transdisciplinario de hacer ciencia» (1991: 353). En la historia de Yoxen, la regulación genética es uno de los problemas fundamentales de la biología y el modelo del operón contribuye a construir el «*establishment* científico» de la biología molecular. Yoxen caracterizó este *establishment* como un sistema administrativo de la investigación que ponía una enorme cantidad de recursos al servicio de proyectos muy específicos, organizados alrededor de problemas medulares.

Como veremos en el capítulo 2, ni los investigadores ni los administradores científicos identificaron la regulación de la expresión genética como un problema científico genuino hasta que se estableció una analogía entre otros dos linajes de problemas que formaban parte de la agenda de investigación del *Service de Physiologie Microbienne* (Servicio de Fisiología Microbiana) del Instituto Pasteur durante los años cincuenta, lo cual pone esa apreciación en tela de juicio. A pesar de ello, la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas (o el enfoque RP) también ha jugado un papel importante en las historias más críticas de la biología molecular, donde los historiadores analizan la investigación de problemas científicos específicos en un periodo y una región particular. Entonces identifican las maneras en las que éstos se abordan, cómo ciertas tradiciones de investigación y programas proporcionan las herramientas para resolverlos, y cómo todo esto ha contribuido a definir la biología molecular en cuanto disciplina. La investigación orientada hacia los problemas de la herencia en Francia, antes y después de la Segunda Guerra Mundial, han sido analizadas por varios historiadores, entre ellos Richard Burian, Angela Creager, Jean-Paul Gaudillière, Jean Gayon y Doris Zallen. Todos han llegado a conclusiones inesperadas acerca de la historia de la biología molecular. La elección historiográfica de escudriñar los «principales problemas científicos» fue cuidadosamente delineada por Richard Burian en 1993, cuando no sólo describió el núcleo de problemas en torno al cual se organizaba el laboratorio de Jacques Monod, sino la forma en la que esos problemas se articulaban, transformaban y abordaban —el proceso que llamó «definición de la tarea».

Por supuesto, hay otras maneras de estudiar la historia de la biología molecular que no partan del problema científico como la unidad de análisis historiográfico. Hay estudios que se enfocan en un conjunto particular de técnicas y herramientas que posibilitan la investigación en el nivel molecular (Morange, 1998; Kay, 1997, aunque el primero sí recurre a la identificación de problemas). También hay estudios que se enfocan en tendencias de largo alcance en la investigación biológica y que atienden a su contexto institucional y social (Abir-Am, 1982; Kay, 1993; De Chadarevian y Kamminga, 1998), y estudios que se ocupan de objetos y culturas experimentales y materiales (Rheinberger, 1997b). Durante los últimos treinta años, la historia de la biología ha amasado un buen acervo de estudios de caso en los que se desarrollan conexiones importantes entre varios tipos de actores (instituciones, personas, laboratorios, administraciones y políticas científicas, la industria), los cuales han enriquecido nuestro entendimiento de la biología durante el siglo XX, de su molecularización en un sentido técnico, social y cultural. Frente a esto, en el caso particular del operón, la estrategia historiográfica más socorrida sigue siendo narrar la historia de un problema (o conjuntos de problemas) y su solución. Encontramos la estampa de esta historiografía en historias científicas retrospectivas del operón (Müller-Hill, 1996; y Ptashne, 2004), así como historias «lineales» más recientes, como *Operators and Promoters: The Story of Molecular Biology and its Creators*, de Harrison G. Echols (2001).

Dos características de la historia de la biología molecular durante la segunda mitad del siglo XX han hecho de los relatos de problemas que se resuelven una narrativa asequible y atractiva. La primera es el estatus de incógnito ⁶—como diría Marcos (2010)—de la metáfora del código genético, cuya rápida incorporación en el discurso de la biología creó la expectativa de encontrar soluciones a unos cuantos problemas centrales (i.e., cómo fluye la información de los ácidos nucleicos a las proteínas o, en su forma más genérica, del genotipo al fenotipo ⁷). Filósofos, historiadores y sociólogos de la ciencia han analizado ampliamente este uso velado de la metáfora y su resistencia a la revisión. La segunda es la innegable construcción, a cargo de los científicos más destacados, de programas y agendas de investigación sobre los denominados «problemas centrales», que aglutinaron preguntas prove-

nientes de campos de estudio tradicionalmente separados, las cuales habían sido planteadas por distintos grupos de investigación y que —en la práctica— continuaron siendo muy diferentes en sus características y en el tratamiento que recibieron.

Con relación a este punto, el activo intercambio de personas y de conocimiento que se dio entre los equipos de Harvard, Berkeley, los National Institutes of Health (NIH) y el Instituto Pasteur conformó lo que Creager y Gaudillière (1996) llaman una «red de regulacionistas» en los años cincuenta y hacia mediados de los sesenta. Un congreso celebrado en Cold Spring Harbor (CSH) en 1961 sobre «mecanismos de regulación celular» evidencia que los problemas entonces discutidos bajo ese rubro incluían mecanismos de regulación genéticos y metabólicos (o celulares), sobre la base de que —a pesar de sus diferencias obvias (una lidiaba con genes, la otra con proteínas)— ambas se afrontaban con una combinación de técnicas provenientes de la genética bacteriana y la enzimología.

El énfasis en las actividades por las que se autodefinen profesionalmente las comunidades de científicos, en sus prácticas y en sus productos, permite acercarse a la dinámica de la ciencia desde diferentes perspectivas (la historia, la sociología, la antropología, los estudios culturales, la filosofía naturalizada) como una actividad que atiende conjuntos más o menos homogéneos de problemas. Aunque, en el caso de la regulación, los miembros de los diferentes equipos podían reconocer la diferencia conceptual entre regulación genética y celular o metabólica, las fronteras se disipaban y se volvía difícil para ellos mismos hacer distinciones (Creager y Gaudillière, 1996). La regulación enzimática y metabólica, así como la regulación genética, se abordaban como problemas que había que resolver al amparo de la teoría de la información y la cibernética, sin importar las diferencias prácticas y materiales de los objetos y métodos de estudio en cuestión. La cinética enzimática, por un lado, y la genética bacteriana, por el otro, constituían campos de estudio bien diferenciados que, sin embargo, se pusieron al servicio del nuevo y totalizador «régimen discursivo» de la información (Kay, 2000). Términos como «retroalimentación negativa» y «flujo de información» se adaptaron a ambas familias de problemas, independientemente de sus diferencias.

El estudio de la regulación puede tratarse entonces como un problema individual pero abarcador, puesto de acuerdo con las agendas cibernéticas e informacionales de los biólogos moleculares durante los años sesenta⁸. Creager y Gaudillière (1996) han elegido este enfoque para desenmarañar las relaciones profesionales que existieron entre diversos grupos de investigación. En ello yo no los sigo. Un análisis bibliométrico de los documentos sobre regulación genética publicados a partir de 1961 reveló que cada uno de los grupos que investigué atiende preguntas muy distintas, bajo el mismo nombre de regulación genética. La regulación genética no se refiere a un conjunto homogéneo de problemas que se comporta como una unidad a lo largo de la historia de la biología, transformándose poco a poco, ni donde un modelo sustituye a otro. Lo que la regulación genética designa, a lo sumo, es un conjunto heterogéneo de problemas (algunos relacionados, otros no) que han sido concebidos y atendidos desde distintas tradiciones de investigación y que continúa ocupando lugares disímiles en las ciencias biológicas contemporáneas.

La distancia que tomo de historiadores como Creager y Gaudillière me obliga a justificar esta disyunción. Aunque enfocarse en problemas es una estrategia historiográfica legítima (arriba expuse las razones por las que es una maniobra asequible e incluso atractiva), considero que aplicar el enfoque RP tiene varias consecuencias filosóficas que es necesario examinar de forma crítica, lo cual hago a continuación.

1.4. LA CIENCIA ORGANIZADA ALREDEDOR DE PROBLEMAS: VISIÓN QUE PERSISTE

En *La lógica de lo viviente*, François Jacob escribe que «una época o una cultura se caracterizan no tanto por la extensión de los conocimientos adquiridos como por las preguntas que se plantean» (Jacob, 1990: 13). Muchas veces, las preguntas que se hacen los científicos han sido reconceptuadas como problemas, y las respuestas a estas preguntas han adoptado la forma de soluciones. Así, por ejemplo, la pregunta: ¿cómo se coordina la expresión de los genes al interior de las células? se refiere al problema de la regulación genética, y entonces el modelo del operón es la solución a ese problema para células procariontes. Unos años después,

se plantea una pregunta similar para las células eucariontes, a la que R. J. Britten y E. H. Davidson dan una primera respuesta en 1969, la cual difiere mucho de las representaciones visuales de la coordinación de la expresión genética que se han hecho desde mediados del siglo XX con herramientas bioinformáticas.

Esta concepción del afán de la ciencia se inscribe dentro de la visión más general de que la ciencia es básicamente una actividad que consiste en resolver problemas. El científico británico Peter Medawar escribió una célebre glosa que resume esta postura y la acogida que recibió hacia mediados del siglo XX:

Ningún científico es admirado por fallar en el intento de solucionar problemas que están fuera de su competencia. Cuando mucho, puede aspirar al resentimiento amistoso que le concede el político de Utopía. Si la política es el arte de lo posible, la investigación es ciertamente el arte de lo resoluble. Ambos son asuntos de orientación inmensamente práctica ⁹ (Medawar, 1967: 11).

Medawar describió la tarea de los científicos como la actividad de resolver problemas, «los problemas más importantes que se consideren capaces de resolver» (1967: 11), y no simplemente la de lidiar con ellos. Para él, muchos de los problemas más importantes de la biología no se habían estudiado aún en 1967 porque su solución, en ese momento, todavía no era factible. Esta visión se consolidó filosóficamente, durante la segunda mitad del siglo XX, en diversos modelos de cambio científico que miden el progreso por el tipo y la cantidad de problemas resueltos (generalmente por teorías). Uno de los primeros autores en darles un lugar preponderante a los problemas (acertijos o *puzzles*) fue Thomas Kuhn (1962). De acuerdo con su modelo de cambio científico, la unidad en la que se mide el éxito de la ciencia normal es el problema resuelto. La identificación y la clasificación de los problemas, así como lo asequible de una solución, se determinan socialmente en la comunidad de científicos que corresponda. Un paradigma se sustituye por otro que demuestre tener una mayor capacidad para resolver problemas.

Años más tarde, Larry Laudan (1977) propuso otra manera de entender el progreso científico, en función del número de problemas importantes que resuelve la ciencia. Laudan identifica la

actividad de resolver problemas como la función de las teorías: «las teorías importan, son *cognitivamente* significativas si y sólo si dan soluciones adecuadas a problemas» (1977: 13). El que los problemas resueltos siempre estén relacionados con una teoría tiene como consecuencia que la actividad de resolver problemas se pueda examinar, desde el punto de vista filosófico, sólo mediante un análisis de la formación de teorías y su evaluación. En su modelo, las tradiciones de investigación cumplen un papel heurístico significativo por cuanto proveen pautas para modificar las teorías y mejorar su aptitud para resolver problemas empíricos y conceptuales ¹⁰. Laudan caracteriza la racionalidad científica como la elección de las teorías más progresivas, es decir, las que tienen una mayor capacidad para resolver problemas. Al esfuerzo de Laudan se sumaron otros que entendieron la racionalidad y los procedimientos de toma de decisiones en términos de heurísticas de solución de problemas (Giere, 1988; Rubinstein, 1998).

El enfoque de solución de problemas también ha tenido consecuencias en el análisis filosófico de las maneras en que los científicos producen conocimiento —o lo que algunos llaman una «epistemología del descubrimiento científico», donde se subraya la importancia de las rutas de razonamiento cognitivo que posibilitan la solución de problemas (Polanyi, 1957; Simon, 1962; Newell y Simon, 1972; Bechtel y Richardson, 1993; Darden, 2006 ¹¹). Esta relación entre resolver problemas y descubrir hace eco de una caracterización del llamado «contexto de descubrimiento» (Reichenbach, 1938) como un proceso histórico que tiene como contrapartida una serie de consideraciones normativas —reconstrucciones racionales— que constituyen el contexto de justificación (Hoyningen-Huene, 1987). Con todo, este punto de vista no es exclusivo de propuestas que buscan reubicar el contexto de descubrimiento en las indagaciones filosóficas.

La filósofa Lindley Darden ha ido más lejos. Según ella, los casos de descubrimiento a través de la solución de problemas, en la biología celular y molecular, se pueden utilizar para analizar cuestiones filosóficas más generales. Si, por ejemplo, la historia de la biología molecular nos enseña que la física, la genética y la química estructural convergen en un mismo problema —la estructura y la función de los genes— entonces podemos preguntarnos cuál fue la solución a este problema común. Darden argu-

menta que los marcos conceptuales y metodológicos de cada una de estas ramas se unieron en la determinación de la estructura helicoidal del ADN, lo cual trajo consigo la elucidación de los mecanismos de replicación genética, mutación y regulación de la expresión genética. De este modo, según Darden, los filósofos con inclinaciones historicistas han podido recurrir a la noción de mecanismo molecular (*qua* descubrimiento y solución a un problema científico) para atender varias cuestiones filosóficas, como son la reducción e integración de disciplinas, la explicación sin leyes naturales, la estructura de las teorías biológicas, y las estrategias de experimentación ¹².

Desde el campo de la sociología, Elihu Gerson (1983) ha defendido la tesis de que la investigación científica es un trabajo orientado principalmente a resolver problemas. Su postura hace hincapié en que esta tesis debe explorarse desde la tradición sociológica, según la cual el trabajo científico es un asunto de «organización y negociación del orden» (Gerson, 1983: 357). Desde esta perspectiva, «la naturaleza de los problemas científicos que deben resolverse da forma y organiza toda la actividad inquisitiva. Los problemas y sus soluciones forman la piedra de toque con base en la cual se toman todas las decisiones y alrededor de la cual se disputan todos los conflictos» (1983: 358). En la interpretación de Gerson, dos conceptos cobran un lugar preponderante: (1) la *línea de trabajo científico*, que es el conjunto de todas las actividades que abordan un problema específico, y (2) el *mundo social*, que funciona como el contexto para el trabajo y para las negociaciones asociadas con la organización del trabajo en torno a un problema. Abordar un problema generalmente significa evaluar un conjunto de proyectos y sus implicaciones según las posibilidades de solución que ofrezcan, así como supone detectar posibles fuentes de error, es decir, la identificación de nuevos problemas (en este sentido, el proceso de solución de problemas es iterativo). «En una línea de trabajo compuesta por una larga serie de experimentos complejos con muchos pasos, en la que los distintos pasos se separan temporalmente y en términos de organización, rastrear una falla puede convertirse en un problema difícil y complejo en sí mismo» (1983: 359). Gerson caracteriza la investigación científica como un sistema de líneas de trabajo relacionadas, en las que se atienden y se resuelven varios grupos de problemas más o

menos bien delimitados dentro de distintos mundos sociales. Conforme a esta postura, el refinamiento continuo (recurrente) de los problemas tiende a incrementar la complejidad del trabajo involucrado. La única manera de simplificar el trabajo —de reducir su complejidad— es mediante la utilización de «paquetes» o conjuntos de «conclusiones y resultados plenamente aceptados por otras líneas de trabajo, generalmente incorporados en instrumentos o procedimientos estandarizados» efectivamente «acortan la cadena de inferencias» y «aceleran el proceso de resolución de problemas» (1983: 370). Una de las ventajas que Gerson le confiere a esta concepción del trabajo científico es que, al enfocarse en las transformaciones de una línea de trabajo en otra, permite explicar tendencias y procesos de larga duración. Creo que estas características son precisamente las que han contribuido a que perdure la visión de la ciencia organizada alrededor de problemas.

Otra de las razones por las cuales este punto de vista ha persistido hasta hoy es que logra dar acomodo a perspectivas predominantemente teóricas (por ejemplo, aspectos del trabajo de Kuhn o del mismo Laudan), así como aquellas que conforman el llamado «giro pragmático» en la filosofía de la ciencia¹³ (Shatzki et al., 2001). Si la filosofía pospositivista (representada por Kuhn y Laudan, entre otros) abandonó el formalismo y el supuesto de la unidad de la ciencia en favor de la desunidad y la autonomía de las disciplinas y los programas científicos, el giro pragmático conservó la desunidad de la ciencia pero se alejó de la correspondencia entre teoría y disciplina, y de los intentos por caracterizar la racionalidad científica, para sumergirse en «las configuraciones significativas del mundo» o los «microcosmos experimentales», donde los agentes se pueden concebir como tales, y como conocedores, a través de sus acciones y del lugar que ocupan en estas configuraciones¹⁴ (Rouse, 1996: 30, 129). Desde esta perspectiva, las prácticas científicas se organizan en torno a objetos y problemas que conforman el microcosmos relevante.

No es de sorprender que el enfoque RP haya permeado también la historiografía de la biología. Vista así, narrar la historia de la regulación genética en estos términos requiere que diversas preguntas, diversos proyectos y sistemas experimentales, e incluso varios campos de estudio, se agrupen en un conjunto de pregun-

tas y respuestas bien localizadas bajo el supuesto de estar abarcando la investigación sobre los procesos biológicos «fundamentales» en la ciencia de la posguerra. Aun cuando podamos reconocer cierta utilidad en el tratamiento de un problema científico como unidad de análisis (filosófico, histórico y de otros tipos), una inspección más cuidadosa de las ciencias «en acción» revela que éstas no se ocupan de problemas singulares y bien delimitados, sino de conjuntos de preguntas asociados a una o más tradiciones de investigación, reconocidos por quienes trabajan en el campo en cuestión, y que poseen especificidad histórica ¹⁵. Como mostraré a lo largo de este libro, esta conceptualización funciona bien para el caso del operón, pero comenzó a resquebrajarse hacia los años setenta y es de poca utilidad para describir el trabajo científico realizado en el estudio de la regulación genética por parte de las ciencias biológicas durante las últimas décadas.

2. HISTORIAS DEL OPERÓN

2.1. INTRODUCCIÓN

En junio de 1950, François Jacob se presentó temprano al Instituto Pasteur, subió tres pisos, esquivó autoclaves y centrifugas tamaño lavadora, y recorrió un largo pasillo flanqueado por archiveros y gavetas llenas de cristalería, hasta llegar al laboratorio de André Lwoff. Iba con la intención de pronunciar el breve discurso que ya tenía bien practicado: su ignorancia de la investigación biológica; su entusiasmo por aprender; sus deseos de trabajar en la intersección de la química (de la que sabía sólo lo aprendido en sus estudios de medicina), la bacteriología (de la que sabía algo, tras haber trabajado brevemente en la industrialización de antibióticos) y la genética (de la que no sabía nada más allá del *affaire Lysenko*¹). Jacob ya había hecho esta travesía varias veces durante el otoño y el invierno de 1949, y cada vez obtenía la misma respuesta a su solicitud de ingreso: no hay lugares disponibles. Pero el aspirante era testarudo, sobre todo si su permanencia como becario en el Instituto Pasteur requería, además de aprobar el «Gran Curso» introductorio de bacteriología, virología e inmunología, un laboratorio en el cual ejercitar lo aprendido. Sería su último intento antes de probar suerte en otra parte, y mantenía sólo una remota esperanza de no ser rechazado nuevamente. Se llevó una gran sorpresa cuando André Lwoff lo admitió en el *Service de Physiologie Microbienne* esa primavera. La sorpresa fue por partida doble, pues también acababa de adjudicarse un objeto de estudio del que nunca antes había escuchado y del que, por supuesto, no sabía absolutamente nada. Sin darle tiempo para expresar una vez más su ignorancia, su entusiasmo y sus deseos, Lwoff le anunció: «¿Sabes?, acabamos de encontrar la inducción del profago». Jacob recibió la noticia con un «¡ah!» al que le

imprimió todo el asombro y la admiración que pudo mientras pensaba, «¿Qué significa eso? ¿Qué cosa puede ser un *profago*? ¿Qué significa inducir un profago? ¿En qué idioma me está hablando?». A la pregunta de Lwoff, sobre su interés en trabajar en esta cuestión, Jacob balbuceó: «Eso es justamente lo que me gustaría hacer» (Jacob, 1988: 213).

El párrafo anterior es una narración verosímil del comienzo de una historia del operón, de corte internista, la cual podría continuar, como lo han hecho Peyrieras y Morange (2002), señalando que en tan solo diez años a partir de su ingreso al laboratorio de Lwoff, Jacob desarrolló sucesivamente cuatro líneas de investigación distintas:

1. La caracterización de la lisogenia y el estado inactivo del fago (denominado *profago*).
2. La clarificación de los mecanismos de la conjugación bacteriana y la elaboración de mapas de cromosomas bacterianos.
3. El estudio de la regulación genética y el desarrollo del modelo del operón.
4. La descripción de los mecanismos de la síntesis proteica y el ARN mensajero.

Desde una perspectiva de la ciencia organizada alrededor de problemas, a partir de estas cuatro líneas de investigación se pueden apuntalar cuatro problemas científicos: la lisogenia, la conjugación, la regulación genética y la síntesis proteica. Las historias más tradicionales del operón se han enfocado en el «problema de la regulación genética» y su «solución», y aducen, por ejemplo, que la elucidación del modelo del operón marcó un punto de partida para el desarrollo del aparato conceptual de la biología molecular (Saget, 1978). Cabe señalar aquí que ese enfoque de resolución de problemas (RP) no produce solamente historias de las ideas. La historiografía de RP que se desarrolla a partir de la década de los ochenta se ha centrado también en el papel de las fundaciones y los organismos gubernamentales en la formación de redes de intercambio y colaboración, y en el surgimiento (o no) de distintos estilos de investigación nacionales, sobre todo en Francia, Inglaterra y Estados Unidos durante la posguerra.

En 1965, Jacob compartió el Premio Nobel de fisiología con André Lwoff y Jacques Monod, aunque, por lo general, la historia

de la regulación genética se ha escrito destacando de la colaboración entre Jacob y Monod, relegando a un segundo plano las contribuciones previas de Lwoff (con quien Jacob investigó el problema de la lisogenia) y Élie Wollman (hijo de Eugène y Elisabeth Wollman, con quien Jacob trabajó en el problema de la conjugación de las bacterias). Otros historiadores posteriores han identificado la exclusión de estos temas, y han señalado la relevancia de las diferentes líneas de investigación que ocuparon a Jacob y a sus colaboradores entre 1950 y 1961. Cada una de ellas planteó conjuntos de preguntas particulares, algunas de las cuales se relacionaron entre sí y contribuyeron a dilucidar el modelo del operón. El énfasis en la particularidad de estas preguntas y su pertenencia a diferentes tradiciones experimentales ha sido importante para cuestionar la idea de que estas investigaciones se realizaron con el objetivo explícito de encontrar una solución para el problema de la regulación genética. Sin embargo, como intentaré mostrar, el planteamiento de esas preguntas no es ajeno a la visión que persiste de la ciencia como actividad de resolver problemas. En este capítulo se va a reconstruir una narrativa del modelo del operón a partir de los elementos (problemas científicos, tradiciones de investigación, culturas materiales, sistemas experimentales, colaboraciones, redes informales) que proveen las mismas historias que tenemos disponibles —algunas de ellas narradas por los protagonistas. Esto permitirá ubicarlas en el contexto de la molecularización de la biología, examinar las tendencias y las herramientas historiográficas que utilizan, e identificar el marco histórico, filosófico y sociológico dentro del cual se desarrollan.

2.2. PASTEURIANOS Y RENEGADOS

Uno de los aspectos más trabajados en las historias del operón es el de los estilos experimentales de los biólogos franceses y los estadounidenses. Los científicos del Instituto Pasteur eran competentes en el empleo de las técnicas de la bacteriología, las que aplicaron al estudio de enzimas adaptativas, y conocían bien la manera de cultivar bacterias y de construir con ellas sistemas experimentales que fueron valorados por su capacidad para conducir análisis bioquímicos sobre el metabolismo de éstas. El uso

de estas herramientas se daba en el contexto de una o más tradiciones que originalmente no manifestaron interés alguno en los estudios de tipo genético (Burian, Gayon y Zallen, 1988), sino que se concentraban en el análisis de la fisiología bacteriana con miras a elucidar la fisiología de las células de los organismos superiores. A diferencia de lo que ocurría en la biología anglosajona (principalmente en Estados Unidos y el Reino Unido) en el periodo de entreguerras, en Francia no se había difundido el mendelismo ni la aplicación de sus métodos en programas de investigación, razón por la cual hubo pocos científicos capacitados en la genética mendeliana antes de concluir la Segunda Guerra Mundial (Gaudillière, 1993).

A pesar de ser la patria de uno de los redescubridores de Mendel (i. e., De Vries, 1900) y de haber sido la cuna de un intenso debate en torno a los alcances del mendelismo durante los primeros años del siglo XX (lo cual sugiere que el trabajo temprano de Mendel recibió bastante atención de los franceses), en Francia se estableció una clara resistencia a esta escuela. Varios factores contribuyeron a generar esta resistencia (Burian, Gayon y Zallen, 1988). Por un lado, el mendelismo favorecía los mecanismos de transmisión o herencia de caracteres, mientras que en la biología francesa había una larga tradición cuyo interés primordial era por las cuestiones fisiológicas y sus posibles aplicaciones a la industria y a la medicina (muchos de sus investigadores estaban capacitados tanto en medicina como en biología). Por otro lado, los intereses de los biólogos franceses se encontraban bien representados en las tradiciones ya atrincheradas en los principales centros de investigación. La tradición fisiológica de Claude Bernard y la tradición microbiológica de Louis Pasteur se practicaban tanto en el Instituto Pasteur (en diferentes departamentos) como en el Instituto de Biología Físicoquímica de la Fundación Rothschild, en París, bajo la dirección de Boris Ephrussi. Otra tradición más reciente, que captó de igual manera la atención de los biólogos franceses fue la que abarcaba los estudios de nutrición y metabolismo, practicada por André Lwoff en el Instituto Pasteur.

Las tradiciones mencionadas distaban mucho de ser estériles. Claude Bernard había sido uno de los más ávidos impulsores de la aplicación de un método científico en la medicina, y su tradición fisiológica promovió la experimentación. Defendió la utilidad del

diseño experimental y el uso de animales como modelos experimentales, así como la utilización de la física y la química en la investigación médica, y favoreció la intervención sobre la observación pasiva de la naturaleza; visión muy difundida entonces (Holmes, 1977). El legado de Louis Pasteur en el campo de la microbiología y su aplicación a la industria y a la medicina son ya bien conocidos (Latour, 1988). Postuló la teoría de los gérmenes patógenos como causantes de las enfermedades; inventó el proceso que evita la fermentación del vino y la leche (el cual lleva su nombre), y desarrolló vacunas contra diversas enfermedades, entre ellas la rabia. Todo esto antes de terminar el siglo XIX. Con el establecimiento del Instituto Pasteur también aseguró la continuidad de la investigación en esos frentes. Más aún,

Pasteur no sólo fundó nuevas ciencias y una nueva medicina; no sólo construyó un lugar para trabajar, para poblarlo, también engendró una nueva especie, un tipo de investigador sin precedentes: el pasteuriano. Reclutado de casi cualquier rincón del mundo [...]; aunque formalmente entrenado en la ciencia o en la medicina, el pasteuriano siempre se encontraba al margen de organizaciones y carreras oficiales (Jacob, 1988: 249; véase también Holmes, 2006).

Ya bien entrado el siglo XX, el trabajo de Lwoff —un digno representante de la especie pastoriana— también rindió buenos frutos. Tras identificar factores nutricionales que aceleraban el crecimiento de las bacterias (vitaminas), Lwoff analizó cómo ciertas deficiencias en estos nutrimentos podían interrumpir los procesos metabólicos de la célula. Junto con su esposa Marguerite, Lwoff publicó en 1937 un trabajo seminal sobre la función de las vitaminas como coenzimas, esto es, como moléculas capaces de auxiliar a las enzimas en sus funciones catalíticas.

Según Burian, Gayon y Zallen (1988), estas tradiciones parecían contar con todos los conceptos, las habilidades y las herramientas necesarios para responder a las preguntas que se formulaban los biólogos franceses. ¿Qué pasa cuando un virus infecta una bacteria? ¿Por qué algunas bacterias son incapaces de degradar la lactosa, mientras que otras lo hacen en cuanto se les acaba una fuente alternativa de carbohidratos? ¿Cuáles son las rutas metabólicas comunes a todas las células vivas? ¿Cuáles son los procesos

químicos involucrados en la síntesis de proteínas? ¿Cómo se relacionan el desarrollo del fago y el ciclo de vida de las bacterias? Puesto que todas estas preguntas formaban parte de alguno de los conjuntos de problemas que se abordaban en el Instituto Pasteur, se intentaba darles respuesta mediante la combinación de herramientas, sistemas y diseños experimentales, es decir, mediante «*complejas* interacciones entre las diversas tradiciones» (Burian, Gayon y Zallen, 1988: 358; el énfasis es mío). Las cuestiones acerca del crecimiento y el metabolismo bacterianos, el desarrollo del fago, la lisogenia e incluso la inducción y la síntesis enzimáticas, se trataban siguiendo las tradiciones ya establecidas en el Instituto Pasteur, lo cual contribuyó al desarrollo extramendeliiano de la biología molecular en Francia (Burian, Gayon y Zallen, 1988).

Lily Kay (2000) hace notar que esto no significa que en el Instituto Pasteur los procesos genéticos no fueran importantes. Monod se percató muy pronto en su carrera de la relevancia de la genética para el estudio de la inducción enzimática ² (Kay 2000: 54). La genética en este caso implicaba procesos asociados al desarrollo, la fisiología y la evolución (Burian, Gayon y Zallen, 1988). Burian (1993b) incluso ha argumentado que los problemas respecto del control genético de la diferenciación celular y el desarrollo de los organismos se abordaron, durante los años cincuenta y sesenta, como problemas de la regulación de la síntesis proteica. Según Peyrieras y Morange (2002), los franceses tenían un concepto más amplio de herencia del que tenían los estadounidenses; éste admitía procesos «paramendelianos» que implicaban la transferencia horizontal de genes mediante una «infección hereditaria», como en el caso de la lisogenia. Según el mismo Jacob, fue precisamente esta noción amplia de herencia en la que «los virus pueden servir de vehículos a los genes bacterianos» (Jacob, [1970] 1990: 247) la que hizo posible que «las reacciones metabólicas» se convirtieran «en objetos de estudio para la genética» (Jacob, [1970] 1990: 246). Peyrieras y Morange (2002) también reconocen que había aspectos específicos del grupo francés, pero insisten en que éste participó constantemente en un intercambio *bidireccional* de técnicas, herramientas, estilos de razonamiento, culturas materiales e incluso recursos humanos con Inglaterra y Estados Unidos.

Lo que todos estos historiadores identifican es la circunstancia particular del Instituto Pasteur, en la Francia de la posguerra, a la que se conoce como «el problema pasteuriano»: a pesar de la pobreza y el atraso en la investigación biológica francesa, surgió una importante escuela molecular en el Instituto Pasteur. El modelo de regulación y síntesis proteica elaborado por Jacob y Monod a principios de los años sesenta fue decisivo en el desarrollo de la genética molecular, puesto que dio a conocer un mecanismo que comparten muchos organismos (hoy sabemos que hay operaciones no sólo en las bacterias, sino también en organismos eucariotes³). El problema pasteuriano ha recibido bastante atención de los historiadores de la ciencia (Burian, Gayon y Zallen, 1988; Burian y Gayon, 1999; Brock, 1990; Gaudillière, 1993), quienes han reinterpretado el «atraso» de la biología francesa como un indicador del tipo de compromisos teóricos y experimentales que tenían los científicos de esa época, a quienes no se puede simplemente tachar de retrógrados en virtud de sus diferencias con los compromisos que prevalecían en la biología anglosajona.

De acuerdo con estos autores, tampoco se puede hablar de un aislamiento intelectual de los franceses, ni de su desconocimiento de las técnicas estadounidenses. «Hacia finales de los años cincuenta —afirma Gaudillière— los resultados de los experimentos con bacteriófagos obtenidos por el grupo de Jacob se interpretaron como genética bacteriana “común y corriente”, pues la replicación de fagos y el mapeo de cromosomas de *E. coli* era tan importante en el Instituto Pasteur como en Cold Spring Harbor o en el Caltech» (Gaudillière, 1993: 482). Durante los años cuarenta y cincuenta hubo un constante flujo de investigadores de Francia a Estados Unidos —lo que Gaudillière (2002) ha llamado «el viaje redondo París-Nueva York»— y viceversa, que aseguraba una circulación trasatlántica y masiva de materiales, técnicas, instrumentos y personas. Dos instituciones representaron un papel preponderante en dicha circulación: el Instituto Pasteur y el Instituto de Tecnología de California (Caltech) —aunque también participaron Cold Spring Harbor y Harvard. En particular, el contingente californiano del llamado grupo del fago tuvo un peso importante en la construcción de los sistemas experimentales que utilizó Jacob en el Instituto Pasteur para realizar análisis genéticos.

La supuesta resistencia de los franceses a la genética estadounidense no se dirigía tanto a las metodologías experimentales ajenas, como a los marcos teóricos en los que se aplicaban (Gaudillière, 2002). Una estrategia a la que recurrieron los franceses para contrarrestar la interpretación estadounidense de sus investigaciones fue la diseminación *in situ* de los temas y las técnicas. Para finales de los años cincuenta, más de veinte investigadores de Estados Unidos habían visitado el Instituto Pasteur. Permanecían semanas, meses o incluso años (como Melvin Cohn, quien trabajó en el ático durante siete años y de quien se decía que era un experto no sólo en sintetizar compuestos químicos, sino también en vivir a expensas de la Rockefeller). Aun cuando los temas de investigación de los visitantes se definían antes del viaje, muchas veces se reconfiguraban en el Instituto Pasteur (como ocurrió en el caso de Arthur Pardee) y, lo que es más importante, los resultados «se interpretaban en términos pasteurianos» (Gaudillière, 2002: 408). De ahí que las principales publicaciones de miembros del Instituto Pasteur (incluidas las colaboraciones con los estadounidenses) reflejen de manera prioritaria las tradiciones de la fisiología y los estudios metabólicos de Lwoff, la bioquímica y la microbiología que ahí predominaban.

El tipo de prácticas científicas que hoy reconocemos como distintivamente moleculares tiene sus orígenes, según los historiadores, en un conjunto heterogéneo de tradiciones y herramientas experimentales. Gaudillière (1993) explica el surgimiento de la genética molecular en Francia como el resultado de la articulación de diferentes culturas locales:

El interés de Monod en analizar los distintos procesos químicos involucrados en la síntesis de proteínas [como la β -galactosidasa] estaba arraigado en los estudios nutricionales de Lwoff; se había alimentado de la lectura de libros de texto ingleses, y se había fortalecido con el conocimiento de lo que ocurría en el Instituto de Biología Físicoquímica, en París [donde se estaban haciendo importantes innovaciones experimentales en los aspectos bioquímicos de la genética] (Gaudillière, 1993: 480).

Los intereses de Monod reflejaban tanto una cultura local como su inserción en una o más tradiciones, que fueron las que definieron el conjunto de problemas que abordó. La distinción que

plantea Gaudillière entre tradiciones y culturas se basa en el carácter general y compartido de los compromisos en las primeras (e.g., la bacteriología), y en la especificidad de las herramientas y los métodos que permiten llevar a cabo la experimentación en las segundas (e.g., la cultura del fago, la cultura del ático). «La cultura local no es solamente un esquema interpretativo [o un conjunto de técnicas], sino una cultura [material] de laboratorio atrincherada en un núcleo de prácticas» (Gaudillière, 1993: 479). Así, se puede afirmar que el modelo del operón no fue el resultado de la puesta en marcha de un programa homogéneo de investigación en materia de genética bacteriana. Por lo contrario, los sistemas experimentales formados por bacterias y fagos (como *E. coli* K-12 y el fago lambda, con los que experimentaban Jacob y Wollman) se usaban en el Instituto Pasteur para realizar análisis bioquímicos, más que análisis genéticos, hasta 1958 (Gaudillière 1993).

No fueron solamente las herramientas y las tradiciones científicas bien atrincheradas en la Francia de la posguerra las que se articularon para generar una nueva cultura material donde fue posible construir el modelo del operón. Las culturas que tenían sede en el ático del Instituto Pasteur eran locales, aunque no impermeables. Una fuente importante de herramientas y técnicas de «resolución de problemas» provino de los intercambios científicos que ocurrieron de manera sostenida a partir de 1936. Ese año, Boris Ephrussi llegó por tercera ocasión al Caltech financiado por la Fundación Rockefeller, esta vez llevando consigo a Jacques Monod. En aquel momento, Monod era estudiante de la Sorbona y su contacto con Ephrussi y George Beadle (posteriormente nombrado director del Departamento de Biología de Caltech), en el Instituto de Biología Físicoquímica, lo había iniciado en la investigación de la regulación de procesos celulares.

Estas ideas tempranas, reforzadas por la colaboración de Monod con otros investigadores en Caltech, en un ambiente que ponía más énfasis en los aspectos genéticos que en los procesos bioquímicos, influyeron mucho en el pensamiento de Monod y se reflejaron posteriormente en su trabajo sobre la regulación genética de los procesos bacterianos (Kay, 1993: 131).

También fue en el Caltech donde Monod reconoció de manera muy explícita el empeño puesto en realizar investigación interdisciplinaria —actividad que las políticas de financiamiento de la Fundación Rockefeller promovieron intensamente durante la década de 1930. Warren Weaver, el célebre administrador científico del programa de la división de ciencias naturales (creada en 1931) de la Rockefeller, intentó sistemáticamente desarrollar disciplinas híbridas. Buscaba financiar el trabajo de individuos que, como Ephrussi, trabajaban en los márgenes de las disciplinas, donde la frontera entre uno y otro campo se hacía borrosa. Caltech fue uno de esos centros que, mediante el reclutamiento de científicos que recibían apoyo de la Rockefeller, consiguió un éxito parcial en el desarrollo de la química biorgánica y la genética bioquímica. En particular, el laboratorio de Max Delbrück era una especie de centro de concentración de «renegados»: físicos que abandonaban la mecánica cuántica y se volvían a los problemas de la biología, como fue el caso del mismo Delbrück, Seymour Benzer y otros (Holmes, 2006).

El apoyo de las fundaciones estadounidenses fue particularmente valioso para los franceses, ya que la desvinculación de la medicina, algo tan deseable para ellos, no era una prioridad para las instituciones de su propio país. Como lo describe Susan Wright (1994), entre 1907 y 1945, el financiamiento para la investigación en ciencias biológicas (en Estados Unidos y otros países aliados) provino, en su mayoría, de fundaciones privadas, como la Rockefeller. Por otra parte, durante la Segunda Guerra Mundial, y después de concluido el conflicto, se movilizaron recursos económicos y humanos (en la etapa de posguerra, sobre todo del gobierno de Estados Unidos) para servir a propósitos militares y satisfacer otras necesidades asociadas a la guerra. Esta movilización de recursos trajo consigo un alineamiento entre la investigación que se realizaba en universidades y otras instituciones, y los objetivos de los gobiernos federales. «En los años inmediatamente posteriores a la guerra, el paradigma de la subvención gubernamental orientada a objetivos particulares se fortaleció, desplazando y marginando el papel de las fundaciones privadas como patrocinadoras de la ciencia» (Wright, 1994: 21). Se puso en marcha el complejo militar-industrial orientado hacia la investigación y el tratamiento de enfermedades humanas (De Chadarevian,

2002). Sólo la National Science Foundation (Fundación Nacional de la Ciencia; NSF), establecida en 1950, se apartó del patrón de asociar los objetivos de la investigación con las necesidades definidas por los gobiernos (Wright, 1994).

Antes de 1945, los programas de investigación que promovía la Rockefeller⁴ estaban definidos por la «transferencia de tecnología de la física y la química» a la biología (Abir-Am, 1982, 1997). En 1945, Linus Pauling envió una solicitud de financiamiento a la Fundación Rockefeller, en la que trazaba el camino que habrían de seguir las ciencias de la vida en los siguientes quince años, con un costo total de seis millones de dólares para ocuparse de los «problemas centrales de la biología», que según él se reducían a descifrar la química de las proteínas⁵ (Kay 1993, pp. 225, 226). La solicitud también iba firmada por George Beadle (entonces en la Universidad de Stanford), y se proponía asegurar el financiamiento que permitiera situar al emergente Caltech como punta de lanza de la nueva biología. Con base en la estrategia intervencionista que promovía Pauling (cuya descripción era en analogía con la poderosa instrumentación que estaba recibiendo la física), la biología debía construirse como «un sistema de relevos de tecnología con un alto grado de especificidad respecto de problemas particulares» (Kay, 1993: 233). Sin embargo, cuando la Fundación Rockefeller aprobó el programa de biología molecular de Caltech para el que solicitaron apoyo Pauling y Beadle, con un presupuesto inicial de 1.5 millones de dólares, «había buenas razones para suponer que la solución al problema de la estructura de las proteínas *no daría la respuesta correcta* al “secreto de la vida”» (Kay, 1993: 269: el énfasis es mío). En cambio, «siguiendo la tradición de la molecularización por medio del desarrollo instrumental, la Fundación Rockefeller supo ser un proveedor de aparatos y equipo, especialmente a mediados de los años cincuenta, cuando Monod fue nombrado director del *Service de Biochimie Cellulaire* del Instituto Pasteur» (Gaudillière 2002: 405).

A juzgar por la descripción que hace Seymour Benzer (uno de los visitantes estadounidenses en el Instituto Pasteur) de la composición de investigadores en el laboratorio de Lwoff, tanto en el Instituto Pasteur como en el Caltech había una diversidad de integrantes y la vocación por trabajar en los límites de las fronteras disciplinarias.

Creo que bien podemos juzgar un laboratorio por el número de investigadores extranjeros que atrae, y aquí [en el *Service* de Lwoff] tenemos un cincuenta por ciento [...], tres de nosotros venimos del laboratorio de Delbrück. La variedad en los antecedentes de la gente que trabaja conjuntamente —físicoquímicos, físicos, bioquímicos, inmunólogos, protozoólogos, genetistas— le da mucha fuerza al grupo. El laboratorio está bien equipado gracias al financiamiento estadounidense, está a su capacidad máxima y hierve en actividad, argumentos y discusiones (Benzer, ca. 1951, citado en Holmes, 2006: 139).

Estas características acortaban la distancia entre Pasadena y París, pero no por ello eran lugares equivalentes. El estilo de investigación en el Instituto Pasteur estaba bien acotado por el ojo bioquímico de Monod y por los profundos conocimientos biológicos de Lwoff (el laboratorio de Delbrück carecía de estas prerrogativas) de modo que, aunque «el programa del fago parisino se apropió de algunos métodos desarrollados por Luria y Delbrück, nunca se convirtió en una extensión de la escuela americana» (Holmes, 2006: 145). De hecho, el estilo del Instituto Pasteur reflejaba una mayor diversidad de culturas y tradiciones que la que se podía encontrar en Caltech; una mayor *complejidad* social, entendida como interacción entre tradiciones (Burian, Gayon y Zallen, 1988). «Ahí también, en lo que ahora se denomina “investigación interdisciplinaria”, el Instituto Pasteur fue pionero» (Jacob, 1988: 249).

2.3. INVESTIGAR LA LI SOGENIA EN EL ÁTICO, O CÓMO INGRESAR EN LA IGLESIA DEL FAGO

André Lwoff comenzó su carrera científica a los diecinueve años, trabajando con dos protozoólogos de renombre en una estación marina del Instituto Pasteur. A partir de 1921 y hasta la Segunda Guerra Mundial, su investigación se centró en elucidar el papel de las vitaminas en los procesos metabólicos de organismos microscópicos (principalmente protozoarios y algunas bacterias), y se le reconoce el descubrimiento de varios factores de crecimiento. Esta labor se tradujo en un libro que escribió durante la ocupación alemana de Francia, en el cual interpretaba los requerimientos nutricionales de los organismos en términos de la noción de fisiología evolutiva (la cual sostiene que los parásitos son descendientes de organismos de vida libre que han perdido capacidades

de biosíntesis). Para 1950, Lwoff ya era una autoridad en microbiología, sobre todo en materia de nutrición y metabolismo, y gozaba de una reputación internacional por sus habilidades experimentales. Esto le permitió obtener apoyo económico de la Fundación Rockefeller, cuya política de financiamiento durante el periodo de entreguerras se caracterizaba por favorecer a «científicos-administradores» y buenos líderes del trabajo en equipo (Kay, 1993), para realizar una estancia de investigación en el Instituto de Tecnología de California (Caltech) en 1937. A su regreso, en 1938, fue nombrado director del *Service de Physiologie Microbienne* del Instituto Pasteur. Instaló su laboratorio en un rincón del tercer piso del edificio de bioquímica, un espacio largo y angosto, con paredes inclinadas y ventanas de buhardilla, al que todos llamaban «el ático» o *grenier* (Jacob, 1988).

Al término de la Segunda Guerra Mundial (cuando consiguió apoyo económico de los National Institutes of Health de Estados Unidos), Lwoff decidió retomar el trabajo que Eugène y Elisabeth Wollman (una pareja de microbiólogos judíos, amigos y compañeros del Instituto Pasteur, que habían sido capturados y asesinados por los nazis) habían realizado sobre bacterias y bacteriófagos, esto es, virus que infectan bacterias. Se concentró en el estudio de cepas de bacterias susceptibles de infección, como el *Bacillus megaterium*. Ya los Wollman habían descrito la muerte de bacterias infectadas por fagos y la liberación de partículas virales, pero no se sabía cuál era el mecanismo mediante el que ocurría, ni por qué algunas bacterias que albergaban el fago lograban sobrevivir y reproducirse. El fenómeno general se denominaba *lisogenia* y, para el momento en que lo abordó Lwoff, se sabía lo siguiente:

1. La lisogenia es una propiedad de todas las células de un cultivo lisogénico.
2. El carácter lisogénico persiste aún después de pasar el cultivo varias veces por un suero con antígenos específicos para el fago; este tratamiento con anticuerpos descarta la posibilidad de acarrear fagos libres por la lisis de una pequeña fracción de bacterias sensibles ⁶.
3. Las bacterias de un cultivo lisogénico tienen la capacidad de adsorber ⁷ el fago que producen, pero son inmunes a él (esto es, la presencia del fago no ocasiona su muerte);

4. La lisis por lisozima ⁸ o un fago distinto del adsorbido no libera el fago de un cultivo lisogénico.
5. Después de la infección de una cepa sensible, se pueden aislar las bacterias resistentes al fago y éstas pueden producir fagos idénticos al original (de acuerdo con Brock, 1990: 174).

A pesar de que se aceptaban estos hechos, la lisogenia era en ese momento un fenómeno mal definido, incierto y caprichoso, pues ocurría espontáneamente y no se podía someter al control del experimentador. Por su parte, la naturaleza del profago ⁹ era oscura (se describía como algo que le confería ciertas capacidades a la bacteria) y el mecanismo mediante el cual actuaba era inasible (¿se trata de un fago simbiótico que se encuentra latente dentro de la bacteria, o acaso de un parásito obligatorio?, ¿el fago se origina espontáneamente dentro de la célula?, ¿se trata de un «principio activo» que producen las bacterias mismas?, ¿es una extraña asociación entre un virus exógeno y una bacteria parcialmente susceptible?).

Como ha documentado ampliamente Holmes (2006), varios miembros del «grupo del fago», incluidos Max Delbrück y Alfred Hershey, rechazaron fervientemente la veracidad del fenómeno. No se trataba de un mero desacuerdo científico. El grupo del fago, liderado por Delbrück, no tenía sede en una sola institución o laboratorio, ni se organizaba alrededor de un problema específico, sino que se encontraba disperso y lo componían todos aquellos —físicos conversos y biólogos renegados— que empleaban fagos en sus sistemas experimentales. Incluía a Salvador Luria (quien recibió apoyo de la Fundación Rockefeller para hacer investigación en la Universidad de Columbia, Nueva York), a Alfred Hershey, Seymour Benzer, Gunther Stent, James Watson, Frank Stahl y Renato Dulbecco, entre otros. En el verano de 1944, reunidos en Cold Spring Harbor, acordaron restringir su investigación a un conjunto de bacteriófagos que infectan una cepa específica de *Escherichia coli*. Este acuerdo se denominó el «tratado del fago», y además de estandarizar las prácticas de los laboratorios y facilitar la comparación de resultados (hasta ese momento, cada laboratorio tenía una colección privada de fagos y bacterias), la restricción del sistema experimental también reprobaba cualquier investiga-

ción de la lisogenia ¹⁰. El conjunto de fagos que infectan la cepa B de *E. coli* aprobados por el tratado eran siete: T1, T2, T3, T4, T5, T6 y T7, todos ellos virulentos. Delbrück llamó al sistema «Blanca Nieves y los siete enanos ¹¹». Para el análisis de la lisogenia, sin embargo, se requería que la bacteria fuera resistente al fago, por lo que el sistema experimental debía incluir un tipo de fago temperado o poco virulento: el fago lambda ¹². El apego a este sistema experimental, sin el beneplácito del grupo del fago, implicaba el destierro intelectual, pues sus miembros tendrían menos interés en leer o discutir resultados que no aportaran algo a sus propios análisis experimentales. Al mismo tiempo, adherirse al tratado implicaba la negación del fenómeno. ¿Qué hacer para continuar estudiando la lisogenia sin renunciar a la posibilidad de pertenecer a una red de investigadores de los fagos? Para Lwoff, sólo había un camino disponible: convencer a Delbrück.

Empleando una técnica experimental eminentemente microbiológica, que consistía en la micromanipulación de células individuales (el gran tamaño del *Bacillus megaterium* permitía su aislamiento en microgotas, donde las células podían crecer y dividirse mientras eran observadas al microscopio), Lwoff y Antoinette Gutmann estabilizaron de forma experimental el fenómeno de la lisogenia: lo hicieron regular, manipulable, reproducible (Holmes, 2006). Su manera de experimentar contrastaba en algunos aspectos con la de quienes trabajaban en Estados Unidos, aunque coincidía en otros. Para el grupo del fago, la bacteria funcionaba como una caja negra —el sitio donde ocurría la infección— y lo que se buscaba era entender este proceso en términos de transferencia de información, mediante «una simple comparación entre los insumos y los productos» (Peyrieras y Morange, 2002: 424). La mayoría de los científicos que estudiaban fagos eran físicos convertidos en biólogos que buscaban realizar análisis estadísticos y requerían grandes poblaciones de bacterias. Algunos de sus objetivos eran la bacteriología, la virología y la genética (Kay, 1993). Para el grupo francés, en cambio, los ácidos nucleicos «desempeñaban un papel importante en el desarrollo del bacteriófago, pero los resultados se interpretaban conforme a un paradigma bioquímico ¹³» (Peyrieras y Morange, 2002: 426). Ponían atención en los aspectos fisicoquímicos de los medios de cultivo, así como en las posibles implicaciones de la lisogenia para revelar la existencia de

mecanismos parahereditarios (¿podrían los bacteriófagos ser factores hereditarios que se transmiten infecciosamente?). La insistencia de los franceses en utilizar el fago lambda se debía a la posibilidad de conocer, mediante el estudio de la inmunidad y las complejas relaciones entre la bacteria y los fagos, los procesos más generales de diferenciación molecular y el desarrollo de enfermedades virales (Jacob, 1954). «El fago temperado era un sistema experimental mucho más abierto epistemológicamente y, por ello, más productivo en cierto sentido que el fago virulento utilizado por los estadounidenses» (Peyrieras y Morange, 2002: 419).

De sus observaciones, Lwoff y Gutmann concluyeron que la lisogenia consiste en la producción y liberación de fagos durante el rompimiento o lisis de una célula bacteriana infectada —una especie de reproducción viral. Definieron como bacterias lisogénicas «aquellas en las que la capacidad de formar bacteriófagos se autoperpetúa sin la intervención de bacterias exógenas» (Lwoff y Gutmann, 1950). Además lograron reproducir una bacteria lisogénica durante diecinueve generaciones sucesivas, y en todas las generaciones, las células conservaron esta capacidad. Ello mostró, por un lado, que la estructura a la que denominaron *probacteriófago* (más tarde reducido a *profago*) presenta continuidad genética y, por el otro, que el bacteriófago no se libera sin la lisis o el rompimiento de la célula bacteriana —«la producción del bacteriófago es un proceso letal: las bacterias lisogénicas sólo sobreviven si no producen fago» (Lwoff, 1953). La conclusión de que el profago es la estructura hereditaria necesaria para la producción del fago, y que le es específica, se reforzó a la luz de otra secuencia de trabajos que, entre 1944 y 1952, confirmó que los ácidos nucleicos son los portadores de la herencia biológica ¹⁴. Los hallazgos de Alfred Hershey y Martha Chase, quienes en 1952 concluyeron que el fago extracelular (formado por ADN y proteínas) es distinto del fago intracelular (que consiste únicamente en ADN), resonaron especialmente con los experimentos de Lwoff y Gutmann ¹⁵. La idea del profago empezaba a salir de la oscuridad, pero Delbrück todavía no estaba convencido ¹⁶. A la edad de cuarenta años, Delbrück ya se había forjado una reputación como un hombre de acción y de ciencia con un talento excepcional para impulsar la cooperación y el trabajo en equipo (Kay, 1993), por lo que ganarse

su interés en la lisogenia implicaba asegurar un interés grupal en este fenómeno.

Invencible, Lwoff continuó con sus experimentos, introduciendo alguna variación en cada intento por poner a prueba su hipótesis de la inducción. Esa hipótesis sostenía lo siguiente. Las bacterias lisogénicas se encuentran en un estado de equilibrio que puede alterarse por varios factores, incluyendo la historia de la bacteria y las condiciones del medio. Durante el equilibrio, el bacteriófago se encuentra en el estado denominado profago (o fago vegetativo) y la bacteria perpetúa un carácter potencialmente letal que la condena a muerte en cuanto comienza a reproducir el bacteriófago ¹⁷ (Lwoff y Gutmann, 1950). El reto era entonces encontrar aquellos factores que pudieran inducir un cambio en el estado del bacteriófago, y, una vez encontrados, estabilizarlos. Según Jacob, ello ocurrió poco tiempo después de que Lwoff expuso un cultivo de bacterias lisogénicas a una lámpara de luz ultravioleta que Monod estaba utilizando para inducir mutaciones en *E. coli* ¹⁸. El cultivo completo se lisó a los sesenta minutos. El experimento se repitió inmediatamente, con el mismo resultado. Luego al día siguiente, y al siguiente, y una semana después: todos los cultivos se lisaban entre los sesenta y los ochenta minutos después de la exposición a la luz UV (Lwoff y Gutmann, 1950). Cesaron los resultados erráticos. El fenómeno se podía reproducir con la regularidad de un metrónomo (Monod, 1971).

Para 1950, Lwoff y sus colaboradores, Louis Siminovitch y Niels Kjeldgaard, habían demostrado que el estímulo de luz UV con una longitud de onda de 2 537 angstroms era capaz de inducir la multiplicación de los fagos dentro de las bacterias y el rompimiento de la pared celular. Utilizando el método de la microgota perfeccionado con Gutmann, Lwoff demostró también que cada célula del cultivo liberaba de 70 a 150 bacteriófagos, lo cual dio pie a un cambio en la interpretación del fenómeno: la lisogenia dejó de ser un evento unicelular y se convirtió en un evento poblacional que se podía analizar estadísticamente (Brock, 1990). Con la identificación de las diferentes fases del profago, la lisogenia podía «coordinarse con los descubrimientos de Delbrück, Hershey y Luria sobre la segregación y la recombinación del material genético viral durante la fase vegetativa» (Kay, 1993: 254). Esto permitió una comparación entre los experimentos con fagos tem-

perados y virulentos, pero «la comparación que hacía el grupo francés tenía igualmente otro propósito. Se convirtió en una estrategia para demostrar que la infección por el bacteriófago era también un estado del fenómeno más amplio de la lisogenia» (Peyrieras y Morange, 2002: 423). La posibilidad de inducir y de controlar la lisogenia en el laboratorio la legitimó como objeto de estudio experimental, pues la replicación de los fagos temperados ahora podía estudiarse de manera análoga a la reproducción de los tipos virulentos. Delbrück se convenció. Como consecuencia, la lisogenia obtuvo el permiso para ingresar en la «iglesia del fago¹⁹» (como la llamaba Lwoff). Delbrück incluso le pidió a Élie Wollman, discípulo y colaborador de Lwoff, que escribiera un capítulo sobre la lisogenia para su antología de virus²⁰ (Delbrück, 1950).

Fue en esta época cuando Jacob probó su suerte con Lwoff por última vez. Dos meses después se instaló en una banca larga pegada a una de las paredes ladeadas, cerca de una estantería y de una mesa grande de trabajo. Lwoff le proporcionó una lámpara de luz UV y le asignó un organismo: la bacteria *Pseudomonas pyocyanea*. Hasta ese momento, Lwoff había trabajado con una sola cepa lisogénica de *Bacterium megatherium*, aislada originalmente por el virólogo holandés Dooren de Jong. Era hora de explorar la fisiología comparativa de la lisogenia y analizar el comportamiento del fago lambda en otros sistemas bacterianos. Jacob compartió la banca y el contenido de la estantería con una pareja de estadounidenses, Francis y Betty Ryan. La enorme mesa central la compartió con el resto del laboratorio, pues era el único sitio con espacio suficiente para reunir a todos los miembros del ático a tomar el almuerzo²¹. En un extremo del ático, no muy lejos de Jacob, estaba su mentor; en el otro, Jacques Monod.

«A mi llegada, mi formación como médico me incitaba a llamar a mis superiores *monsieur*. Lo cual estaba bien para Lwoff, pero no para Monod. “Por favor, no me llames *monsieur* —dijo bruscamente— no soy tu supervisor médico”. La aversión que sentía Monod hacia la medicina se fundaba en buena medida en el dominio que ejercía esta disciplina en la investigación biológica. En cambio, el trabajo de Monod y otros pasteurianos tenía poca aplicación médica, lo que era resultado de un intento por despojar de su carácter médico a las ciencias biológicas básicas; respondía

a la necesidad de desarrollar la bacteriología, la inmunología, la fisiología y la bioquímica lejos del control de los médicos y fuera de los hospitales (Gaudillière 2002). «Me quedé pasmado y dejé de dirigirme a él. Esto lo irritó más. “Lláname como quieras, Monod, Jacques o viejo cascarrabias, ipero lláname de algún modo!” Opté por Jacques» (Jacob, 1988: 229).

2.4. “NO LO LLAMES CRECIMIENTO BIFÁSICO, LLÁMALO DIAUXIE”

Aunque no fueron los primeros organismos que estudió experimentalmente, Jacques Monod tenía una buena relación laboral con las bacterias. Siendo todavía un estudiante de doctorado en la Sorbona, pasó el año de 1936 en el laboratorio de genética de Thomas H. Morgan (en Estados Unidos) trabajando con la mosca *Drosophila*, pero no se identificó del todo con el modelo experimental ni con el tipo de preguntas que podían hacersele. La transmisión de características heredables parecía un tema árido cuando su estudio requería la disociación de fenómenos fisiológicos y hereditarios. Para ir a Caltech, Monod recibió una beca de la Fundación Rockefeller con el apoyo del genetista Boris Ephrussi, con quien trabajaba en el *Institut de Biologie Physico-Chimique*, en París. Cabe anotar que la elección del laboratorio y del organismo modelo reflejaba más los intereses de Ephrussi en la genética del desarrollo que los de Monod. Cuando volvió a París, Monod decidió cambiar de giro (y de mentor).

En el *Laboratoire de Zoologie* de la Sorbona se concentró nuevamente en el crecimiento de los protozoarios. «Trabajaba en un pequeño cuarto que daba a un pasillo donde se alineaban estantes llenos de esqueletos y animales disecados. Se encargaba de todo él mismo: lavaba su cristalería, preparaba los medios de cultivo, esterilizaba su material» (Lwoff, 1979: 5). Al sentirse aislado intelectualmente, Monod se dirigió al Instituto Pasteur en busca de Lwoff, quien era en ese momento la autoridad en el tema. De Lwoff recibió el consejo de abandonar los protozoarios, en especial los ciliados con los que trabajaba Monod, por tratarse de uno de los peores organismos experimentales para estudiar el crecimiento. Le recomendó cultivar bacterias en medios sintéticos. Monod probó primero con *Bacillus subtilis*, pero pronto cambió a

Escherichia coli. Era el crecimiento bacteriano lo que más le llamaba la atención, sobre todo el que presentaban las bacterias cuando se las proveía de una mezcla con dos fuentes de carbono. Primero usaban una y sólo al terminarse esa fuente recurrían a la otra. ¿Qué significaba esto? Esta era precisamente la pregunta que Monod quería responder en su tesis doctoral.

El fenómeno de la adaptación metabólica de algunos microorganismos y de la consecuente adaptación de las enzimas que degradan las fuentes de carbono a las que se exponen esos microorganismos era un tema que se había trabajado previamente en Francia. Antes de 1940 ya se habían publicado varios artículos que describían el fenómeno. A principios del siglo XX, Frédéric Dienert publicó un trabajo sobre la adaptación metabólica de las levaduras; años más tarde, Marjorie Stephenson y sus alumnos Yudkin, Strickland y Gale investigaron la adaptación enzimática en la *Escherichia coli* ²². En su trabajo de 1938, el finlandés Henning Karström denominó «enzimas constitutivas» a las responsables de la degradación de la glucosa (la primera fuente de carbono aprovechada por las bacterias), y «enzimas adaptativas» a las que degradaban otro tipo de carbohidratos (fuentes a las que recurría la bacteria una vez que se acababa la glucosa ²³). Según el mismo Monod, Karström redescubrió el fenómeno y «debe ser reconocido por haberle puesto nombre y por atraer a la comunidad científica hacia él» (Monod, 1965: 1).

El primer contacto entre Lwoff y Monod fue cordial, y coincidió con el ingreso de Monod al Partido Comunista, al que se unió durante la ocupación alemana de París. En consecuencia, los primeros experimentos que realizó Monod en el Instituto Pasteur fueron clandestinos (había sido arrestado por la Gestapo y no podía aparecerse en la Sorbona). Los experimentos también fueron fructíferos. Monod logró reproducir los resultados de Dienert y de Karström. Retomó la terminología sobre enzimas constitutivas y adaptativas en su tesis doctoral y acuñó el término *diauxie* para describir, como su nombre lo indica, la curva de crecimiento bifásica tan característica de sus modelos experimentales ²⁴. Con este trabajo obtuvo el grado de doctor en ciencias, bien que, en palabras del director del *Laboratoire de Zoologie*, «lo que está haciendo Monod no le interesa a la Sorbona» (Lwoff, 1979: 5).

La figura 46 (figura 2.1, abajo) de su tesis doctoral (concluida en 1942) ilustra el fenómeno *diauxie* para *E. coli* (entonces denominada *Bacterium coli*). Cuando se expone a una mezcla de glucosa y galactosa, la bacteria utiliza primero la glucosa para su crecimiento (primera fase de la curva); cuando ésta se acaba, se observa un periodo con menor crecimiento (meseta) que dura hasta que la bacteria recurre a la galactosa como fuente de carbono (segunda fase de la curva ²⁵).

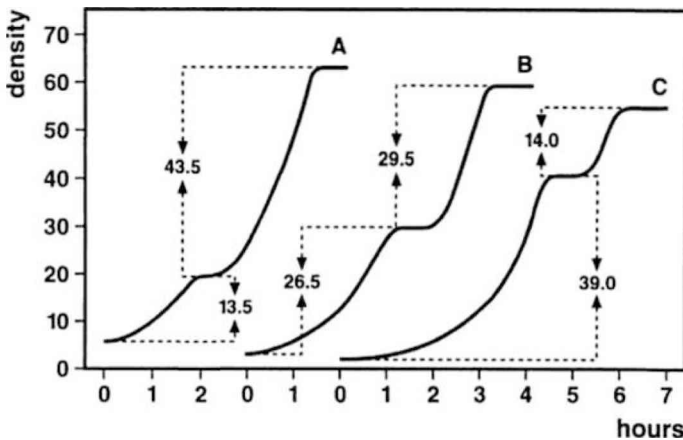


Figura 2.1. Curva de crecimiento de un cultivo de *E. coli* en una mezcla de glucosa y galactosa. Abscisas: tiempo en horas. Ordenadas: densidad bacteriana. La meseta indica un periodo de adaptación durante el cual se suspende el crecimiento bacteriano y se sintetizan las enzimas requeridas para degradar la galactosa (Monod, 1942).

En 1945, Lwoff invitó a Monod a ingresar en su *Service de Physiologie Microbienne* como director de laboratorio. «Ya no estaba obligado a lavar su cristalería ni a usar la autoclave. Además, el *Centre National de la Recherche Scientifique* le financió a un técnico. Escogió a Madeleine Jolit, quien participó eficientemente en sus investigaciones hasta 1971» (Lwoff, 1979: 5). Desde su ingreso al

laboratorio (después de haber abandonado el Partido Comunista), Monod se dedicó a analizar el sistema *lac* que presentan las bacterias capaces de degradar la lactosa, desde todos los ángulos que le permitían las técnicas de la microbiología. Cultivó bacterias (no sólo de la especie *E. coli*) en medios con una infinidad de azúcares: galactosa, arabinosa, sacarosa, maltosa, lactosa, fructosa, manosa y glucosa, en diferentes combinaciones y proporciones. Graficó y comparó curvas de crecimiento (figura 2.2). Para Monod, el estudio del crecimiento de cultivos bacterianos no constituía un tema especializado ni una rama de la investigación; era «el método básico de la microbiología» (Monod, 1949: 371). Usó ese método para establecer un sólido programa de investigación en adaptación enzimática (Brock, 1990). Conforme al discurso predominante de los años cincuenta, el problema de la adaptación enzimática se entendía como un problema de la especificidad biológica, y sus preguntas eran: «¿cómo es que ciertas enzimas se forman selectivamente a partir de la estimulación por el sustrato específico de la enzima?, ¿cómo es que las bacterias sintetizan nuevas enzimas como respuesta a los cambios en el medio?» (Kay, 2000: 53).

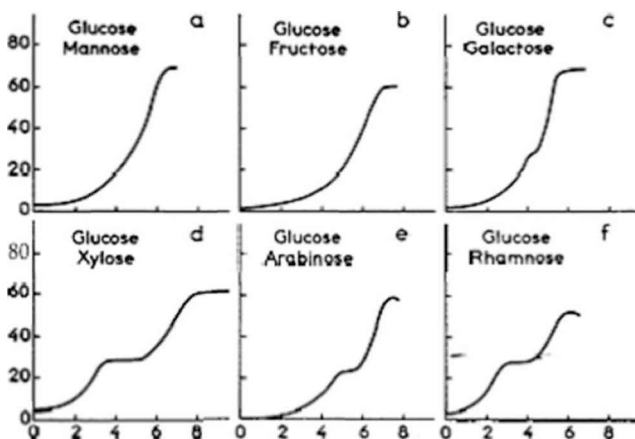


Figura 2.2. Comparación de curvas de crecimiento de *E. coli* en diferentes medios. Figura presentada por Monod en su discurso de recepción del Premio Nobel el 11 de diciembre de 1965.

Monod también identificó trabajos previos en los que se reportaba la existencia de variantes de *E. coli* que eran incapaces de crecer en un medio con lactosa. En Alemania, Rudolf Massini había logrado aislar una variante que no podía aprovechar la lactosa y la llamó *Bacterium coli mutabile* para diferenciarla de *E. coli* (Massini, 1907). Cuando Massini (1907) cultivó este tipo de bacterias (que suponía eran todas del tipo *lac*-, esto es, incapaces de degradar la lactosa) en un medio con lactosa, observó al cabo de unos días que el medio de cultivo cambiaba de color, lo cual indicaba la degradación de lactosa y también la presencia de bacterias *lac*+ (las que sí podían aprovechar este azúcar). El trabajo de I. M. Lewis (1934), de la Universidad de Texas, coincidía con el de Massini en que algunos individuos de la cepa *mutabile* podían mutar de *lac*- a *lac*+, y mostró que estas mutaciones ocurrían espontáneamente, incluso en ausencia de glucosa (Lewis, 1934). El mismo Lwoff había aislado una cepa similar en el Instituto Pasteur, a la que denominó ML3.

En 1946, Monod y su discípula Alice Audureau reprodujeron los experimentos de Massini (1907) y de Lewis (1934). Luego cultivaron los mutantes *lac*+ en una mezcla de glucosa y lactosa, y observaron el fenómeno *diáuxico* tan característico de la cepa silvestre de *E. coli*. Pero no lograban explicar en qué consistía el defecto del sistema *lac* en las bacterias *lac*-. En 1947 Joshua Lederberg, a quien Monod había conocido en 1946 en un influyente congreso sobre herencia y variación en microorganismos, celebrado en Cold Spring Harbor, aisló dos mutantes de *E. coli* que fueron particularmente interesantes para Monod²⁶. Uno presentaba una β -galactosidasa (la enzima que degrada la lactosa, entonces denominada lactasa) defectuosa. El otro no presentaba el fenómeno de adaptación a la lactosa, ni lo requería, porque era capaz de producir siempre grandes cantidades de β -galactosidasa. Se llamó a este segundo tipo de mutantes *constitutivos* y, puesto que son el resultado de una mutación poco probable, algunos miembros del Instituto Pasteur se dieron a la tarea de diseñar una técnica para aislarlos (Cohen-Bazire y Jolit, 1953).

También en 1947, y después de haber pasado un periodo de dos años en el laboratorio de Delbrück en Caltech, Élie Wollman comenzó a examinar los efectos de las infecciones virales en la adaptación enzimática de las bacterias. Se creía que la inducción

del profago afectaba el metabolismo de la bacteria. Aunque Wollman era asistente de investigación de Lwoff y su proyecto se insertaba dentro del análisis comparativo de la lisogenia, Wollman y Monod empezaron a colaborar en el estudio de la inhibición del crecimiento y la formación de enzimas adaptativas en las bacterias infectadas por bacteriófagos. Utilizaron la adaptación enzimática, la cual «se consideró, a partir de 1947, la mejor manera de estudiar las propiedades biosintéticas de la bacteria durante el desarrollo del fago» (Peyrieras y Morange, 2002: 424). También «adoptaron los métodos introducidos por Delbrück y sus colaboradores, incluyendo la técnica especial del *one-step growth* ²⁷ y la cepa B de *E. coli* que favorecían los estadounidenses» (Holmes, 2006: 130).

De sus experimentos conjuntos, concluyeron que la presencia del bacteriófago no obstaculiza la actividad de enzimas oxidativas preexistentes, pero sí inhibe la formación de *nuevas* enzimas. Esto sugería que la actividad del profago no tenía consecuencias para el metabolismo bacteriano en general, sino de manera muy localizada. Por su conexión con el concepto de selección natural, en 1951 Monod decidió abandonar la terminología de Kärström. En lugar de enzimas adaptativas propuso la frase *biosíntesis inducida de enzimas*, y llamó a las sustancias responsables de la biosíntesis (generalmente azúcares) *inductores* ²⁸. Según Lily Kay (2000), este cambio terminológico de *adaptación* enzimática a *inducción* enzimática concuerda con un cambio en la manera de concebir la célula y sus procesos biológicos. En los años cuarenta, Monod estudiaba procesos «interactivos, abiertos y contingentes», y se refería a ellos en términos de una «ecología molecular». De caracterizar la célula como «una compleja población de moléculas específicas», pasó a representarla —a mediados de los años cincuenta— como «un sistema cibernético cerrado» en el que el término *inducción* cobró sentido ²⁹ (Kay, 2000: 54, 55). Las nuevas expresiones encontraron adeptos en la comunidad científica, al igual que el programa de investigación en torno a la inducción de la síntesis de enzimas y su relación con las infecciones virales ³⁰.

Durante las décadas de 1940 y 1950, la situación en el ático del Instituto Pasteur era la siguiente: en una esquina, Jacob atacaba junto con Lwoff el problema de la lisogenia; en la otra, Monod y sus colaboradores estudiaban con vehemencia a los mutantes

constitutivos de *E. coli*. En el pasillo, ambos equipos intercambiaban opiniones y la discusión científica se prolongaba hasta el almuerzo. En cada grupo, estudiantes y posdoctorandos entraban, experimentaban y salían. Algunos traían consigo nuevos métodos y técnicas que los miembros permanentes adaptaban al estilo pasteuriano. Otros se llevaban la satisfacción de haber diseñado un nuevo contexto experimental en el cual aplicar los métodos locales. Ese fue el caso del bioquímico estadounidense Seymour Benzer, quien arribó al Instituto Pasteur con la intención de aplicar los métodos utilizados en Caltech al análisis de la lisogenia. Tras su primer contacto con Monod, optó por diseñar un experimento del tipo Luria-Latarjet, el cual confirmó cuantitativamente los resultados de Monod y Wollman: la infección de la bacteria por el fago inhibe la biosíntesis inducida de la enzima ³¹. Ya fuera que llegaran buscando el cobijo intelectual de la Sorbona, que atravesaran el territorio estadounidense, desde California, y luego el Atlántico en barco hasta llegar a París, o que viajaran desde las islas británicas, el ático del Instituto Pasteur tenía una cualidad de tierra firme: la combinación de hospitalidad, disciplina e independencia (por tratarse de una institución semiautónoma) que permitía dar pasos seguros en la investigación. «Lwoff y Monod habían logrado producir una atmósfera que mezclaba entusiasmo, claridad intelectual, inconformidad y amistad» (Jacob, 1988: 231).

Fue en este ambiente donde, día tras día, Monod puso a prueba la capacidad de las bacterias para degradar todo tipo de azúcares. En particular, buscó utilizar aquellos azúcares que se parecían estructuralmente a la lactosa. Entre los que utilizó estaba la fenil1-1-tio- β -galactosidasa, un compuesto que no se conseguía comercialmente y que había sido sintetizado por un químico en Cambridge (Inglaterra) a petición de Monod. La historia que narra Müller-Hill (1996) acerca del origen de este compuesto dice lo siguiente. Tras haber hallado en un cajón del Instituto Pasteur —cual refugiado político— una muestra de fenil1- β -D-1-tio-glucosidasa, Monod solicitó la síntesis química de éste y, más adelante, otros compuestos. Este compuesto había sido sintetizado en Berlín, en el laboratorio del químico judío Emil Fischer. Cuando Fischer se dio a la fuga tratando de escapar de los nazis, pasó por París y dejó el compuesto ahí. Su hallazgo le sirvió a Monod de modelo e inspiración para experimentar con la degradación de

compuestos similares. La versión de tío-galactosidasa que solicitó a Melvin Cohn, becario de la Rockefeller proveniente de Cambridge, tenía propiedades muy especiales, era un fuerte inhibidor competitivo de la degradación de la lactosa, pero la β -galactosidasa no podía hidrolizarla (como hacía con la lactosa). Esto sugería que la especificidad de la enzima β -galactosidasa (i.e., el tipo particular de sustrato al que se adosa la enzima) era distinta de la especificidad de la inducción (i.e., no sólo la lactosa podía funcionar como inductor de la síntesis de β -galactosidasa).

Para continuar experimentando con azúcares y el sistema *lac*, Monod solicitó la ayuda de otros investigadores, en particular de químicos orgánicos. Un estudiante doctoral de la universidad de Bonn trabajó para Monod en la síntesis de numerosos compuestos, entre ellos la metil- β -D-1-tio-galactosidasa, abreviada TMG. Al analizar la cinética de la síntesis de β -galactosidasa por *E. coli* en presencia de TMG, Monod notó que este compuesto inducía la síntesis de la enzima pero gratuitamente, es decir, sin someterse a la hidrólisis por β -galactosidasa. Además, la tasa de síntesis se mantenía constante. Monod llamó a este fenómeno, en el que la enzima y su inductor no representan un papel apreciable en el metabolismo de la bacteria, la «condición de gratuidad ³²». Mediante él pudo explicar la existencia de mutantes constitutivos de *E. coli*.

2.5. INDUCCIÓN ERÓTICA Y COITO INTERRUPTIDO

La Facultad de Ciencias de la Sorbona provocaba en Jacob la misma frustración que había padecido en el liceo y en la Facultad de Medicina, la división en compartimentos. «No había conexión ni síntesis entre las disciplinas, entre los certificados, incluso entre los cursos que desembocaban en el mismo certificado [...] era como pasear por un archipiélago, en cada isla un archicapellán oficiaba para su propio templo exclusivamente» (Jacob, 1988: 238). A los treinta años de edad, con una esposa, un hijo y un puesto de asistente de investigación en el Instituto Pasteur, Jacob logró sobreponerse al tedio generado por este arreglo curricular, así como a la juventud de sus compañeros (que eran, en promedio, diez años menores que él). Cursaba las asignaturas de fisiología general y bioquímica, las cuales, aunadas a sus estudios de medi-

cina, le valieron un certificado en ciencias bioquímicas. La relativa autonomía gubernamental de la que gozaba el Instituto Pasteur (Burian, Gayon y Zallen, 1988) y «su curiosa mezcla de ciencia rigurosa y *laissez-faire*, de coraje y rutina, de paternalismo e incompetencia» (Jacob, 1988: 242) compensaban la monotonía y la rigidez intelectual de la Sorbona.

Jacob obtuvo el doctorado en mayo de 1954 con una tesis sobre bacterias lisógenas y la noción de profago. Boris Ephrussi, el célebre genetista (y antiguo tutor de Monod), presidió su examen de titulación. Jacob se dirigió al jurado explicando la inducción del profago —esta vez entendía bien de lo que estaba hablando— con radiación ultravioleta ³³. Habló acerca de la inmunidad de ciertas bacterias que paralizan la actividad del profago, y aventuró una hipótesis acerca del mecanismo responsable de esta inmunidad. Finalmente, describió la naturaleza y la localización del fago. No sin antes manifestar su incomodidad con algunas de las ideas señaladas por Jacob, Ephrussi le concedió el grado de Doctor en Ciencias Naturales (Jacob, 1988). Jacob había logrado afinar la definición de profago originalmente propuesta por Lwoff, caracterizándola estructuralmente como el material genético del fago, una vez que éste se integra con el de la bacteria que infecta. Esta caracterización constituía un avance conceptual con respecto al problema del desarrollo del fago y su continuidad biológica, ya que se identificaba como un determinante genético que se incorpora al material hereditario de la bacteria, asegurando así su transmisión. También sugería que la infección no es un proceso inevitable, sino «un fenómeno *complejo*, un delicado equilibrio entre el organismo y un agente externo³⁴» (Peyrieras y Morange, 2002: 424; el énfasis es mío).

Para Jacob, la conclusión de su tesis doctoral marcó el final de su trabajo con Lwoff (quien ese año cambió de tema de investigación para dedicarse a estudiar el virus de la poliomielitis) y el comienzo de una era de colaboración fructífera con Élie Wollman. Ese año también estuvo marcado por un cambio en la distribución de los temas y espacios de trabajo en el Instituto Pasteur. Al ser nombrado director del Departamento de Bioquímica, Monod mudó su oficina y su laboratorio a la planta baja, y les dejó el ático a quienes trabajaban con bacterias y fagos en diferentes aspectos de la lisogenia y el comportamiento de los ácidos nucleicos. Mo-

nod continuó trabajando con el sistema *lac* en la síntesis de proteínas. En el ático permanecieron Pierre Schaeffer, por un lado, y Jacob y Wollman por el otro. Ambos grupos eran pequeños (constaban de uno o dos investigadores y un par de técnicos) y se dedicaron a realizar lo que más tarde se reconocería propiamente como análisis genético en bacterias. Apenas un par de años antes, en 1952, Alfred Hershey y Martha Chase habían confirmado que el ADN, y no las proteínas, era el material hereditario en el fago T2, por lo que el análisis genético de bacterias y en fagos era todavía incipiente y su realización dependía del estudio del metabolismo de las células bacterianas.

En los años cincuenta se siguieron estudiando los millares de reacciones correspondientes al metabolismo intermedio. En el curso de la investigación se encontraba una variante en el flujo de la materia o la energía, se agregaban detalles a los mapas metabólicos existentes y se describían redes de interacciones bioquímicas que proliferaban sin cesar. Frente a esto, a diferencia de otros pasteurianos (principalmente Monod), Jacob no sentía ningún interés por estas cuestiones: «no logré hallarle el atractivo a los compuestos C3, C4 o C6, que se transformaban el uno en el otro, ni a los alcoholes que se convertían en ácidos, ni a las oxidaciones o a las reducciones responsables de la respiración y el reclutamiento de enlaces altamente energéticos» (Jacob, 1988: 259). Jacob dice no haber encontrado ningún placer en descubrir una ruta más de los caminos metabólicos, pues ello significaba participar en una empresa en la que ya nada se podía inventar, en la que —según él— bastaba aprender a navegar entre las fórmulas y las reacciones.

Lo que me fascinaba eran los elementos escondidos que subyacen en la forma y la función de todos los organismos vivientes. Los genes, construcciones de la razón que nadie había visto pero cuya existencia debía admitirse. Las estructuras abstractas que pretendíamos suministrar, por métodos indirectos, de contenido y acción. Lo que me entusiasmaba era encontrar a los agentes responsables. La persecución de los asesinos, como en una novela policiaca (Jacob, 1988: 259).

La debilidad de Jacob por «esas abstracciones que carecen de referente en su origen y composición» (Jacob, 1988: 259) era, en parte, resultado de la influencia anglosajona. En particular, la del

grupo del fago. Se trataba, en su mayoría, de físicos que los pasteurianos describían como analfabetas o desinteresados en materia de bioquímica —en una frase citada con frecuencia, alguna vez Delbrück confesó «nunca haber leído nada de biología» (Kay, 1993: 249)— que intentaban aplicar el razonamiento lógico proveniente de la física a la biología. La presencia de Seymour Benzer, Gunther Stent, Aaron Novick y Cyrus Levinthal en el Instituto Pasteur dejó en Jacob una manera de razonar y de abordar problemas que provenía de la física y que él describió como la sensación de estar inventando una historia con cada experimento (Jacob, 1988). En estas reflexiones de Jacob resuena la idea de que las prácticas discursivas constituyen «un sistema de dispersión lingüística fundada en microprácticas que varían entre diferentes etapas culturales e históricas» (Kay, 2000: 18). Las microprácticas que llevaron los investigadores de Estados Unidos al ático lograron dispersar no sólo técnicas y conocimiento tácito, sino también un lenguaje —una tecnología discursiva— con el cual se podían interpretar los resultados experimentales. Este lenguaje proveía el «contenido y la acción» para «esas estructuras abstractas» de las que habla Jacob, y lo motivó a seguir la ruta del análisis genético (en lugar del bioquímico, que prefería Monod) y aplicarlo en ciertos aspectos de la lisogenia y en la localización del profago en la célula bacteriana ³⁵.

El proyecto de investigación doctoral de Élie Wollman trataba temas afines a los intereses de Jacob, a saber, la determinación genética de la lisogenia: la replicación del ADN viral y la multiplicación de los fagos dentro de la bacteria. Ya Lwoff y Jacob habían estudiado el impacto de la inducción en el metabolismo de la bacteria, y también se consideraba que algunas variaciones en el metabolismo de la bacteria podían alterar el desarrollo del fago. Una fuente de estas variaciones era el «sexo» de las bacterias. Edward Tatum y Joshua Lederberg, en la Universidad de Yale (y más tarde, Lederberg en Wisconsin), Luca Cavalli-Sforza, en Stanford, y William Hayes, en Londres, habían reconocido la existencia de un tipo de diferenciación sexual en *E. coli* ³⁶. Identificaron dos tipos de bacterias: una que se comportaba como proveedor de material genético (a la que denominaron «macho») y otra que se comportaba como receptor de dicho material (a la que denominaron «hembra»). Este comportamiento ocurría cuando

dos células bacterianas (un macho y una hembra) «se apareaban», es decir, cuando se conjugaban. Aunque había consenso acerca de la existencia del fenómeno de la conjugación, que requiere el contacto entre dos células bacterianas y da como resultado una transferencia o un intercambio de material genético (no quedaba claro cuál de los dos ocurría), éste no se observaba frecuentemente y los investigadores no sabían bien en qué consistía.

Había al menos dos hipótesis: (1) la conjugación era una fusión equitativa del material genético de dos células, una bacteria macho y otra hembra (Tatum y Lederberg, 1947), o bien (2) la conjugación conlleva un comportamiento asimétrico de las células macho y hembra, en el que sólo el macho transfiere fragmentos de su material genético a la hembra (Hayes, 1952). Hasta 1954, «la extrema infrecuencia de la recombinación [genética] no había permitido tomar una decisión informada al respecto» (Jacob, 1988: 275). Trabajando juntos en Londres, Cavalli-Sforza y Hayes lograron aislar una cepa de machos que se recombinaban con mucha frecuencia, es decir, células bacterianas cuyo material genético era el resultado de la recombinación del material de dos células durante la conjugación. Tras visitar por unos días el laboratorio de Hayes en Londres, Wollman regresó a París con algunos ejemplares de esta cepa. En el ático, Wollman y Jacob se dieron inmediatamente a la tarea de reproducirlos. Experimentarían con ellos con la esperanza de especificar la localización del profago dentro de la bacteria. Buscarían establecer cómo se relacionan el material genético de la bacteria y el profago en la generación de productos metabólicos y la síntesis de proteínas. Atacarían vehementemente el problema del desarrollo del fago.

La colaboración entre Jacob y Wollman «se desenvolvió naturalmente. Con suavidad. Sin forzarse» (Jacob, 1988: 277). Ambos coincidían en que, por cuanto permitía distinguir los principales pasos de intercambio, la conjugación era la herramienta indicada para desentrañar la relación entre el desarrollo del fago y el metabolismo de la bacteria. En su trabajo conjunto aplicaron las técnicas de la microbiología bacteriana y la bioquímica que predominaban en el ático, pero Jacob no quitaba el dedo del renglón: se inclinaba más por el análisis genético que por el análisis bioquímico y la fisiología de la bacteria. Usando los machos de la cepa que habían aislado Cavalli-Sforza y Hayes, conjugaron bacterias

lisogénicas con bacterias no lisogénicas, esto es, bacterias con y sin profago. Observaron que el profago se transmitía a las células recombinantes por las hembras, no por los machos (contra la creencia común), pero no sabían por qué. Repitieron el experimento, y esta vez rastrearon también el comportamiento del profago. Observaron que el virus se multiplicaba cada vez que un macho portador del profago transfería su material genético a una hembra no infectada, mientras que si se conjugaban una hembra portadora del profago con un macho no infectado, no ocurría lo mismo. Después de varios ciclos de experimentación-observación-especulación, llegaron a la siguiente hipótesis:

Si no encontrábamos ningún profago en los recombinantes formados tras la primera conjugación, la razón era que en ese apareamiento el profago se había desarrollado y había matado a los recombinantes en los que se habría encontrado. Bautizamos al fenómeno inmediatamente como *inducción erótica* del profago, nombre que tuvimos que sustituir por *inducción cigótica* para su publicación (Jacob, 1988: 276).

Ahora bien, ¿cómo podían analizar la manera en que el material genético del macho se transfería a la hembra? ¿Cómo identificar el momento en el que ocurre la recombinación? Jacob recuerda que Wollman imaginó el siguiente escenario para la conjugación: «se aparean el macho y la hembra; después de un tiempo, ocurre la transferencia del cromosoma del macho a la hembra —esta última promovida al rango de cigoto; luego tiene lugar la recombinación genética entre cromosomas dentro de este cigoto» (Jacob, 1988: 279). De acuerdo con este escenario, la misma presencia de recombinantes podía arrojar luz sobre el proceso: «Si la pareja de bacterias se separaba abruptamente *antes* de la transferencia del cromosoma, no debería formarse ningún recombinante. Si se separaba *después* de la transferencia, entonces deberían formarse los recombinantes» (Jacob, 1988: 279). Incluso se podía jugar con el momento en el que se produciría la separación. Wollman diseñó un experimento en el cual se agrupaban hembras y machos y, luego de cierto periodo, las bacterias se separaban abruptamente mediante el uso de una licuadora común: «una especie de coito interrumpido». El experimento hizo crecer la fama de la licuadora Waring (figura 2.3), la cual se convirtió en un instrumento indispensable para cualquier laboratorio biológico ³⁷.



Figura 2.3. La licuadora Waring, el modelo de licuadora eléctrica de uso doméstico más comercial en Estados Unidos durante 1950 y 1960. Lleva el nombre del músico, y patrocinador Frederick Malcolm (Fred) Waring, quien fue su promotor comercial. Jacob dijo haber adquirido la licuadora durante un viaje a Estados Unidos para que su esposa hiciera papillas a los niños. A Lise, su esposa, nunca le gustó. Jacob la guardó en el laboratorio por si un día le era útil. Ya Hershey y Chase habían mostrado en 1952 el valor instrumental de la licuadora para realizar experimentos científicos, por ello formaba parte de la tecnología material de los laboratorios biomédicos (como se muestra en la imagen).

Jacob y Wollman realizaron el experimento y observaron los siguientes resultados. Primero, la ausencia de recombinantes al comienzo del experimento (como esperaban), luego la aparición de recombinantes, cuyo número se incrementaba con la longitud del periodo entre conjugación y licuefacción. Para su sorpresa, los dos genes masculinos que rastrearon —el de la β -galactosidasa y el de la permeasa— aparecían desfasados en los recombinantes: uno quince minutos antes que el otro. Repitieron el experimento. Esta vez con cepas que diferían en cinco genes, en lugar de dos. Una vez más encontraron variaciones en los tiempos de aparición de los genes en los recombinantes: uno a los diez minutos, otro a

los quince minutos, y otro más a los dieciocho minutos. Jacob y Wollman notaron, además, que los genes aparecían en el orden preciso en el que se encontraban localizados en el cromosoma masculino³⁸. Esto significaba que la licuefacción no sólo separaba bacterias, sino que también fragmentaba el cromosoma al tiempo que se transfería a la hembra, mientras «la hembra sorbía lentamente el cromosoma como una hebra de espagueti» (Jacob 1988: 280). Este experimento, con toda su sencillez y su ingenio, fue importante para la comprensión del fenómeno en cuestión³⁹. «La inducción erótica y la transferencia espagueti modificaron toda la representación de la conjugación. Podíamos reconocer cada uno de los pasos, medir su efectividad, predecir de manera más o menos confiable los resultados de cada apareamiento» (Jacob 1988: 280).

Con el experimento de la licuadora —que Monod bautizó como el «experimento espagueti», para disgusto de sus ejecutores— Jacob y Wollman demostraron la transferencia lineal del ADN del donador (bacteria macho) a la célula receptora (bacteria hembra). Las cruas indicaban que los genes de la maquinaria de inducción, esto es, los genes para la β -galactosidasa y para la permeasa (enzima que permite la entrada de la lactosa a través de la membrana celular) están estrechamente relacionados, pero se encuentran localizados independientemente en el cromosoma. Publicaron sus resultados en francés, en 1955⁴⁰. En su autobiografía, Jacob (1988) habla de sus experimentos con Wollman a la vez con orgullo y con desprendimiento. Por un lado, consideraba que su trabajo había hecho de la «inducción erótica una herramienta notable para el análisis de cualquier función bacteriana». Por el otro, admitía que, para los años cincuenta, «los resultados que habíamos obtenido ya no me interesaban. Lo único que importaba era qué íbamos a hacer con esa herramienta» (Jacob, 1988: 284). La aplicación de esta herramienta —que se convirtió en un elemento importante de la tecnología material que se utilizaba en el ático— al estudio de otro problema, la síntesis inducida de la β -galactosidasa, sería lo que lo llevaría a desarrollar, junto con Jacques Monod y después de varias colaboraciones con otros investigadores, un modelo de regulación genética.

2.6. JACOB, MONOD Y EL INTERRUPTOR

Una de las primeras metáforas utilizadas por Jacob para describir el mecanismo que gobierna la síntesis enzimática en el sistema *lac* fue una metáfora cibernética. Poco después de que se estableció la analogía entre la lisogenia y el metabolismo bacteriano «vino la idea de que la represión (o la inducción) no opera de manera progresiva, sino en forma discontinua, como un interruptor, por un mecanismo todo-o-nada, encendido-o-apagado que implica tan solo dos estados» (Jacob, 1988: 301). El interruptor aparece en las remembranzas de Jacob en torno a los años cincuenta. La idea parece haber surgido cuando Jacob observaba a uno de sus hijos jugar con un tren eléctrico. El niño podía hacer que el tren viajara a velocidades diferentes, pero constantes, simplemente encendiendo o apagando el interruptor con un movimiento rápido. Jacob creía que la inducción enzimática en bacterias lisogénicas podía funcionar conforme al mismo sistema encendido-o-apagado. Monod se opuso a la idea del interruptor por dos razones. Primero recurrió a sus conocimientos de cinética enzimática: Jacob había considerado que la síntesis diferencial de β -galactosidasa siempre se comportaba de manera lineal pero, como Monod hizo notar, la tasa de síntesis varía en función de la naturaleza y la concentración del inductor (lactosa). Monod creía que «esto no podía reconciliarse con un sistema encendido-o-apagado de síntesis» (Jacob, 1979: 100). En segundo lugar, la forma en que Jacob usaba nociones físicas vagas, como la inercia, en su defensa del interruptor, no ayudaron a convencer a Monod. Ante las objeciones de Monod a su idea del interruptor, Jacob se defendía apelando a la simplicidad del mecanismo: «Mi argumento principal era la *simplicidad* del sistema todo-o-nada para la inducción del fago en bacterias lisogénicas» (Jacob, 1979: 100; el énfasis es mío). Hasta ese momento la metáfora del interruptor era, por un lado, incompatible con las observaciones sobre la tasa de síntesis de la β -galactosidasa; por el otro, la metáfora todavía no era lo suficientemente rica como para incorporar lo que ya se sabía acerca del sistema *lac* o para generar más conocimiento. La tecnología discurativa que se aplicaría a la regulación genética se encontraba en desarrollo.

De 1942 a 1957, Monod aplicó todo tipo de técnicas y métodos a su investigación de los mecanismos encargados de las funciones

metabólicas en las bacterias *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli*; los que tenía a su alcance y los que importó de otras culturas locales. Como hemos visto, Monod trabajaba específicamente con el fenómeno de la adaptación de las bacterias a la lactosa. Cuando cultivaba la bacteria de su elección en un medio con lactosa, se sintetizaba la β -galactosidasa. Puesto que todas las enzimas son proteínas, estas enzimas adaptativas constituían un punto de partida para el estudio de la síntesis de estas moléculas. Monod se concentró en el análisis de la tasa diferencial de síntesis en su modelo experimental: cuando en el medio de cultivo había lactosa, aumentaba la concentración intracelular de la enzima β -galactosidasa, y cuando no había lactosa, disminuía su concentración. Estudió la velocidad de la reacción química catalizada por la β -galactosidasa, esto es, la descomposición de la lactosa en galactosa y glucosa para el aprovechamiento de la bacteria. A este tipo de análisis se le denomina «cinética enzimática», y permite elucidar los detalles del mecanismo catalítico (la reacción química), su papel en el metabolismo bacteriano, cómo se controla su actividad en la célula y, de manera especialmente importante para Monod, cómo puede ser inhibida o potenciada su actividad con otro tipo de moléculas.

«Para el otoño de 1957 —dice Jacob— Monod había llegado al punto en el que no era posible progresar sin realizar un análisis genético» (Jacob, 1988: 290). Puesto que Jacob había desarrollado, junto con Wollman, una herramienta que hacía posible ese tipo de análisis (la inducción erótica), Monod no tuvo que ir lejos para incorporar este objeto técnico. «Y poco a poco —analizando cada uno de los sistemas— notamos que había extrañas similitudes entre los dos sistemas, y esto nos llevó, en última instancia, a un modelo experimental compartido» (Jacob, testimonio oral, *Web of Stories*). Los conceptos y los objetos científicos iban adquiriendo su significado a través de las situaciones experimentales (Rheinberger, 1997b). Aprovechando el fenómeno de la inducción erótica, harían que una bacteria macho transfiriera el gen de la β -galactosidasa, la enzima responsable de degradar la lactosa, a una hembra mutante incapaz de producir dicha enzima. Observarían si el gen inyectado funcionaba en la hembra, si la enzima se sintetizaba y bajo qué condiciones. Utilizaron la inducción erótica como una herramienta experimental para indagar en otro objeto

científico; Jacob comenta que estos experimentos eran «conceptualmente simples, pero técnicamente difíciles de realizar» (Jacob, 1988: 290). En 1958, en su año sabático, Arthur Pardee, un bioquímico de la Universidad de California en Berkeley, llegó al ático del Instituto Pasteur. Fue Pardee quien tuvo la habilidad para dirigir el experimento. Enseguida obtuvieron resultados: «El gen funcionaba inmediatamente, sin retraso. En cuanto se incorporaba a la hembra, se observaba la síntesis de la enzima, a toda velocidad» (Jacob, 1988: 291). Esto indicaba que la hembra mutante sobrevivía en un medio con lactosa gracias a la incorporación experimental del material genético en la bacteria.

A los compuestos que hacen que una bacteria exprese ciertas enzimas los llamaron «inductores». Entonces, ¿cómo se regula, esto es, se induce o se reprime, la producción de estas enzimas? El trío Pardee-Jacob-Monod se dio a la tarea de responder esta pregunta. En líneas generales, sabían lo siguiente: cuando una bacteria macho que produce la β -galactosidasa sólo en la presencia de un inductor (la lactosa) se conjuga con una hembra que produce una forma anormal de esta enzima, rápidamente se sintetiza la β -galactosidasa normal en ausencia del inductor. Esta producción era transitoria y duraba sólo una media hora. Pasado ese periodo, la síntesis constitutiva de β -galactosidasa se volvía inducible.

La serie de experimentos «PaJaMo» o «PaJaMa» (nombre que hace referencia a los tres autores), también conocidos simplemente como experimentos «pijama», arrojaron resultados importantes que se publicaron en 1959. Hallaron evidencia de que el principal mecanismo regulador no era la inducción, sino la inhibición (represión). En ese artículo concluyeron que la síntesis de β -galactosidasa y galactosidasa-permeasa en *E. coli* está controlada por tres genes ligados (cistrones): *z*, *i*, y *y*. El gen *z* determina la estructura de la galactosidasa; el gen *y* probablemente hace lo mismo para la permeasa. En su forma activa, el gen *i* controla la síntesis de un producto que, una vez presente en el citoplasma, previene la síntesis de la de β -galactosidasa y la galactosidasa-permeasa, a menos que se añada un inductor. Cuando el producto del gen *i* está ausente o se encuentra inactivo como resultado de una mutación en dicho gen, no se requiere un inductor externo

para la síntesis de las proteínas mencionadas (esto corresponde a un comportamiento constitutivo).

Todos notamos analogías entre los resultados de la inducción cigótica [originalmente inducción *erótica*] y la lisogenia, con los resultados de los experimentos PaJaMa en el sistema *lac* [...]. En ambos casos, un grupo de genes normalmente silenciosos podía encenderse y lográbamos que se expresaran conforme a nuestra voluntad; en ambos casos, este silencio se debía a un único gen individual; CI en el fago *lambda*, *i* en el sistema *lac*; en ambos casos, el análisis genético mostró que el alelo silvestre de este gen se expresaba a través de un producto citoplásmico, un represor que bloqueaba de alguna manera la expresión de otros genes. Estas analogías parecían tan contundentes que postular un mecanismo idéntico resultaba inevitable (Jacob, 1979: 99).

El interruptor parecía cobrar fuerza y significado, y se constituía como un elemento de la tecnología discursiva de la regulación genética. Jacob simplificó el hallazgo de la solución al problema, pues la naturaleza y la unidad del mecanismo fueron muy discutidas. La investigación se encontraba ante dos mecanismos aparentemente contradictorios: la inducción y la represión. La inducción por lactosa era necesaria para la síntesis de la enzima en el macho, pero, en cuanto se transfería el material genético del macho a la hembra, la inducción no sólo dejaba de ser necesaria, sino que sobrevenía la represión de la síntesis espontánea de β -galactosidasa. Dos hipótesis podían dar cuenta, de una sola vez, de los dos mecanismos antagónicos de regulación. Según la primera hipótesis, bautizada como «inducción generalizada», la represión se entendía como la expresión de la inhibición de una inducción todavía desconocida. La hipótesis de la «represión generalizada», por su parte, consideraba la inducción como el bloqueo de una represión que aún no se lograba identificar. Monod se inclinaba por la primera, mientras que otros se manifestaban a favor de la segunda. Se desató un debate que terminó infiltrándose en el seminario conducido por Leo Szilard (el físico húngaro que participó en el Proyecto Manhattan) en el Instituto Pasteur. Szilard hablaba de los méritos de la represión generalizada, en tanto que Monod lo rebatía apelando a las virtudes de la inducción generalizada. Además de participar en estas discusiones, el

trío pasaba varias horas al día en la oficina de Monod conjeturando sobre las posibles explicaciones de sus resultados e imaginando posibles mecanismos de regulación que ayudaran a superar la contradicción, después invariablemente volvían al ático.

El problema no se resolvió teóricamente. Tras una larga serie de experimentos, de ensayos de prueba y error, de la aplicación de una tecnología material, lograron mostrar la existencia de un represor citoplásmico. Posteriormente, la postulación de varios conceptos nuevos, como genes reguladores y estructurales, operadores, promotores y (más adelante) mensajeros, ayudó a visualizar el fenómeno. «Después de un largo debate sobre las respectivas virtudes de las palabras griegas o latinas, el gen *i* se convirtió en el “regulador”, en oposición a los genes “estructurales” que especifican la secuencia de aminoácidos de las proteínas; la unidad de actividad se llamó el “operón”, y el interruptor, el “operador”» (Jacob, 1979: 104). Estos nombres y metáforas constituían el espacio de representación dentro del cual se articulaba y se exhibía el sistema experimental (Rheinberger, 1997b), así como los elementos de la tecnología discursiva de la regulación. Fuera de este espacio, las ideas de la inducción y la represión carecían de sentido como mecanismos de regulación genética ⁴¹.

Los experimentos PaJaMo entrañaban la conjugación de cepas específicas de bacterias, análisis de recombinación, el ensayo de la β -galactosidasa (el cual suponía, a su vez, la síntesis *ad hoc* de varios compuestos químicos), experimentos sobre la expresión e interacción de genes ligados y análisis de cinética enzimática. Finalmente, los resultados de todos ellos se reportaron en el artículo de 1959 sobre el control genético y la expresión citoplásmica (Pardee, Jacob y Monod, 1959). Además, como vimos antes, la interpretación de sus resultados requirió el establecimiento previo de la analogía entre la síntesis de proteínas y la lisogenia. Aunque Élie Wollman era asistente de Lwoff y su proyecto trataba del análisis comparativo de la lisogenia, él y Monod colaboraron en el estudio de la inhibición del crecimiento y la formación de enzimas adaptativas en bacterias infectadas por el fago *lambda*. El hecho práctico de que la adaptación enzimática se considerara, desde 1947, la mejor manera de analizar las propiedades biosintéticas durante el desarrollo del fago (Peyrieras y Morange, 2002) resultó decisivo en el establecimiento de esta *analogía* —que inclu-

so fue el tema central de la *Harvey Lecture* que impartió Jacob en el verano de 1958 (Morange, 1998). «La terminología general [de genes “reguladores”, “genes estructurales”, “operón” y “operador”] se aplicaba, por supuesto, tanto al fago *lambda* como al sistema *lac*» (Jacob, 1979: 104). En el marco de este espacio de representación, que se volvió indicador de un contexto de producción de conocimiento científico, Jacob y Monod estudiaron los mecanismos responsables de la regulación de la síntesis de macromoléculas, y mostraron que los productos de los genes reguladores, esto es, los represores, eran proteínas.

Observaron que sólo los genes *z* y *y* eran necesarios para la degradación de la lactosa (su rompimiento en glucosa y galactosa), y se percataron de que no era la β -galactosidasa la que se unía al inductor y producía su degradación, sino que había un elemento intermedio que era el que realizaba molecularmente la inducción. Elaboraron un esquema general de la regulación negativa de la expresión genética al que denominaron «el modelo del operón *lac*». Consideraron que a partir del gen *i* se sintetiza un represor, el cual, en ausencia del inductor, se une al ADN y evita tanto la transcripción de los otros genes, como la consecuente síntesis de proteínas. Si aparece el inductor, éste se une al represor y lo inactiva. Entonces debe haber una zona del ADN o un componente citoplásmico al que se une el represor: el operador. El operador controla el grupo de genes *z*, *i* y *y* que forman el operón. Por su parte, la región a la que denominaron “promotor” es la secuencia de ADN que rige la transcripción de los genes adyacentes (figura 2.4).

El modelo I del esquema original del operón indica que el operador que controla la expresión de los genes estructurales forma parte del mismo segmento genético; el modelo II indica que el operador es de carácter citoplásmico, de modo que el segmento *ozy* sufre modificaciones estructurales durante la transferencia de la información. En el momento de la publicación del artículo de Jacob y Monod (1961) no había evidencia experimental contundente a favor de ninguno de estos modelos, pero ambos eran factibles en virtud de que, en cualquiera de ellos, «el segmento *ozy* se comporta como una unidad en la transferencia de información a pesar de que contiene al menos dos genes estructurales que gobiernan dos proteínas independientes» (Jacob y Monod, 1961:

344). En 1960, Jacob fue nombrado director del recién creado Departamento de Genética Celular en el Instituto Pasteur. Para 1963, Jacob y Monod ya habían optado definitivamente por el modelo I, que es el que prevalece hasta la fecha, y cuyos mecanismos específicos se conocen mejor ahora.

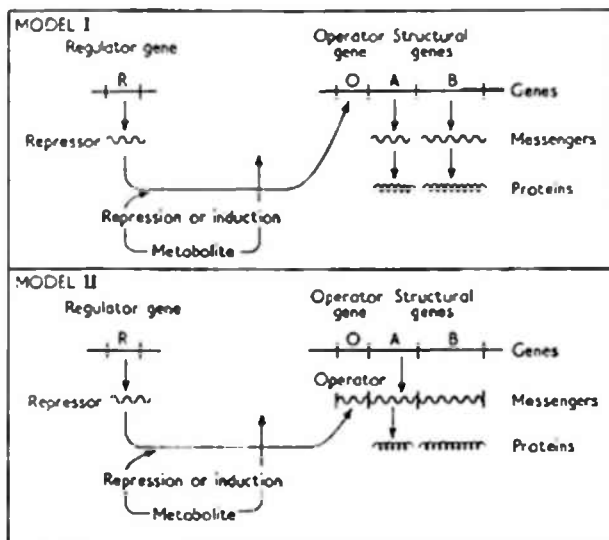


Figura 2.4. Esquema original del modelo del operón (en sus dos versiones) publicado por Jacob y Monod en 1961 como la figura 6 de su artículo «Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins» (1961: 344).

Como hemos visto, hay evidencia de que la construcción del modelo del operón requirió avanzar en al menos dos linajes de problemas: la lisogenia y el desarrollo del fago, que estudiaba Jacob; y el crecimiento y el metabolismo bacterianos y la inducción y síntesis enzimáticas, que ocupaban a Monod. La historia de estos dos conjuntos de problemas se relata de forma ilustrada (véase en los apéndices) con una serie de viñetas (creada por F. Lavallé y Georges Cohen) que Monod utilizó como recurso didáctico para un curso sobre fisiología y genética bacterianas que dictó en el Instituto Pasteur en 1957 (cátedra creada exprofeso para él). Si ordenamos las ilustraciones cronológicamente, como lo he hecho

aquí ⁴², se puede rastrear el trabajo realizado en torno a estos dos conjuntos de problemas, hacia la formulación del «problema de la regulación». En primer lugar (figuras 1 y 2) aparecen Lwoff y Jacob en su estudio de la lisogenia y el desarrollo del fago. Luego se ilustra el trabajo de Monod en torno al crecimiento y el metabolismo bacterianos (figuras 3 y 4) y su análisis de la cinética enzimática (figuras 5 y 6). La figura 7, que ilustra el «experimento espagueti» o «coito interrumpido» de Wollman y Jacob, apunta hacia el establecimiento de una analogía entre la lisogenia (y el desarrollo del fago) y los problemas que abordaba Monod.

Las figuras 8 a 11 son particularmente reveladoras de los hallazgos experimentales que condujeron al operón, del tipo de mecanismos que se postularon y del tipo de metáforas que se incorporaron en el modelo. En la figura 8 podemos apreciar una representación cibernética de la síntesis de triptofano (Trp). Hay una relación causal circular (el bucle cerrado de retroalimentación) que opera al servicio de una meta (en este caso, la síntesis de Trp). El uso de términos e imágenes causales tomadas de la cibernética, además del hecho empírico de que las bacterias se comportan de manera distinta en presencia de lactosa y Trp (a diferencia de lo que ocurría con la presencia de lactosa, cuando había una alta concentración del aminoácido Trp, la célula no sintetizaba más Trp, y cuando la concentración disminuía, entonces la célula volvía a sintetizarlo), sugería la existencia de varios posibles mecanismos de regulación de la síntesis de proteínas y de la catálisis enzimática: retroalimentación positiva; retroalimentación negativa; inhibición, e inducción. Como vimos antes, el debate sobre el tipo de mecanismo involucrado se decidió a favor de la represión después de los experimentos Pajamo, cuyos resultados se representan en la figura 11. Finalmente, la figura 12 representa a Monod en su laboratorio, y su interés por transferir sus conocimientos a los estudiantes del Instituto Pasteur.

Es digno de atención que en las figuras 8 a 11, en particular, lo que ocurre en el interior de la célula se representa de manera análoga a lo que sucede en una fábrica. En esta época, dice Kay: «la organización o el orden jerárquico de la vida estaba predicado en la especialización, que se modelaba conforme a ideas de división del trabajo (las cuales se apoyaban en una visión de la sociedad como cuerpo organizado). Las partes del cuerpo y los

constituyentes orgánicos se concebían como altamente específicos o especializados» y las representaciones científicas y la experiencia humana «se naturalizaron mediante analogías entre el cuerpo viviente y el cuerpo político, cada uno de los cuales validaba al otro mediante la circulación y la economía del discurso ⁴³» (Kay, 2000: 46–47). La representación y la interpretación del sistema *lac* como un sistema cibernético con estas características —justo como Monod lo entendía y difundía entre sus estudiantes— contribuyó a su reinterpretación, poco tiempo después, como un sistema informacional. Los conceptos de especificidad química y biológica, los cuales se hallaban en el núcleo de la interpretación del sistema *lac* como sistema cibernético, pronto fueron sustituidos por las metáforas de la información (Kay, 1993; 2000). Por cuanto favoreció la adopción del discurso de la información, elucidar el modelo del operón contribuyó a restringir el repertorio conceptual de la biología molecular ⁴⁴.

Esa historia ilustrada de 1957, es decir, cuatro años antes de la publicación del modelo del operón, hace explícito que el *problema* de la regulación genética no se formuló desde el principio como parte de la agenda de investigación a la que Jacob y Monod se apegaron en colaboración. Mucho menos se identificó como parte de uno de los «grandes problemas de la biología», como escribió Linus Pauling en 1945 ⁴⁵. El problema se fue definiendo sobre la marcha de la investigación científica, después de la construcción de una analogía entre dos sistemas experimentales, y en el contexto de cierto espacio de representación en el cual se reorganizaron esos mismos sistemas experimentales para seguir trabajando en el recién identificado objeto científico de la regulación genética. Ni siquiera la historiografía de resolver problemas con éxito hace suficiente hincapié en que *el problema se encuentra al final y no al inicio de la historia. Como se aprecia en las ilustraciones, el final de la historia «no es natural, sino que ha sido cuidadosamente elaborado»* (Latour, 1987: 59).

3.

GENES EN BATERÍA Y OTROS AUSENTES EN LA HISTORIA DE LA REGULACIÓN GENÉTICA

3.1. INTRODUCCIÓN

Los primeros modelos de regulación genética para organismos procariontes y eucariontes se publicaron en la década de 1960, cuando la identificación del ADN como el material hereditario había reivindicado la genética clásica y las aproximaciones materialistas de la herencia eran la norma en la biología molecular (Barnes y Dupré, 2008). Como vimos en el capítulo anterior, contamos con historias detalladas del modelo procarionte que apuestan por una historiografía de la resolución de problemas y resaltan la incorporación de metáforas cibernéticas y un discurso informacional. Dicha historiografía ha reconocido tanto el valor de las tradiciones locales como el de las redes informales, así como ha construido historias ejemplares de la regulación genética. Sin embargo, sobre el modelo de baterías de genes publicado por Roy Britten y Eric Davidson en 1969 no sabemos casi nada, a pesar del papel relativamente destacado que tuvo durante la década de los setenta, pues en los historiadores ha inspirado apenas un par de líneas (e.g., Morange, 1998). Actualmente, el modelo está en riesgo de convertirse en un elemento legitimador de una historia escrita por los mismos científicos (Dawid, 2006), o en material para la construcción de una historia presentista que establece conexiones de larga duración y convierte a Davidson en un personaje mítico (Laubichler, 2009). Creo que para evitar estos fallos historiográficos es necesario incorporar, de manera situada, el modelo de genes en batería en la historia de la regulación genética.

Al igual que el modelo del operón, el modelo de Britten y Davidson incorporó metáforas cibernéticas a su tecnología discursiva. Mientras que el primero buscaba naturalizar las propiedades

informáticas de los genes, el segundo les asignaba una función a las propiedades estructurales de los genomas eucariontes en términos de comunicación, comando y control. Asimismo, mientras que el primero se enfocaba en los genes, descritos como secuencias de ADN, el segundo se enfocaba en la *organización* del genoma.

En el capítulo anterior sostuve que, en el caso del modelo del operón, una visión (sofisticada) de la ciencia como actividad que resuelve problemas puede dar cuenta de lo ocurrido, aunque requiere incorporar los mecanismos sociales que han reconocido los historiadores de la biología, y aclarar que el «problema» y su «solución» sólo pueden identificarse en retrospectiva. En este capítulo argumento, por el contrario, que narrar la historia del modelo de baterías de genes como si fuera parte de la solución a un problema (o conjunto de problemas) científico(s) es inadecuado, aun cuando el «problema de la regulación genética» pueda delimitarse desde un principio.

Sospecho que una de las razones por las cuales el modelo de Britten y Davidson no figura en la historia de la biología reciente es, precisamente, porque no se presta a este tipo de narrativas ni se adecua a la perspectiva histórico-filosófica de la ciencia más difundida (el enfoque RP). A pesar de su cercanía temporal con el modelo del operón, el modelo de baterías no se puede subsumir al lenguaje «universal» de la información y al diseño de la genética molecular. En este caso, una narrativa de resolución de problemas hace caso omiso del empeño de los científicos por proponer o construir modelos específicos de su campo que posean valor diferencial. Esta estrategia también tiende a anular la diversidad y la especificidad de los campos de estudio, sistemas experimentales, metáforas, técnicas y herramientas de la biología del siglo XX, y provee explicaciones que generan falsas continuidades acerca de las teorías y acerca de los usos de las tecnologías material, social y discursiva. La historia que presento muestra, en cambio, que el paisaje de los estudios de la regulación eucarionte en la segunda mitad del siglo XX es rico y muy diverso en los tipos de preguntas planteadas y de respuestas ofrecidas, así como en los campos de estudio de la biología que constituyen el contexto de su desarrollo. Más aún, mi análisis muestra que la certeza de que Davidson y Britten brindaron una «solución» al problema de la regulación es un constructo histórico *a posteriori* que legitima, en

un segundo orden —como diría Abir-Am (1982)— la visión de los actores científicos.

Durante los años sesenta y setenta, muchos de los científicos que ayudaron a construir el aparato conceptual, las técnicas y las herramientas de la genética molecular, incluyendo el código genético y el modelo del operón, decidieron que ya era hora de virar la mirada hacia los organismos eucariontes ¹. El estudio de la regulación genética, metabólica y del desarrollo dominó esta fase. También figuró la aplicación de las técnicas experimentales recién desarrolladas a campos novedosos en los que se incluía la biología evolucionista y las neurociencias ². Durante estos años, la diversidad de conceptos y aproximaciones que se habían utilizado desde la segunda mitad del siglo XIX y hasta principios del siglo XX para el estudio de la herencia se redujo considerablemente. Las aproximaciones que admitían, por ejemplo, el papel del ambiente y de causas epigenéticas en la herencia fueron marginadas ³. Se fortaleció la idea de que lo que se transmiten son genes, los cuales deben estudiarse desde un punto de vista molecular, y que el código genético basta o es suficiente para comprender la expresión (determinada) de los genes.

Una consecuencia de este fortalecimiento es que se trató de aplicar el conocimiento ya adquirido de la regulación genética en las bacterias a los organismos eucariontes. El intento de hallar mecanismos de regulación comunes a todos los organismos se acompañó también de la tentativa de homogeneizar los conceptos que se utilizaban y el tipo de aproximaciones que daban lugar a esas investigaciones. Sin embargo, comenzó a ser evidente que el lema de Monod, «lo que vale para *E. coli* vale para el elefante», no siempre se aplicaba, y que esta generalización no se podía transformar fácilmente en un programa de investigación ⁴. El modelo del operón parecía haberse averiado. De hecho, no se lograba adaptar o aplicar fácilmente a la investigación de organismos eucariontes muchas de las herramientas y los conceptos que habían permitido a los científicos de una generación anterior comprender la genética molecular de las bacterias. En respuesta a esta situación, se generaron modelos alternativos de regulación en lugares teórica, metodológica y conceptualmente «excéntricos», por cuanto se ubicaban fuera del dominio de la genética molecular. Uno de estos modelos es el que anunciaron Britten y

Davidson en 1969, el cual surgió a partir de objetivos muy distintos al de encontrar «operones» en células eucariontes. En este capítulo describo con detalle la trayectoria que siguió este modelo desde su primera publicación, incluyendo las revisiones subsiguientes a las que fue sometido. La recepción que tuvo el modelo entre algunos embriólogos y genetistas del desarrollo, y la diferencia con la que obtuvo entre la comunidad de biólogos moleculares, aportan elementos muy útiles para evaluar la historia de los estudios de regulación genética. Este capítulo, sobre todo la última sección, sirve también para bosquejar el escenario más reciente en el que Davidson y sus colaboradores ofrecieron un nuevo modelo de regulación para metazoarios y de la visión histórica, filosófica y sociológica más adecuada para dar cuenta de ello.



Figura 3.1. «L'éléphant et l'*Escherichia coli*, diciembre de 1972»

3.2. EL ECLIPSE DEL OPERÓN Y LA PREGUNTA SOBRE EL DESARROLLO

Inmediatamente después de su publicación, el modelo del operón cayó en una fase oscura durante la cual fue repudiado por algunos miembros de la comunidad de biólogos moleculares. En particular por Gunther Stent (1965), quien rápidamente señaló dominios en los que se había invocado el operón pero con los que nada tenía que ver. También hubo quienes se dedicaron a confirmarlo. En Harvard, Walter Gilbert y Benno Müller-Hill (1966) consiguieron aislar el represor del sistema de la lactosa, y Mark Ptashne (1967)

purificó el fago *lambda*. Con la confirmación del operón llegaron también nuevos retos y aspiraciones. Jacob y Monod tenían la esperanza de «hallar, en los organismos superiores, unidades de regulación semejantes, que funcionaran según idénticos principios, aunque, claro está, con la *complejidad* requerida» (Jacob, 1998: 68; el énfasis es mío). El reto consistía en mostrar la pertinencia de estos principios en el desarrollo de los organismos multicelulares eucariontes, el cual es mucho más complejo por cuanto involucra un proceso de diferenciación celular.

Algunos genetistas, como Boris Ephrussi y M. C. Weiss, se acercaron al modelo de Jacob y Monod en busca de una respuesta a la pregunta sobre el desarrollo. ¿Cómo se forman todos los distintos tipos celulares que constituyen los órganos, y cuáles son los mecanismos que intervienen en la formación de células musculares, epiteliales, nerviosas y de otros tipos, a partir de células que originalmente son idénticas? Dado que, en el Instituto Pasteur, la diferenciación se entendía en términos de la regulación de la síntesis de proteínas (Burian, 1993b), con el planteamiento de genes reguladores se abría una posible ruta de investigación: la «hipótesis del operón» o un modelo de regulación de la diferenciación celular basado en un mecanismo de represión (Morange, 2008). Con todo, el fervor inicial duró poco, pues «a pesar de la intensidad con la que trabajaron Ephrussi, Weiss y otros, la variabilidad de las observaciones no llevó a ningún hallazgo importante» (Morange, 2008: 23). El embriólogo C. H. Waddington se quejaba de que los biólogos moleculares educados en la microbiología (y aquí se estaba refiriendo implícitamente a Jacob y a Monod) no entendieran la importancia de la diferenciación, de la determinación de destinos celulares, y «esto implica que necesitamos un mecanismo de “doble acción”, con una acción encargada de la determinación y otra de la activación» (Waddington, 1969: 639). Sobre estas bases, Waddington consideró inservible el modelo de la represión.

Conscientes de la necesidad de abordar la pregunta del desarrollo, Jacob y Monod «definieron un programa de investigación preciso pero difícil, que consistía en caracterizar genes reguladores en organismos superiores y en elucidar las maneras en que éstos interactúan entre sí y se organizan en redes» (Morange, 1998:

158 ⁵). Según Burian (1993), este programa de investigación se construyó de acuerdo con la siguiente hipótesis subyacente:

la diferenciación es un compromiso irreversible de un linaje celular a la manufactura de un conjunto coordinado de proteínas de «lujo» —i.e., proteínas especializadas que no son indispensables para mantener la célula viva. De este modo, se pensaba que las principales diferencias entre las células nerviosas, renales, epiteliales y de la sangre eran los conjuntos especializados de proteínas que fabrican, las cuales, a su vez, afectan sus morfologías, interacciones con otras células y dan respuestas a señales y estímulos biológicos (Burian, 1993: 391).

Monod se concentró en el estudio de proteínas reguladoras (del tipo del represor) y a los pocos años propuso, junto con Jeffreis Wyman y Jean-Pierre Changeux, un modelo que explicaba las propiedades de las proteínas reguladoras «alostéricas» —aquellas cuya forma y actividad cambia cuando se combinan con otras proteínas— y que pretendía tener una aplicación generalizada en todos los organismos (Monod, Wyman y Changeux, 1965), pero nunca pudo desprenderse de sus queridas bacterias como modelo experimental. Por su parte, Jacob se concentró en el estudio de la división celular y la replicación del ADN en *E. coli*. «Se mantuvo fiel al programa de investigación que trazó en el artículo de 1963 [publicado junto con Monod y Changeux] y se dedicó al estudio de circuitos reguladores [bacterianos] *cada vez más complejos* antes de ocuparse de la regulación de la expresión genética en organismos superiores» (Morange, 1998: 161; el énfasis es mío). No fue sino hasta 1970 cuando Jacob se aventuró a estudiar el desarrollo embrionario de un vertebrado.

Lo que yo quería era cambiar de material. Quería tener algo en lugar de bacterias, quería un organismo que tuviera ojos, que me mirara y que tuviera un alma. Y las bacterias realmente no tienen almas. A partir de ahí, hubo muchas discusiones. Porque la pregunta era —si queremos trabajar en un organismo superior, ¿en cuál? Dos de mis amigos, Seymour Benzer y Sidney [Brenner], ya habían dado el gran paso. Seymour estaba trabajando con *Drosophila*. Le pregunté a Sydney si me prestaba su pequeño gusano, lo cual hizo con disgusto. Me lo prestó, pero no le hacía mucha gracia que estuviera trabajando con él. Yo realmente no lo disfruté. Lo cual significa que no trabajé con el gusano mucho tiempo. Y pensé —*Drosophila* es el sistema

perfecto, un sistema tremendo por las posibilidades de la genética—pero pensé también que importar *Drosophila* al Pasteur, una población bastante grande para poder hacer algo, no era muy razonable. Mientras que el ratón es un organismo en el que las bacterias, los virus y todo se pone a prueba —era perfectamente razonable hacer un poco de genética en el ratón. Entonces el ratón. El cual, obviamente, no me permitió hacer tanto como *Drosophila*. Sin embargo, pensé, es mejor trabajar con el ratón que con *Drosophila* en el Pasteur (Jacob, testimonio oral, *Web of Stories*).

Monod se convirtió en director del Instituto Pasteur en 1971, y un año después se terminó de construir el nuevo edificio de biología molecular. En el edificio «estaba previsto, en los sótanos, un gran espacio dedicado a la cría de animales. La pregunta era: ¿qué animales ponemos?» (Jacob, 1998: 84). Tras una larga discusión acerca de cuál modelo experimental favorecer (iplanarias! inemátodos! imoscas! iratones! iconejos!), Monod convirtió el estabulario en un criadero de ratones, tal como lo prefería Jacob. «Quedaba una última dificultad. Todos los de nuestro grupo, que se especializaba en el análisis genético de las bacterias, estaban de acuerdo en dar el salto y estudiar el embrión del ratón. Pero nadie tenía experiencia en este asunto, ni en embriología ni en ratones» (Jacob, 1998: 85). Como pronto se hizo evidente, las dificultades materiales significaban no sólo la necesidad de familiarizarse con un nuevo organismo modelo, sino, además, poner en marcha un programa de investigación que se proponía sustituir el problema (asequible) del control de la expresión genética y la síntesis de proteínas en las bacterias por el «problema inextricable de la diferenciación» (Burian, 1993b). Cabe destacar que pasar del estudio de organismos procariontes a eucariontes —esto es, cambiar de sistema experimental— significaba, por definición, cambiar de problema. Más aún, para echar a andar este programa de investigación hacía falta averiguar, primero, si los mecanismos conocidos para las bacterias acaso podrían funcionar en organismos y procesos «muy complejos», como el desarrollo embrionario de los ratones. Si bien el modelo del operón planteaba la probable existencia de mecanismos de regulación en células eucariontes, «las personas que estaban trabajando en la regulación de organismos superiores nunca se referían a nuestro trabajo» (Jacob, testimonio oral, *Web of Stories*). O acaso se referían a él para mostrar la imposi-

bilidad de la existencia de operones —más específicamente, de genes estructurales— físicamente ligados unos a otros en el genoma eucarionte (Britten y Davidson, 1969: 352). Para hacer frente a las preguntas totalmente distintas del desarrollo se requería una perspectiva diferente. Ahora bien, como veremos en los siguientes apartados, una perspectiva teórica capaz de generar una tecnología discursiva de ninguna manera asegura la existencia de las tecnologías material y social para la producción de conocimiento científico.

3.3. ADN-SATÉLITE:

UNA ESTRUCTURA EN BUSCA DE UNA FUNCIÓN

Paralelamente a las tribulaciones de los pasteurianos en Francia, en Estados Unidos se estaba generando mucho conocimiento en torno de las llamadas moléculas informacionales (ADN, ARN y proteínas). Uno de los mayores descubrimientos en el campo de la evolución molecular, a finales de los años sesenta, fue la detección de grandes porciones de secuencias repetidas de ADN en células eucariontes: el ADN-satélite ⁶. En 1966, Michael Waring y Roy Britten publicaron un breve artículo que postulaba la existencia de una fracción de ADN altamente repetida en el genoma del ratón. Dos años después, Britten y David E. Kohne anunciaron en *Science* que «el fenómeno se distribuía universalmente en el genoma de las células eucariontes, y no era una rareza exclusiva del ADN del ratón» (Suárez, 1996: 77).

La existencia de grandes fracciones de ADN altamente repetidas constituía una característica molecular estructural. Se trataba de un fenómeno exclusivo de genomas eucariontes que, a los ojos de Britten y Davidson, debía tener alguna función ⁷. Es decir, debía haber una explicación evolutiva (adaptativa) de la existencia de esta fracción. En ese momento, Eric Davidson era profesor asociado de la Rockefeller University, donde había obtenido el doctorado bajo la dirección de Alfred Mirsky. Mirsky fue uno de los pioneros en el ejercicio de la biología molecular y un reconocido experto en la estructura de macromoléculas biológicas. En 1936 publicó, junto con Linus Pauling, un célebre artículo en el que describieron cómo la estructura terciaria de las proteínas afecta su función, además de enunciar algunos impedimentos para considerar al ADN como el material hereditario. Davidson adquirió de

Mirsky el compromiso de explicar funciones biológicas complejas en términos de estructuras, algo que se hace patente en todos sus trabajos sobre regulación genética.

Roy Britten, por su parte, era investigador del Departamento de Magnetismo Terrestre de la Carnegie Institution en Washington. Desde finales de los años cincuenta había trabajado en la fisicoquímica de los ácidos nucleicos junto con Ellis T. Bolton. El laboratorio de la Carnegie sostenía una relación cercana con el laboratorio del bioquímico Paul Doty en la Universidad de Harvard ⁸. Doty y su discípulo, Julius Marmur, se concentraron en caracterizar las propiedades fisicoquímicas del ADN y se percataron de que éste perdía su estructura helicoidal cuando se calentaba en solución, y que la doble hélice se recuperaba cuando la solución se enfriaba lentamente. Llamaron a este fenómeno *renaturalización*, término que se conoció después como *hibridación* ⁹. Otros grupos de investigación pronto adoptaron la renaturalización del ADN, y la utilizaron como una herramienta experimental poderosa. Sol Spiegelman y Alexander Hall la usaron primero para «atrapar» y purificar el ARN mensajero (Giacomoni, 1993), y más tarde Hall llevó la técnica experimental a Washington. Ahí, Bolton y Britten explotaron la «versatilidad de la técnica» y la emplearon en el estudio de problemas diversos (Suárez, 2001).

En particular, a Bolton le interesaba responder preguntas evolutivas usando la hibridación del ADN proveniente de dos especies de organismos diferentes como medida de su relación filogenética. Supuestamente, la proporción de hibridación entre dos especies de ADN proporcionaba una medida cuantitativa de la relación genética entre las especies. Fue en el contexto de la molecularización de los problemas evolutivos donde Britten empezó a analizar la anomalía que lo condujo a hallar una fracción de secuencias altamente repetidas, de unos 400 pares de bases nucleotídicas, que se encontraba «universalmente presente» en células eucariontes (Britten y Kohne, 1968). Desde 1964, Britten se había preguntado si esta fracción de secuencias repetidas tenía una función, tal como lo señala en los informes anuales de la Carnegie Institution durante ese tiempo (Suárez, 2001).

En la búsqueda de una función para esta estructura, Britten se hallaba prácticamente solo. Algunos investigadores, como Emile Zuckerkandl, se volvieron hacia la regulación eucariótica y les

pusieron cierta atención a las secuencias repetidas. No obstante, al ser un evolucionista molecular, Zuckerkandl se enfocó en los efectos de las mutaciones reguladoras en los eventos de especiación de los organismos y continuó su investigación en esta dirección, especialmente después del descubrimiento de los genes homeóticos (Zuckerkandl, 1997). La mayoría de los biólogos moleculares, incluyendo a Leslie Orgel y a Francis Crick, consideraban que estas secuencias repetidas eran simplemente «basura» o, a lo sumo, «ADN egoísta» (Orgel y Crick, 1980; Doolittle y Sapienza, 1980). A Britten, la idea de que «aproximadamente la mitad del ADN de organismos superiores fuera trivial o estuviera permanentemente inerte (en una escala de tiempo evolutiva)» le parecía «repugnante» (Britten y Kohne, 1968: 539). Estaba convencido de haberse tropezado con una porción del genoma eucarionte que ejercía alguna función y que representaba un papel evolutivo. Davidson coincidía con él: «La existencia de secuencias repetidas en organismos superiores nos llevó independientemente a considerar modelos de regulación genética del tipo que aquí describimos» (Britten y Davidson, 1969: 355). La cantidad de ADN en las secuencias repetidas, la frecuencia de la repetición, la precisión de la repetición y el patrón de distribución de estas secuencias fueron elementos centrales del modelo que propusieron en 1969, y los únicos datos empíricos propios que respaldaban su teoría.

El mismo año en que Britten y Davidson publicaron su modelo, G. P. Georgiev publicó un artículo donde buscaba equivalencias estructurales de los elementos descritos para el control de la expresión genética en las bacterias, en el ADN eucarionte. Según Georgiev, la «organización estructural del operón» en células eucariontes se basaba en la existencia de regiones (supuestamente, secuencias repetidas) «no informativas» del ADN que funcionaban como represores. Algunas características del genoma eucarionte y algunos aspectos de la transcripción parecían adecuarse al modelo, aunque según Davidson y Britten sólo lo hacían de una manera muy general, indefinible y no cuantitativa. Para ellos, el secreto estaba en la *activación*, no en la represión: «El modelo [propuesto por Georgiev], tal como se describe, no sugiere cómo se puede establecer un control coordinado cuando, en cierto estado celular, muchos genes deben *activarse* juntos; tampoco indica cómo en un estado celular distinto, un conjunto distinto

pero parcialmente traslapado de genes puede *activarse*» (Davidson y Britten, 1973: 599; el énfasis es mío). El hincapié que estos autores hicieron en la activación marcó una distancia entre ellos y el trabajo de quienes, incluso desde la biología del desarrollo, continuaban enfocándose en los modelos de la represión.

El genetista del desarrollo Walter Gehring (conocido por haber identificado el *homeobox* o caja homeótica —una región de ADN altamente conservada— a finales de los años ochenta) declaró haberse «inspirado en el célebre trabajo de F. Jacob y J. Monod sobre la regulación en bacterias» y haber «contemplado el aislar análogos del represor *lac* y otras proteínas de adhesión al ADN en *Drosophila* en los años sesenta» (entrevistado por Weber, 2004: 73). La distancia que existía entre Davidson y Gehring se ejemplifica en la siguiente cita del libro de Gehring subtítulo *The Homeobox Story*: «[E]n un congreso internacional en el que presenté estos resultados [nuestro hallazgo de supuestos homeodominios], Eric Davidson se sentó en la primera fila y sacudió la cabeza conspicuamente durante la mayor parte de mi presentación, mostrando su desestimación de mi hipótesis chiflada ¹⁰ (Gehring, 1998: 53). Durante estos mismos años otro genetista del desarrollo, Edward B. Lewis, practicaba el análisis genético de mutantes en la mosca *Drosophila* y lo llevó a postular un modelo del control genético de la segmentación en embriones de moscas que, si bien se basaba en un mecanismo de activación/represión (Lewis, 1978), se distanciaba lo suficiente del operón como para despertar la aprobación de Davidson. Davidson compartía con Lewis el interés por la transcripción y, tiempo después, en un coloquio sobre la «biología del control transcripcional del desarrollo» al que ambos asistieron, Davidson reportó: «El coloquio estuvo aderezado por la presencia de Ed Lewis, repleta con su bien conocida película casera que describía las funciones del “complejo bitórax” en la *Drosophila*» (Davidson, 1996, informe del coloquio). Gehring no asistió al coloquio.

3.4. EL MODELO EXCÉNTRICO DE BRITTEN Y DAVIDSON

En su artículo de 1969, Britten y Davidson interpretaron las evidencias acerca de la organización del genoma eucarionte como claves para descifrar los mecanismos de regulación que operan en este tipo de células, y su modelo se basó casi por completo en los

hallazgos hechos previamente por el grupo de Washington en torno a las secuencias repetidas de ADN. Tanto las preguntas como las posibles respuestas se formularon conforme a la idea de que la organización y la estructura del genoma eucarionte han estado sometidas a un proceso evolutivo, es decir, se formularon dentro del marco teórico de la evolución molecular. De ese modo, el mecanismo molecular de la *transcripción* se convirtió en el punto de mayor interés para los investigadores. La lógica de esta elección puede reconstruirse de la siguiente manera.

Como dije anteriormente, una de las características que distingue a las células eucariontes de las procariontes es que las primeras sufren un proceso de diferenciación (la pregunta del desarrollo). Esto implica diferencias en las proteínas que cada célula genera, lo cual implica, a su vez, diferencias en el ADN que está disponible para la transcripción y la síntesis de proteínas. El análisis de la síntesis de proteínas es viable para genomas procariontes (como el de *E. coli*), ya que éstos se hallan dispuestos en un solo cromosoma circular. Además, la mayor parte del genoma procarionte se transcribe y se traduce en proteínas (se estima que hasta el noventa por ciento en el caso de *E. coli*), de modo que la relación entre ADN bacteriano y proteínas corresponde bien a la imagen del collar de perlas: genes adyacentes dispuestos en un cordón, cada uno de los cuales corresponde a una proteína¹¹. Sabemos también que esto no ocurre en los eucariontes, cuyos genomas —de tamaño considerablemente mayor— se organizan en varios cromosomas y en los que se han hallado secuencias nucleotídicas altamente repetidas. Estas secuencias no se localizan todas juntas pues se encuentran dispersas a todo lo largo del genoma. Existe, además, una clase de secuencias que se transcribe en el núcleo pero que no se detecta en el citoplasma. Estas características estructurales del genoma eucarionte, que lo diferencian del procarionte, explican por qué la aproximación a la regulación en organismos superiores desde el operón —basada en un mecanismo general de represión y en el análisis de la síntesis de proteínas— no ha sido fructífera. Hay evidencia adicional que nos permite especular acerca de la posible función sobresaliente de la transcripción primaria en los procesos de regulación genética.

Hago esta reconstrucción para poner de manifiesto lo que Myers (1990) denomina «el problema retórico de cualquier teóri-

co», esto es, al escrutar la literatura sin haber tomado parte en las investigaciones, se puede caer en el «riesgo retórico» de «manosear los datos de otras personas sin ofrecer algo propio» (Myers, 1990: 47). François Jacob identificó este problema en el artículo de Britten y Davidson; de hecho, como veremos más adelante, acusó a los autores de no haber realizado experimento alguno para sustentar su hipótesis (lo cual era cierto). Con todo, independientemente de la sospecha que el estilo de Britten y Davidson despertó en Jacob, el texto tenía una función social. Se trataba de incitar a la especulación, de reclutar apoyo para plantear la pregunta que ellos mismos formularon y se propusieron responder: ¿qué función tienen todas estas características distintivas de los genomas eucariontes? Al mismo tiempo, parte de los datos que citaban como evidencia provenía de los experimentos de hibridación realizados por el mismo Britten (Britten y Kohne 1968), lo cual les permitió afrontar mejor el «riesgo del teórico». ¿Cuál era entonces la novedad que proponían?

Los autores comenzaban por hacer explícito el supuesto de que «la diferenciación celular se basa seguramente en la regulación de la actividad genética ¹²» (Britten y Davidson, 1969: 349) y a continuación citaban la evidencia experimental que sustentaba dicha tesis: (1) las células de un organismo poseen genomas idénticos, lo cual indica que, para cada estado de diferenciación, algunos genes se *transcriben* y otros no; (2) buena parte del genoma eucarionte es inactivo, y (3) diferentes ácidos ribonucleicos —ARN— se sintetizan en diferentes tipos celulares. También citaban evidencia de que «un estado de diferenciación dado requiere la *activación* integrada de un gran número de genes que no están contiguos» y que las secuencias repetidas «se transcriben en células diferenciadas de acuerdo con patrones específicos para tipos celulares» (Britten y Davidson, 1969: 349). Estas premisas, que provenían de su interpretación de resultados experimentales obtenidos por otros grupos, permitieron a Britten y Davidson establecer una conexión teórica, plausible, entre la *transcripción* de las secuencias repetidas y la *diferenciación* celular, lo cual, a su vez, les permitió construir un sistema acotado —un modelo de regulación— que destacaba los procesos de regulación en el nivel transcripcional. En 1964, McCarthy y Hoyer mostraron mediante experimentos de hibridación ADN-ARN mensajero que, mientras que el ADN de

diferentes tipos celulares es idéntico, sus ARN mensajeros son diferentes. Apoyándose en estos resultados, Britten y Davidson pretendían explicar la diferenciación celular en términos de la regulación transcripcional de la expresión genética.

Una vez dicho esto, los autores describieron cada uno de los elementos de su modelo. Dedicar tanto espacio y detalle a una larga lista de neologismos y definiciones (que abarca dos de las ocho páginas del artículo) tenía por objetivo «describir el sistema de regulación propuesto en términos de elementos y procesos que pueden someterse a un análisis experimental directo» (Britten y Davidson, 1969: 349). Es decir, el esfuerzo por identificar de la manera más clara posible las características que debe tener cada elemento de un sistema de regulación para células superiores permitiría a otros investigadores comprobar su existencia en el laboratorio —reclutar adeptos de una teoría de la regulación capaces de someterla a la prueba de la experimentación. Britten y Davidson lo dijeron claramente: «Esperamos que nuestro compromiso relativamente detallado propicie la discusión y el experimento, y se espera que ocurran cambios conceptuales considerables» (1969: 349). Llama la atención el que Britten y Davidson se manifestaran tan explícitamente a favor de una revisión de su modelo.

El historiador Michel Morange ha dicho acerca del modelo de Britten y Davidson que «carecía de la simpleza de sus predecesores» (Morange, 1998: 178). Como mencioné antes, Britten y Davidson se abocaron a describir con detalle todos los elementos de su modelo: los genes *productor*, *receptor*, *integrador* y *sensor*; el ARN *activador* y, por último, la *batería de genes*. En su modelo, los primeros cinco tipos de genes constituyen «el número mínimo de clases de elementos» que pueden llevar a cabo los procesos que los autores consideran necesarios para la regulación, y el resto del artículo está organizado de modo que se «exploren las evidencias que sugieran la existencia de los elementos del modelo» (Britten y Davidson, 1969: 352). Los diagramas utilizados son ejemplos (más que generalizaciones) de maneras en las que los elementos del modelo se pueden integrar para llevar a cabo alguna función reguladora. Esto tiene que ver con una de las suposiciones implícitas del modelo y que Britten reconoció años más tarde, a saber, que «el control del desarrollo es a través de interacciones locales,

más que [por] mecanismos de control global» (Britten, 1998: 9372). Esta concepción contrasta una vez más con la búsqueda de mecanismos abarcadores, incluso unificadores, a los que aspiraban muchos de los regulacionistas. Todas estas diferencias llevaron a Jacob a declarar que, durante esos años, «Britten y Davidson [...] estaban haciendo modelos completamente excéntricos [...] que eran muy exitosos, pero que eran completamente excéntricos, no tenían ninguna base experimental» (Jacob, testimonio oral, *Web of Stories*). La palabra “excéntrico” proviene del griego *ekkentros*, que significa «fuera del centro», y es allí justamente donde se situaban Davidson y Britten: lejos del «centro» de la biología molecular y fuera de las redes informales de los regulacionistas. Encontramos evidencia adicional de esta «excentricidad» en el hecho de que al menos una persona que trabajaba en disciplinas y orientaciones «periféricas» recibió el modelo de las baterías con interés (se trata del embriólogo y evolucionista C. H. Waddington, a quien me referiré más adelante).

El comentario que hace Morange en torno al modelo de 1969 carece de un análisis detallado del desarrollo de las investigaciones de Britten y Davidson, lo cual incluye la identificación del supuesto implícito que reconoció Britten, el énfasis en la transcripción y la organización del genoma, así como las distintas representaciones que Davidson y Britten incluyeron en los artículos que publicaron durante los años setenta (véanse las figuras 3.2, 3.3 y 3.4, más adelante). El historiador Morange sólo se ocupó del trabajo de Britten y Davidson de manera tangencial, y en su libro acerca de la historia de la biología molecular únicamente les dedica dos menciones (Morange, 1998: 178 y 206), lo cual indica que no atribuye al modelo un lugar relevante en esta historia. Pero el historiador-observador hace sus atribuciones de importancia histórica dependiendo del lugar donde se sitúe, y Morange se propone narrar una historia de la biología molecular como disciplina que adquiere el estatus de «ciencia normal». En la introducción general a este libro afirmé que narrar la historia de la regulación genética como una trama secundaria de la historia más general de la biología molecular tiene muchas desventajas. Una de ellas es que conduce a una aparente continuidad entre el modelo del operón y otros modelos de regulación genética. Si bien el tratamiento de Morange no cae en este error, cuando habla de

la «sobreinterpretación de los datos», de la «sobreevaluación» de «desarrollos menores» o de la justificación especulativa de la existencia de mecanismos moleculares recién descubiertos, haciendo referencia al trabajo de Britten y Davidson, sí emite un juicio de valor que habría que tomar con cautela. Abundo en esta cuestión más adelante (sección 3.6).

En buena medida, y tal como sus autores predijeron, lo sustantivo del modelo de Britten y Davidson no se encuentra en el artículo de 1969 —publicado en la «periferia», en el contexto de una ciencia «anormal» o «excéntrica» a la biología molecular— sino en la trayectoria que siguió, y en las transformaciones de las prácticas de investigación del grupo de Britten y Davidson durante los años siguientes. Aquí me interesa documentar el marco epistemológico y el contexto discursivo y social en el que estos cambios tuvieron lugar.

La primera metáfora a la que recurrieron Britten y Davidson para designar uno de los elementos del modelo es la de las *baterías*. El modelo muestra cómo se puede regular baterías de genes a partir de un suceso singular que tiene lugar en los genes integradores (figura 3.2), y también cómo se puede controlar la transcripción de baterías de genes traslapados (figura 3.3). El uso de las baterías como metáfora para entender el efecto serial de los genes reguladores o integradores descansa en la existencia de una enorme cantidad de secuencias repetidas en el genoma eucarionte, lo que Britten y Davidson denominaron «redundancia ¹³».

De acuerdo con lo que observamos en la figura 3.2, la redundancia puede tener varios significados. En el ejemplo A, la redundancia de los genes receptores indica que más de un gen productor (P) puede ser activado por el gen receptor (R): R_3 es redundante en el sentido de que es capaz de activar tanto P_A como P_C . En el ejemplo B, la redundancia de los genes integradores indica que hay más de una manera de producir un ARN activador a partir de un gen integrador: I_A es redundante en el sentido de que los genes sensores S_1 , S_2 y S_3 pueden conducir, todos, a la producción de una molécula activadora (representada con una línea punteada) que es complementaria a R_A . Pero I_A también es redundante por cuanto es capaz de reconocer el ARN activador con independencia de que sea producido por la inducción de I_A a partir de S_1 , S_2 o S_3 .

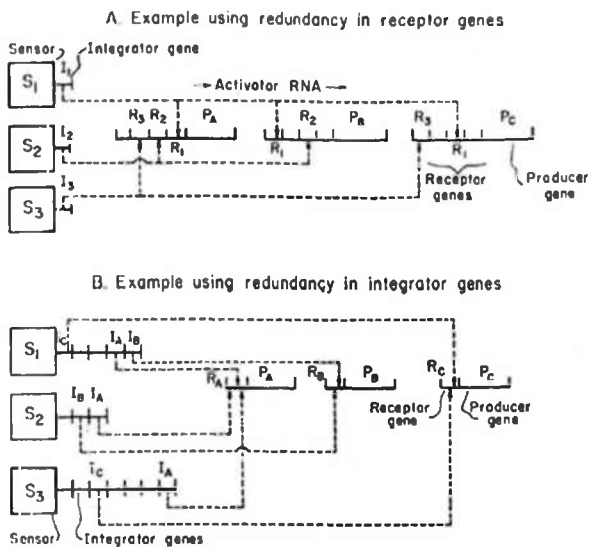


Figura 3.2. Figura 1 en el original de Britten y Davidson (1969: 350).

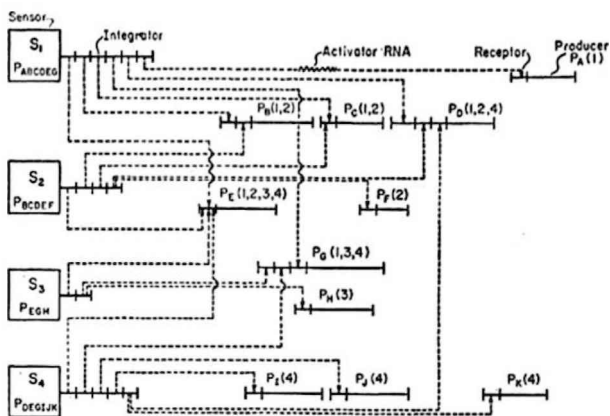


Figura 3.3. Figura 2 en el original (1969: 351). «El diagrama intenta sugerir la existencia de baterías traslapadas de genes y mostrar cómo, según el modelo, puede ocurrir el control de su transcripción. Las líneas punteadas simbolizan la difusión de ARN activador desde los sitios de síntesis, los genes integradores, hasta los genes receptores. Los números entre paréntesis indican cuáles genes sensores controlan la transcripción de los genes productores. En cada sensor está indicada la batería de genes productores que el sensor activa. En realidad, muchas baterías serán mucho más grandes de las que se muestran y algunos genes formarán parte de cientos de baterías.»

El primer uso de la expresión *baterías de genes* puede rastrearse hasta T. H. Morgan (1934), quien las describió como conjuntos de genes que se expresan en diferentes estadios durante el desarrollo. Los orígenes militares del término parecen ser más adecuados para entender las intenciones de Davidson y Britten. En las organizaciones militares, una batería de artillería es una unidad de armas, morteros o cañones agrupados para facilitar la comunicación, el comando y el control en el campo de batalla, que es justamente el tipo de actividad molecular que los autores querían demostrar.

El embriólogo C. H. Waddington (quien había desechado la «hipótesis del operón» para células eucariontes) fue uno de los pocos que se expresaron favorablemente del modelo, en particular a causa de este elemento. Sólo tres meses después de su publicación, Waddington por su parte publicó un texto con un título muy similar: «Gene regulation in higher cells» (1969). En el primer párrafo de este artículo Waddington escribe:

La hipótesis descrita por Britten y Davidson es la primera especulación acerca de los mecanismos moleculares que controlan la epigénesis de formas superiores que comienza a tener sentido para un embriólogo que ha estado pensando en esta misma línea durante treinta años o más. Estos autores se percatan de que tenemos que encontrar un sistema que pueda controlar no sólo genes individuales, sino *baterías de genes*. La idea de que el espacio entre la *complejidad* del mecanismo de control y la aparente falta de especificidad de agentes controladores como las histonas¹⁴ puede superarse apelando a la redundancia informacional sugerida por las secuencias reiteradas de ADN es atractiva y hasta cierto punto obvia —de hecho, yo mismo la he sugerido en otra parte, de manera menos elaborada (Waddington, 1969: 639; el énfasis es mío).

No todos los párrafos en el comunicado de Waddington eran elogios. Detectó algunos vacíos explicativos que, desde el punto de vista de un embriólogo, podían poner en desventaja el modelo. Por ejemplo, para satisfacer el criterio de un mecanismo de doble acción —la determinación de destinos celulares y la activación de genes— que él aseguraba que debía tener una explicación de la regulación en organismos eucariontes (véase la sección 3.2 de este mismo capítulo), propuso una modificación al modelo. Ya Britten

y Davidson se habían ocupado del mecanismo de activación, pero Waddington sugería «insertar otro factor controlador entre los genes integradores y los receptores» (1969: 639) para dar cuenta de la determinación celular. Esta propuesta se enmarcaba en su propia teoría del «paisaje epigenético» (la metáfora que Waddington utilizaba para describir cómo se modula el desarrollo ontogenético): si un estímulo externo (por ejemplo, hormonal) lograba alterar el estado de los genes integradores, este cambio podía influir en la determinación de la ruta de desarrollo (el camino a seguir, dentro del paisaje epigenético) que seguiría la célula hasta su diferenciación (Waddington, 1959).

Britten y Davidson habían propuesto un modelo que echaba mano de un asunto nuevo y complicado, esto es, la redescipción de lo que contaba como el material hereditario de los genes (véase Barnes y Dupré, 2008), y eran excéntricos en el sentido sociológico más elemental. Britten y Davidson no pertenecían a la red de investigadores que trabajaban en la regulación (Creager y Gaudillière, 1996). No compartían sus culturas experimentales, no participaban en sus pequeñas y reservadas conferencias sobre regulación en Cold Spring Harbor. A ojos de los regulacionistas, Davidson «hablaba mucho, iba a todas las conferencias, inundaba conferencias con su teoría» (Jacob, testimonio oral, *Web of stories*). En *Le champ scientifique* (1976), Pierre Bourdieu describe cómo los científicos en general, para comunicar sus resultados a otros investigadores, se esfuerzan en aplicar una estrategia de diseminación de «productos de marca» (por llamarlos así), es decir, productos que socialmente se pudieran ligar a un nombre. Dicha estrategia, tal como la puso en marcha Davidson, se usaba con el fin de obtener cierta «visibilidad» en el campo de la regulación genética. Lo que al modelo de 1969 le faltaba en aprobación se compensaba con «valor diferencial» y «originalidad» (Bourdieu, 1976¹⁵). Dicha originalidad se construyó *a posteriori*, al tiempo que la biología evolucionista del desarrollo (evo-devo) ganaba adeptos, y Britten y Davidson (ya bien situados en ese campo) serían considerados pioneros de esta área de investigación.

La perspectiva y las representaciones que usaron Britten y Davidson en su artículo de 1969 no se mantuvieron estáticas. Por lo contrario, en las revisiones subsecuentes que hicieron de su modelo aparecen cambios no sólo en el número de elementos (en

ocasiones, cambios de nombres para designar esos elementos), sino en su caracterización de «baterías» a la luz de nuevos conocimientos. Esta constante actualización de la noción de batería contribuyó a hacerla cada vez más precisa con el fin de promover su utilización. En el artículo de 1969, el modelo de regulación consta de seis elementos: gen productor, gen receptor, gen integrador, gen sensor, ARN activador y batería de genes. Una batería de genes se define como «El conjunto de genes productores que se activa cuando un gen sensor particular activa su conjunto de genes integradores. Un estado celular particular usualmente requerirá la operación de muchas baterías» (Britten y Davidson, 1969: 350).

Dos años más tarde, en 1971, plantean una descripción adicional de la batería como «un conjunto de genes productores cuyos productos llevan a cabo un conjunto de funciones muy relacionadas» (Davidson y Britten, 1971: 124). En otro artículo publicado ese mismo año, desechan un elemento del modelo, el gen sensor (aunque éste reaparece en el esquema de 1973; véase la figura 3.4), y agregan: «Al conjunto de genes productores cuyos productos llevan a cabo un conjunto de funciones muy relacionadas se le denomina batería» (Britten y Davidson, 1971: 113). En ese mismo artículo, los autores dan un ejemplo cuyo propósito es situar funcionalmente este elemento central de su modelo. «Un ejemplo de una batería serían los genes productores que codifican el grupo de enzimas hepáticas requeridas para la síntesis de purina, las cuales bien podrían activarse simultáneamente» (Britten y Davidson, 1971: 113). La enmienda más sustantiva que hicieron a su modelo en el año de 1971 fue el reconocimiento de las consecuencias (todas ellas, según su interpretación, favorables) que tuvieron para su modelo nuevos datos acerca de la organización y la distribución de secuencias repetidas en el genoma eucarionte.

La actividad de los genes productores de una batería se controla por la interacción de moléculas reguladoras particulares, capaces de difundirse [ARN activador], con una secuencia de ADN que se denomina el gen o secuencia receptor(a) contigua a cada gen productor de la batería. De este modo, los genes de una batería pueden situarse lejos los unos de los otros, e incluso pueden ocurrir en cromosomas diferentes (Britten y Davidson, 1971: 113).

No conformes, se aventuraron a plantear una hipótesis acerca del cambio evolutivo en las rutas de regulación genética (conforme a su propio modelo) hasta la producción de una nueva estructura. Para esa hipótesis tomaron como base los datos más recientes a su alcance acerca de la distribución de secuencias repetidas y no repetidas en genomas eucariontes, de la distribución de tamaños en los genomas animales, y de nuevos experimentos sobre la homología interespecífica de ADN (todos ellos provenientes del campo de la evolución molecular).

También en 1971, Davidson y Britten publicaron una «nota sobre el control de la expresión genética durante el desarrollo» en la que hicieron una primera revisión de su modelo y respondieron brevemente a la crítica de Waddington aduciendo que, aunque su modelo se limitaba a la «actividad genética en un nivel primario», es decir, al proceso de transcripción, tenían plena conciencia de que este proceso se relacionaba con muchos otros igualmente importantes (como el control de la traducción, que cumple un papel importante en la determinación celular). En ese texto interpretan algunos de los estadios más sobresalientes de la embriogénesis conforme a su propio modelo, con lo cual se proponen hacer patente su relevancia para la explicación y el análisis del desarrollo. Cabe señalar que es más importante es que ahí los autores admiten explícitamente la complejidad del «horizonte epistémico ¹⁶» (en el sentido de Rheinberger 1997a). Por un lado, reconocen, (1) «la implicación es que los elementos del modelo podrían constituir un sistema de *complejidad* suficiente para dirigir un proceso de desarrollo *comparable* al que se observa en los animales»; por el otro, insisten una vez más en que (2) «nuestro propósito aquí es estimular nuevas líneas de investigación experimental al hacer interpretaciones susceptibles de comprobarse en términos de un modelo» (Davidson y Britten, 1971: 130). Ahora bien, la creación de un programa de investigación inspirado en este modelo tendría que esperar, pues en ese momento no contaban con una tecnología material (que les permitiera diseñar experimentos y ejecutarlos) ni una tecnología social (que les permitiera establecer redes de intercambio y de colaboración). Tampoco disponían del financiamiento necesario para desarrollar esas tecnologías. La complejidad de la regulación eucarionte en ese momento estaba siendo manejada únicamente mediante la aplicación de una tec-

nología discursiva: la metáfora de las baterías que se incorporaba en el modelo.

En ese entonces sabían que el genoma eucarionte era de mucho mayor tamaño que el procarionte. También sabían que un porcentaje importante del genoma animal (diez por ciento en el ratón, y hasta un ochenta por ciento en el salmón) consistía, a diferencia del genoma de las bacterias y otros procariontes, en secuencias cortas repetidas miles o millones de veces (Suárez, 1996, 2001). «En las teorías y modelos de la genética clásica y de la molecular no existía nada que hiciera pensar que el genoma de los procariontes se distinguiera de este modo del genoma de los eucariontes» (Suárez, 1996: 77). Britten y Davidson tenían conocimiento del reto que suponía construir un modelo que diera cuenta de estas diferencias, y por ello aspiraban a postular un modelo que pudiera reflejar estos datos y que tuviera la «complejidad suficiente».

En 1973, Davidson y Britten ofrecieron otra puntualización de su batería de genes: «Definimos una batería de genes como el conjunto de los genes estructurales [antes productores] que comparten una secuencia receptora y se activan juntos conforme a esta organización [el arreglo discontinuo de genes estructurales en el ADN]» (Davidson y Britten, 1973: 600). El uso que dan al término «genes estructurales» apunta al entendimiento de que las secuencias de ADN poseen sitios de reconocimiento y adosamiento de moléculas reguladoras. Conforme al conocimiento que se tenía en ese momento de la estructura de la cromatina, Davidson y Britten consideraban que los genes estructurales suelen ser reprimidos (de manera no específica) por las histonas y otras proteínas cromosomales que impiden el desenrollamiento y la transcripción de ciertas secuencias de ADN. No obstante, hay ciertas moléculas reguladoras (ya sean ARN o proteínas) que se pueden unir específicamente con algunas secuencias de ADN y funcionar como activadores («mensaje activador» o «proteína activadora», respectivamente; véase la figura 3.4). Además, Davidson y Britten reportan resultados experimentales obtenidos por distintos equipos, los cuales establecieron que sólo la fracción «codificante» del ADN eucarionte —y no la fracción repetitiva— se transcribía en ARN mensajero. Regresaré a este punto más adelante, ya que la regulación en el nivel transcripcional ha sido una marca de los modelos de regulación genética para eucariontes.

En retrospectiva, el énfasis de Davidson y Britten en los mecanismos de la transcripción y la importancia que le dieron al ARN mensajero en los procesos de regulación no sólo son características de sus modelos subsiguientes, sino también constituyen una de las tendencias de investigación más arraigadas en el campo ¹⁷. Finalmente, cabe señalar que no fue sino hasta que se publicó el artículo de 1973 cuando le dieron crédito a Morgan por el término «baterías de genes». En la figura 3.4 se muestra la nueva versión esquemática del modelo de regulación genética.

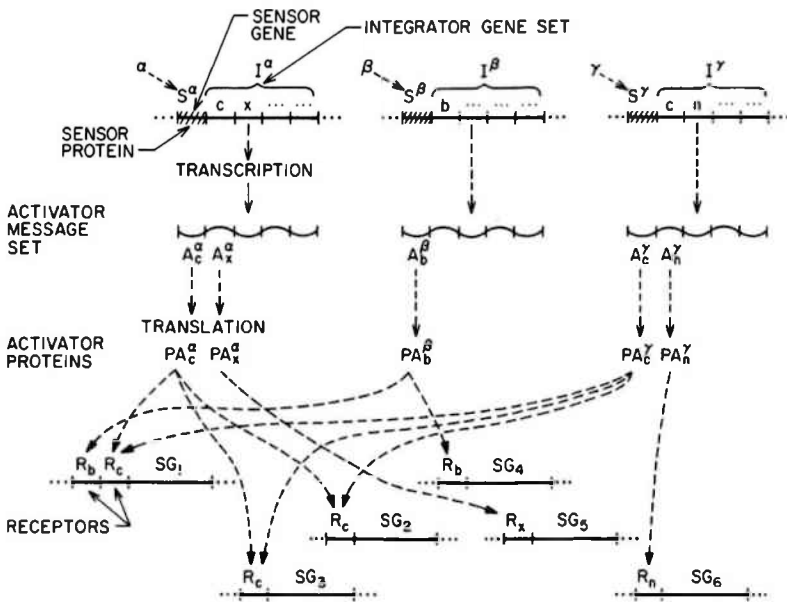


Figura 3.4. Figura 6 en el original (Davidson y Britten, 1973: 603). «Posibles interrelaciones en el sistema de regulación Britten-Davidson usando moléculas activadoras de proteínas».

Una característica de este diagrama es que las relaciones moleculares son más simples y más generales que en diagramas anteriores. Los diagramas de influencia claramente cibernética fueron sustituidos por otros más sencillos en los que el énfasis ya no está en la representación de un circuito cerrado (especialmente la figura 3.2, B) o baterías traslapadas (figura 3.3), sino que muestran, en cambio, el camino que sigue la *información* codificada en los genes tras su activación. Como dice el pie de la figura, «muchos otros genes estructurales se podrían incluir en cada batería pero no se muestran en virtud de la simplicidad» (Davidson y Britten, 1973: 603, fig. 6). Esto contrasta con el pie de figura del diagrama previo (figura 3.3): «en realidad, muchas baterías serán mucho más grandes de las que se muestran y algunos genes formarán parte de cientos de baterías». A pesar de la insistencia de los autores en que su modelo de 1969 desencadenaría experimentos, al momento de su publicación no había nada concreto en él que pudiera manipularse ¹⁸. Este nuevo diagrama, en cambio, incorpora *inscripciones* (Latour, 1987) provenientes de experimentos de hibridación con ARN de transcripción de secuencias repetidas que realizaron Davidson y Britten, junto con otros investigadores. Se amplía el espectro de eventos que se suceden después de la activación de un gen estructural y se incorporan al modelo nuevos descriptores, como el «mensaje», así como las funciones del ARN —transcripción y traducción— que apenas se indicaban en los diagramas de 1969. A diferencia de las metáforas cibernéticas que se incorporaron en el operón, el carácter metafórico de las baterías no se olvidó pronto, sino que sucedió lo contrario. Britten y Davidson se esforzaron por estabilizar la *organización* del ADN como el material de la regulación y, a la par, emprendieron una infatigable caracterización de la noción de baterías de genes y una revisión constante de su enfoque desarrollista-evolutivo.

3.5. EL PAISAJE DE LA REGULACIÓN

Los modelos de regulación genética para eucariontes publicados hasta 1973, algunos de los cuales eran resultado de la discusión que se había generado en torno al modelo de Britten y Davidson, tenían en común la especulación, la osadía y la brevedad. Así, por ejemplo, en 1971 Francis Crick hizo público su interés en «propo-

ner un modelo general para la estructura de los cromosomas de organismos superiores»; un modelo que «se deriva de ideas y datos provenientes de muchas fuentes» (Crick, 1971: 25), entre las cuales figura el trabajo de Britten y Davidson. Además de esta hipótesis, y de los modelos propuestos por Georgiev (1969) y Waddington (1969), que ya mencioné en secciones anteriores, hubo otras publicaciones provenientes de diversos campos de estudio, instituciones y lugares geográficos. Roumen Tsanev y Blagovest Sendov (1971), bioquímico y matemático, respectivamente, ambos de la Academia de Ciencias de Bulgaria; John Paul (1972), del Beatson Institute for Cancer Research del Reino Unido; Peter R. Cook (1973), profesor de la Escuela de Patología de la Universidad de Oxford; David Elder (1973), investigador del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Adelaida, Australia. Todos ellos poblaron el paisaje de la regulación genética de eucariontes durante la primera mitad de la década de 1970. No describiré con pormenores cada uno de estos modelos (aunque en la sección 3.6 sí me detendré en el de Crick, 1971) ya que, en buena medida, todos ellos constituyen modificaciones o respuestas al modelo de Britten y Davidson y comparten el «riesgo del teórico» (véase la sección 3.4) que describe Myers (1990), por lo que contrastarlos no agregaría mucho a la caracterización del paisaje de la regulación genética. Los principales rasgos de los modelos se resumen en el cuadro «El paisaje de la regulación (1969-1974)» (véase en los apéndices).

El análisis del control de la expresión genética en la diferenciación celular no era, por supuesto, un tema exclusivo de la biología y la evolución moleculares. Un campo en el que se había planteado muchas veces antes la pregunta central: «¿cómo se puede explicar el proceso controlado y regulado de la diferenciación celular a la luz de la aparente similitud de los complementos genéticos de las células?» (Keller, 2002: 148), era la embriología o, más recientemente, la biología del desarrollo. Hubo un acercamiento entre la embriología y la genética durante la primera mitad del siglo XX, resultado de una larga tradición en la morfología comparada, que dio lugar a la biología del desarrollo (Gilbert, 1991). Una de las aproximaciones al estudio de la diferenciación celular y al desarrollo se hacía dentro de un marco experimental en el que se utilizaban técnicas de enucleación y transferencia de

núcleos (también conocidas como «técnicas de clonación»). En 1962, John Gurdon (investigador de la Universidad de Oxford) publicó un artículo en el que daba a conocer que había utilizado el núcleo de una célula intestinal totalmente diferenciada de un renacuajo de la especie *Xenopus laevis*, para clonar otra rana de la misma especie. Esta era la primera demostración, hecha en animales, de que el núcleo de una célula somática diferenciada retenía el potencial de desarrollarse en cualquier tipo celular. Es decir, que el núcleo podía «reprogramarse», lo cual sugería que la técnica de transferencia de núcleos y el modelo experimental podían utilizarse para entender la diferenciación celular y la expresión diferencial de genes durante el desarrollo. Fue en este contexto donde la metáfora de la «reprogramación genética» tomó su forma original ¹⁹.

Al mostrar que los orígenes de la metáfora de la reprogramación celular en el contexto experimental de la clonación podían asociarse al estudio de la regulación genética en sistemas experimentales vivos (a diferencia de los modelos de la biología molecular, en los que se buscaba elucidar teóricamente el control de la expresión genética), Brandt (2010) ha ofrecido evidencia de que el paisaje del estudio de la regulación durante la segunda mitad del siglo XX era mucho más diverso que la imagen que daban los modelos moleculares de regulación eucarionte publicados entre 1969 y 1973 (cuadro: «El paisaje de la regulación (1969–1974)»; véase en los apéndices), los cuales de por sí diferían en cuanto a sus aproximaciones. Por cuanto la reprogramación celular permitía lidiar con la complejidad del fenómeno de la diferenciación celular —un organismo se podía «reiniciar», «desdiferenciar», «clonar», etc.— la aproximación a la regulación genética con esta herramienta no se inscribe en la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas. Al generar herramientas de intervención, las consecuencias de estos trabajos fueron mucho más extensas, y mucho más duraderas que cualesquiera soluciones o respuestas puntuales a un conjunto de preguntas previamente formuladas.

¿Tuvieron consecuencias similares los trabajos de Britten y Davidson? Durante las décadas de 1970 y 1980, era el genoma y la manera como éste se encuentra organizado —la estructura que permite que se reconozca, active, traduzca, transcriba, controle,

exprese, regule— lo que se estaba reconceptuando a la luz de una interpretación teórica de datos y evidencias provenientes de la evolución molecular. Si bien durante este tiempo el modelo de Britten y Davidson no generó herramientas de intervención como lo hicieron los trabajos de Gurdon (como veremos en el capítulo 4, esto se debe, en parte, a que las tecnologías que habrían permitido hacerlo no existían en ese momento), sí generó entre los investigadores una reflexión sistemática (que, como he procurado mostrar a lo largo de este capítulo, se hace en voz de los actores mismos) en torno a la necesidad de idear modelos y formas de experimentación que den cuenta de la complejidad de los fenómenos objeto de análisis.

En 1975, Nejat Düzgünes, investigador del Departamento de Ciencias Biofísicas y del Centro de Biología Teórica de la Universidad Estatal de Nueva York (State University of New York), hizo un diagnóstico del estado del conocimiento en torno a la regulación genética:

La creencia común es que la evidencia experimental actual no es suficiente para elegir entre las teorías disponibles acerca de la regulación de la actividad genética en organismos superiores. En un intento por explicar los hechos conocidos, un determinado esquema de la regulación genética trae consigo cierto número de generalizaciones e implica, además, cierta estructura y organización de los cromosomas, así como un mecanismo molecular que dé cuenta de la diferenciación. *Esto vuelve la teoría aún más inaccesible para la verificación experimental* (Düzgünes, 1975: 120; el énfasis es mío).

Para Düzgünes, el alto grado de complejidad de los modelos inevitablemente alejaba a la teoría de la verificación experimental, por lo que la «solución» a esta problemática debía buscarse en el mismo terreno teórico. Había que llegar a un esquema conceptual unificado (simplificado) en el que se reinterpretaran las propuestas de varias teorías, y elucidar la jerarquía de los mecanismos de control de la expresión genética. Debe señalarse la tensión causada por la correspondencia entre la complejidad del sistema biológico y la de la empresa también se hace presente en el párrafo concluyente de su texto: «Aunque la biología molecular puede llegar a plantear los detalles de los mecanismos de control, también nos enfrentaremos al problema de si un esquema particular

puede o no dar cuenta de la *complejidad* de la regulación a partir de un gen particular en diferentes condiciones fisiológicas» (Düzgünes, 1975: 125; el énfasis es mío).

Esta incomodidad con la falta de correspondencia entre la complejidad de los objetos de estudio y la de los modelos indica que, como sostiene Griesemer acerca del trabajo filosófico de Wimsatt (1974) en torno al estudio de los sistemas biológicos complejos, «hay un enredo interesante entre la complejidad del objeto y la complejidad de la empresa ²⁰». La escasa intervención que era posible en ese momento en los sistemas eucariontes, desde la tradición molecular, restringía el tipo y la cantidad de datos que se podían «confirmar». Se hacía patente que la complejidad de los modelos —y su capacidad para reflejar la complejidad del objeto de estudio— dependía de la complejidad de la empresa científica, de la calidad del aparato inquisitivo con el que se indagaba sobre la regulación genética. En el próximo apartado examino dos escuelas teóricas en torno a la regulación, y con ese análisis doy a conocer el tipo de transformaciones que fueron necesarias para poder estudiar la regulación, ya no desde la genética molecular, sino desde la genómica, un campo que admitiría un mayor grado de complejidad en la investigación y en los modelos.

3.6. GENES PARTIDOS Y REGULACIÓN: DOS ESCUELAS DE PENSAMIENTO

El historiador Michel Morange sostiene que el modelo de Britten y Davidson recogió resultados «ininterpretables» sobre los «mecanismos moleculares de la diferenciación» (1998: 178), pero que cobró fuerza después del descubrimiento de los genes partidos, cuando otros modelos propuestos (y Morange se refiere explícitamente a las ideas de Francis Crick) explicaban la coordinación de los cambios en la expresión durante la diferenciación celular con base en el corte y empalme de genes. Sin embargo, no hay en los trabajos de Britten y Davidson ninguna correlación entre la regulación y el corte y el empalme de genes. ¿Por qué los genes partidos no tuvieron importancia para su modelo? Para responder esta pregunta y arrojar alguna luz sobre la situación asimétrica que describe Morange (que se refiere a que sólo cuando se identificaron los genes partidos, los modelos teóricos de regulación propuestos por biólogos moleculares de renombre, como Crick,

hicieron referencia, así fuera tímidamente, al modelo de Britten y Davidson) hace falta establecer una distinción entre dos estilos de pensamiento en torno a la regulación eucarionte: la tradición molecular-genetista, representada por Crick y otros biólogos moleculares, y la tradición estructural-genómica, representada por Britten, Davidson y Zuckerkandl. La identificación de los genes partidos se hizo en el marco de la primera escuela de pensamiento. En este apartado muestro que Morange se adhiere a una historiografía de la resolución de problemas conforme a la cual los genes partidos proveen algún tipo de solución, y el modelo de Britten y Davidson puede subsumirse a la historia y a la ciencia «normal» de la biología molecular.

En junio de 1977, se celebró, en Cold Spring Harbor, el simposio anual de genética molecular de la National Academy of Sciences de Estados Unidos. Ahí, dos grupos de investigación —uno del Massachusetts Institute of Technology (MIT), otro del laboratorio de Cold Spring Harbor (CSHL)— presentaron resultados que confirmaban la existencia de lo que después se llamó «genes partidos» (*split genes*). Trabajando cada uno por su lado, Phillip Sharp y Richard Roberts habían hallado que partes de los genes de adenovirus, un virus que infecta el ADN de células humanas, están separadas por secciones de ADN que no aparecen en el ARN mensajero, es decir, que las secuencias del gen que codifica una proteína contienen secuencias intercaladas que no se transcriben. Todo lo que se conocía hasta ese momento sobre la transcripción (que provenía, en su mayoría, de estudios en células procariontes) indicaba que una secuencia de ADN corresponde a una secuencia de ARN mensajero, la cual corresponde a una proteína. Para algunos espectadores, este nuevo fenómeno debía generar un mayor entendimiento de los procesos intracelulares de la regulación genética. En su calidad de director del CSHL, James Watson escribió en el prólogo a las memorias del simposio de 1977:

Varias aproximaciones experimentales nos han dado el “pitazo” de que las moléculas funcionales de ARN se pueden derivar físicamente de sectores bien separados a lo largo de la molécula de ADN. Al final estábamos tan sobrecogidos como maravillados, y muchos de los participantes nos marchamos sintiendo que habíamos formado parte de una ocasión histórica (Watson, 1977: xv).

Con todo, según los científicos participantes, los nuevos resultados apuntaban hacia una mayor *complejidad* en las relaciones entre ADN, ARN y proteínas en células eucariontes. Una nota periodística del acontecimiento, titulada «El adenovirus asombra en Cold Spring Harbor», comenzaba diciendo:

Si el éxito fuera exactamente proporcional al esfuerzo invertido en alcanzarlo, nuestra comprensión del mecanismo de la expresión genética en los eucariontes estaría virtualmente completa. Desgraciadamente, a pesar de las intensas investigaciones durante varios años, nuestra ignorancia sigue siendo casi total (Sambrook 1977: 101).

En efecto, revisión tras revisión, el modelo de regulación de Britten y Davidson planteaba más preguntas de las que lograba responder. «¿Realmente es necesario este grado de *complejidad* en el modelo?» (Britten y Davidson, 1969: 352). «¿Cuál es el significado que surge de estas investigaciones sobre la distribución discontinua de frecuencias de secuencias repetidas?» (Britten y Davidson, 1971: 123). «¿Existen la dispersión y la disgregación de secuencias de ADN [...] por una razón funcional, o simplemente son una medida de los eventos aleatorios que han ocurrido históricamente en el reacomodo de las secuencias?» (Britten y Davidson, 1971: 124). El resto de los modelos moleculares tampoco alumbraba mucho el camino. A pesar de la pertinencia obvia que algunos investigadores les asignaron a los genes partidos para comprender la regulación genética (véase Sambrook, 1977), lo que se reportó en esos años como noticia fue, más que un mecanismo específico de regulación, un descubrimiento acerca de la estructura de los genes en cuanto *secuencias* de bases nucleotídicas, y un posible mecanismo mediante el cual estas secuencias se podían transcribir y procesar (Gilbert, 1978). Como corolario, estos datos podían dar claves sobre varias cuestiones, incluyendo la pregunta acerca del control de la expresión genética.

Como Myers (1990) lo hace notar, tras este descubrimiento «ningún laboratorio emprendió el estudio de genes partidos; estudiaban unidades de ARN de transcripción, o la diferenciación celular, o la generación de diversidad [celular] en el sistema inmunitario, o procesos de control de la expresión genética» (Myers, 1990: 50). En otras palabras, la existencia de genes partidos

se asumió como un hecho, se incorporó en diversos sistemas experimentales, y ocupó un lugar en las disquisiciones teóricas de científicos afamados, como Francis Crick (1979). Se instaló de lleno en el discurso teórico de la biología molecular (y formó parte de su tecnología literaria), pero no tuvo el mismo lugar en esta disciplina que en las investigaciones de Britten, Davidson y otros en materia de regulación. A pesar de ello, Morange opina que, tras la identificación de los genes partidos, los modelos de regulación «adoptaron el espíritu, si no la letra, del modelo de Roy Britten y Eric Davidson» (Morange, 1998: 207). Habría que preguntarse desde qué perspectiva sostiene Morange esta tesis histórica. Antes de la identificación de los genes partidos y el proceso de corte y empalme de la transcripción, pocos biólogos moleculares entablaron una conversación con Britten y Davidson. Después de 1977, el interés teórico en la regulación genética aumentó, aunque tampoco se generó una discusión activa entre biólogos moleculares y los autores de los modelos (como vimos en el apartado 3.5, la discusión culminante había tenido lugar entre 1970 y 1973). A continuación examino las razones por las cuales sucedió esto.

El autor de otro informe del simposio de CSH, publicado en 1978, comentaba maravillado que, en dicha reunión, se describieron experimentos que significaban «nuevas manipulaciones del ARN que se creían imposibles, pero que, viniendo de virus, no debían interferir con nuestra visión de la célula normal. Lo que realmente ha abierto la caja de Pandora son los datos que muestran que los genes normales también son discontinuos [...]» (Rogers, 1978: 19). ¿Cuál era la relevancia de estas particularidades del genoma eucarionte para una teoría general de la regulación genética? Para atender esta cuestión me centraré en una revisión sobre los genes partidos que publicó Crick en 1979. En ese artículo, Crick examinó el estado de las investigaciones en torno al fenómeno que «ahora se acepta universalmente», e hizo una serie de observaciones acerca de la posible función de los intrones (las secuencias intercaladas de un gen que no se transcriben en ARN mensajero) en el control de la expresión genética. Comenzaba presentando un ejemplo «imaginario» de un gen eucarionte (figura 3.5), donde se visualizaban los intrones y los exones de un gen (las secuencias que sí se transcriben en ARN mensajero) antes y después del proceso de «edición» (*splicing*, en inglés).

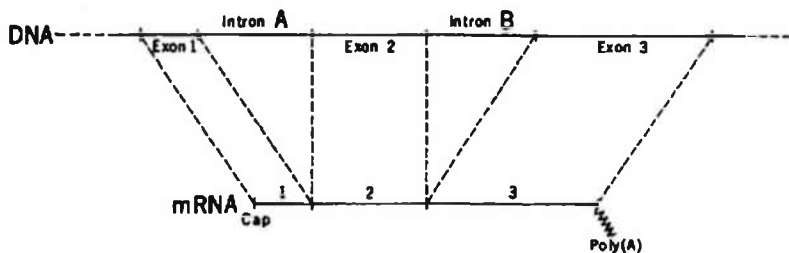


Fig. 1. The top horizontal line represents a stretch of DNA in the genome, the bottom one the mRNA produced from it. In this imaginary example the gene has three exons, marked 1, 2, and 3, and two introns (intervening sequences) lettered A and B. There are no sequences in the mRNA corresponding to those in the two introns.

Figura 3.5. (Figura 1 en Crick, 1979: 265). «La línea horizontal superior representa un fragmento de ADN en el genoma y la línea inferior el ARN mensajero que se produce a partir de él. En este ejemplo imaginario el gen tiene tres exones, marcados 1, 2 y 3, y tres intrones (secuencias intercaladas) denominadas A y B. En el ARN mensajero no hay secuencias que correspondan a las de los intrones».

La edición o el corte y empalme se define como «el mecanismo mediante el cual se produce una única molécula funcional de ARN por medio de la escisión de uno o más fragmentos de ARN después de procesarse el transcrito primario» (Crick, 1979: 265). Luego señala evidencia que indica la existencia de genes partidos y edición en organismos eucariontes ²¹. Una característica común a todas las proteínas cuyos genes son partidos es que presentan un alto número de intrones. Estas secuencias tienen un tamaño considerable, entre cien y mil pares de bases, de modo que, en un gen dado, la longitud total de los intrones excede por mucho a la de los exones. Para Crick, la diferencia entre procariontes y eucariontes, a la luz de estos datos, es que «en un organismo superior un gen tiene, si acaso, más sinsentido que sentido» (1979: 266). Este comentario recuerda lo que Crick y Orgel opinaban acerca del ADN-satélite: se trata de secuencias egoístas que se replican en el curso de la evolución más que el resto del ADN sin hacerle mucho daño al organismo que las presenta, aunque sin aportar ninguna función. Crick se percató de este posible paralelismo, que podía llevar a la conclusión (contraria a la que pretendía) de que la existencia de intrones es evolutiva y funcionalmente irrelevante, y añadió una distinción precautoria en su artículo. El problema

de que «no todos los intrones ahora presentes» en un gen «requieran presentar una función», que «una buena proporción de ellos bien pudiera estar ahí, sin hacer nada, simplemente en espera de ser escindida o borrada» (Crick, 1979: nota 63) «no debe confundirse con el fenómeno relacionado de la existencia de un fragmento particular de ADN que se dispersa en un genoma, el caso del “ADN egoísta”» (Crick, 1979: 269).

Si bien Crick invita al lector a *no* invocar ninguna ventaja selectiva de los intrones, subraya la necesidad de secuenciarlos para esclarecer el proceso de corte y empalme, y así averiguar si cumplen alguna función. Según él, la técnica de hibridar el ADN del gen con el ARN mensajero correspondiente (las dos líneas horizontales en la figura 3.5) carece de la «resolución» suficiente para hacer un «mapa» detallado del gen. La hibridación de ADN con ARN mensajero fue la técnica que arrojó los resultados presentados en el CSHL en 1977. Ello, según Crick, no alcanzaba para responder las preguntas más apremiantes: ¿cómo ocurre, específicamente, el corte y empalme?, ¿cuántas enzimas se requieren para llevarla a cabo?, ¿cómo reconoce una enzima el sitio en la secuencia donde debe cortar?, ¿qué sucede con los intrones editados?, ¿cumplen los intrones alguna función en el control de la expresión genética? (Crick, 1979: 266, 267). Con respecto a esta última interrogante, Crick elabora dos conjeturas. Sugiere, en primer lugar, que podría haber un mecanismo de control burdo mediante el cual grandes grupos de genes pudieran «encenderse» o «apagarse» simultáneamente. Esta es, a grandes rasgos, la teoría que proponían Britten y Davidson, aunque Crick se refiere pocas veces a ella (en una nota al pie en su brevísimo artículo de 1971, por ejemplo). Esto se explica, en parte, porque cuando piensa en un mecanismo de regulación, Crick tiene en mente algo que ocurre en el nivel de las secuencias de bases nucleotídicas. Él hace hincapié en los pasos del proceso de corte y empalme: el reconocimiento de secuencias de bases que indiquen el inicio del corte y empalme, las que indiquen el inicio o el fin de la transcripción, el número y el tipo de enzimas que se requieren para llevarla a cabo. Además, su interpretación del proceso de corte y empalme, y del papel que desempeñan los genes partidos está constreñida por el «dogma central de la biología molecular» (Crick, 1958), según el cual la información contenida en el ADN se transfiere de este ácido

nucleico (de estructura lineal y unidimensional) a otro o a una proteína, pero no se puede transferir de una proteína a otra ni en sentido contrario: de proteínas a ácidos nucleicos. «“Información” aquí significa la determinación precisa de la secuencia, ya sea de las bases en el ácido nucleico o de los residuos de aminoácidos en la proteína» (Crick, 1958: 153). El artículo publicado por Crick en 1971 es, en buena medida, una reinterpretación del dogma central para un modelo de regulación genética (véase la figura 3.6).

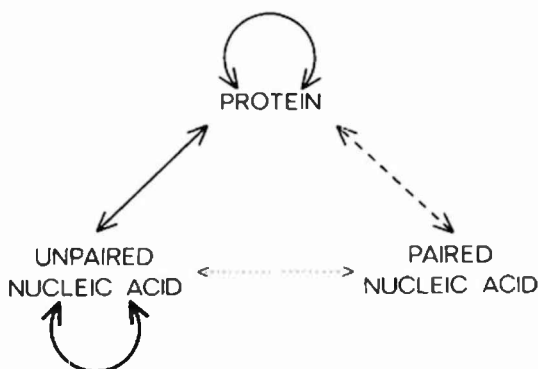


Fig. 2 Each line represents the possibility of a highly specific interaction between two macromolecules. One molecule is from the class at one end of the double arrow and the other is from the class at the other end. Notice that no distinction is made between RNA and DNA. Instead, a strong distinction is made between paired nucleic acid (meaning a stretch of double helix) and unpaired nucleic acid which can be either single stranded nucleic acid or unwound stretches of an originally double helical structure. The latter may or may not be refolded to some extent into three-dimensional structures having a complex mixture of paired and unpaired regions⁹ such as is found in transfer RNA. The dotted line represents the formation of a triple helix, such as poly A + 2 poly U. The dashed line represents the recognition by a specific protein molecule of a particular base sequence of base-paired double stranded nucleic acid. The solid lines represent interactions of abundant versatility. The very thick line emphasizes that for any sequence of the usual monomers (base sequence) there is always a complementary base sequence. The diagram does not deal with relatively unspecific interactions, such as the interaction between a particular protein and a DNA backbone independent of the latter's base sequence. The Unpairing Postulate states that the interactions used for control in higher organisms will mainly be chosen from those shown by solid lines in the figure. This implies that double helical DNA will usually have to be unwound at the recognition sites.

Figura 3.6. Reinterpretación del dogma central de la biología molecular para un modelo de regulación genética (figura 2 en Crick, 1971: 26).

Aun cuando la existencia de secuencias altamente repetitivas en los genomas eucariontes y el descubrimiento de los genes partidos suponían límites para el dogma central —si las secuencias proteicas se codifican de manera discontinua en el ADN y se requieren proteínas reguladoras adicionales para realizar la edición (*splicing*) de ARN, entonces la secuencia proteica no puede inferirse únicamente de la secuencia de ADN (Thieffry y Sarkar, 1998)— su papel en este sentido no fue ampliamente reconocido. Para los biólogos moleculares, el dogma central proveía un marco teórico robusto que justificaba su creciente enfoque en las secuencias de ADN. En cambio, el énfasis de los modelos de Britten y Davidson no estaba en las secuencias *per se* ni en la estructura lineal del ADN, sino en la manera en la que éstas se organizan en genomas completos.

Crick descartó la hipótesis del mecanismo de control burdo (y positivo o de inducción) sobre la base de un fenómeno (los genes partidos) que debía ajustarse al dogma central. Según Crick, encender o apagar grandes grupos de genes implicaba lidiar con varios intrones por cada gen, lo cual requiere, a su vez, varias enzimas diferentes, a pesar de que Pierre Chambon y su equipo (Kourilsky y Chambon, 1978) tenían datos que sugerían la existencia de una sola enzima responsable por cada ARN mensajero. Crick se inclinaba por una segunda hipótesis, según la cual había un mecanismo más fino de control (en este caso, negativo) que operaba en un solo intrón o en un número reducido de intrones:

Esta hipotética proteína represora se combinaría de alguna forma específica con un intrón particular, de modo que la enzima de corte y empalme no pudiera operar. Me parece más que plausible que la naturaleza pudiera haber evolucionado semejante proceso para algunos intrones, pero no me atrevo a adivinar cuántos de ellos podrían estar controlados de esta manera particular (Crick, 1979: 270).

La dilucidación de los genes partidos reveló a Crick las minucias de los mecanismos que, a su parecer, hacían posible esta transferencia de información. Aun cuando dichos genes y su corte y empalme eran hallazgos muy importantes para Crick, él insiste: «nuestro entusiasmo por este emocionante nuevo campo no debe hacernos perder de vista el proceso aún más fundamental que lo

precede: la transcripción y el control de la transcripción» (Crick, 1979: 270). Desde esta perspectiva molecular, los genes partidos pueden formar parte de la solución al problema de la regulación genética. Esta es una interpretación que Morange atiende: de acuerdo con una historia de la «ciencia normal», el dogma central necesita el papel de los genes partidos. Por ello, cualquier modelo de regulación que pueda acomodar estos datos es interpretable conforme a la historia de la biología molecular.

En cambio, para los seguidores de la escuela genómico-estructural, la *estructura* del genoma y de la cromatina tenía un papel importante en la regulación genética y la diferenciación celular. Es importante señalar que, para este estilo de pensamiento, no había una oposición entre forma y función, sino al contrario. La función y la estructura se encontraban íntimamente relacionadas. Davidson, por ejemplo, practicaba el análisis funcional para hallar la manera en la que ciertos genes se encontraban dispuestos en el genoma. Para Britten, el estudio fisicoquímico de la hibridación del ADN permitía entender la distribución de las secuencias y postular alguna función. Esta perspectiva los distanciaba de aquellos para quienes los mecanismos moleculares de transferencia de información eran el núcleo de la regulación. Por su parte, Emile Zuckerkandl hablaba de dos niveles de control de la regulación genética. El primero se refiere al «control de la actividad genética que evolucionó en los procariontes y que las células eucariontes heredaron de ellos»; el segundo es «una contribución original de los eucariontes ligada a las características peculiares de sus cromosomas» (Zuckerkandl, 1974: 937). Además, Zuckerkandl propuso que el nivel de organización en el que ocurre la regulación en los metazoarios es la estructura cuaternaria de la nucleoproteína desoxirribonucleica, la cual está definida por el *superenrollamiento* del ADN (una característica topológica de un segmento de ADN que se une en ambos extremos y se enrolla formando un «8»).

Desde esta perspectiva estructural y genómica, no es obvia la relevancia de los genes partidos para la regulación. Morange parece extender lo que ocurre en la escuela genético-molecular a su interpretación sobre el impacto de los genes partidos en el enfoque estructural-genómico. Hasta cierto punto, esto es contradictorio, pues en un artículo posterior a su libro, Morange explica que fue el pensamiento «organísmico» de Waddington lo que lo

llevó a recibir favorablemente el modelo de Britten y Davidson. Para Waddington, dice Morange,

la posición de los genes en los cromosomas, así como la existencia de las diferentes formas de la cromatina, eran fundamentales para entender la acción de los genes. Esto explica por qué Waddington recibió con tanto entusiasmo el modelo Britten-Davidson, que recalca la importancia de la organización de los genes para el desarrollo (y la evolución) (Morange, 2009: 196).

La distinción que yo hago entre dos escuelas de pensamiento desafía la interpretación de Morange (1998), bajo el esquema de la ciencia normal (recordemos que este es el tipo de ciencia cuya historia estaba escribiendo cuando se refirió a la relación entre genes partidos y regulación). Reconocer la coexistencia de una perspectiva genético-molecular que busca «salvar los fenómenos» (van Fraassen, 1976) y hacerlos embonar con un esquema teórico informacional —la ciencia normal que describe Morange— y una perspectiva genómico-estructural que se interesa no sólo por equiparar forma y función, sino por entender las repercusiones que estas relaciones tienen en el desarrollo y la evolución de los organismos, permite entender mejor los objetivos del modelo Britten-Davidson así como sus versiones subsiguientes.

El énfasis en la organización y estructura del genoma, además de la transcripción, continuó siendo el sello de las investigaciones de Britten y Davidson en torno a la regulación del desarrollo. Más aún, siguiendo una de sus primeras aportaciones experimentales al problema de la regulación y la estructura del genoma eucarionte —una línea poco desarrollada en su modelo de 1969— se advierte que sus intereses también se enfocaron en la evolución del desarrollo. En 1986, su equipo publicó un estudio comparativo de las inserciones y deleciones de secuencias repetidas en humanos y otros primates. Tal como reportan,

ha habido pocos cambios netos en las secuencias durante la evolución de los primates. Todos o casi todos los miembros de estas familias de secuencias repetidas están dispersas a lo largo del genoma. Por consiguiente, un gran número de eventos de inserción y/o deleción de estas secuencias de ADN ha ocurrido durante la evolución de los primates superiores (Hwu, et al., 1986: 3875).

Para llegar a estas conclusiones utilizaron las ahora bien conocidas técnicas de hibridación. No obstante, como lo ha hecho notar Suárez ²², su estilo de investigación contrastaba con los usos contemporáneos de la hibridación para análisis evolutivos. Mientras que muchos científicos en el campo de la filogenética molecular continuaban apropiándose de las técnicas conforme a su uso original, esto es, como un método para cuantificar «distancia genética» entre especies (por ejemplo, Sibley y Ahlquist, 1984, 1987, 1990), Britten y Davidson las usaron para rastrear las inserciones y deleciones de fragmentos grandes de ADN repetitivo en distintos lugares en los genomas de primates superiores ²³. No hay en sus artículos conjuntos una sola «medida» de distancia genética ²⁴. Dicho de otra manera, el objetivo de las aproximaciones genéticas a la evolución era llegar a una medida de la proporción de hibridación entre genomas (y, por consiguiente, a medir la distancia entre especies como un porcentaje de la complementariedad de sus *secuencias*), en tanto que Davidson y Britten se proponían identificar el papel de las fracciones de ADN repetitivo en la evolución de patrones del desarrollo, y dar cuenta de las grandes diferencias en la transcripción de secuencias repetidas (ADN-satélite) en las células eucariontes durante su diferenciación. Todo esto indica que, contrario a lo que pudiera pensarse, la genómica como campo de estudio —al menos la que se ocupa de la regulación genética— tiene su origen en una escuela estructural y no en una molecular. Como consecuencia, la historia de la regulación genética a partir de 1969 no puede escribirse desde una historiografía de la resolución de problemas que subsume incluso los modelos genómicos a la historia general de la biología molecular.

4.

***“CECI N’EST PAS UN ÉLÉPHANT”:* HISTORIAS ACTUALES (Y FUTURAS) DE LA REGULACIÓN GENÉTICA**

4.1. INTRODUCCIÓN

Del 26 al 28 de octubre de 1995, decenas de investigadores —la mayoría genetistas y biólogos del desarrollo— fueron convocados por Eric Davidson, Roy Britten y Gary Felsenfeld para discutir y compartir resultados en torno a la «biología del control transcripcional del desarrollo». En ese momento, Davidson era codirector del curso de embriología del Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole, Massachusetts; Gary Felsenfeld era una de las autoridades en materia de transcripción¹, y Britten dividía su tiempo entre la Carnegie Institution, en Washington, y el Kerkhoff Marine Laboratory, de Caltech. Se dieron cita en la National Academy of Sciences, de Irvine, California, para enfocarse en tres grandes cuestiones: (1) «los mecanismos de regulación que controlan la expresión genética espacial durante el desarrollo embrionario y la morfogénesis postembrionaria»; (2) «los cambios en el destino celular mediados por señales», y (3) «la organización del genoma y la configuración de la cromatina y su efecto en la expresión genética durante el desarrollo» (Davidson, 1996: 9307). Las mismas preocupaciones que estuvieron en el centro de las revisiones de su modelo teórico durante los años setenta, en las que Davidson y Britten recogieron «evidencia de la regulación en el nivel transcripcional» (Davidson y Britten, 1973: 565), ocuparon una posición central también en este coloquio. La diferencia era que ahora —veintiséis años después— tenían muchos más datos experimentales (propios y de otros grupos de investigación) que avalaban esta tesis, además de conexiones interesantes entre distintas interpretaciones de los datos. Para esta fecha, además, el

enfoque teórico de Davidson y Britten se había complementado con una cultura experimental propia, una cultura que incluía las nuevas técnicas y tecnologías de la genética molecular, así como las de culturas experimentales más viejas, entre las que destaca el papel de las estaciones marítimas en la investigación zoológica (Britten comenzó siendo investigador visitante asociado del Kerkhoff Marine Laboratory, de Caltech, de 1971 a 1973, donde actualmente se encuentra en residencia y en calidad de investigador emérito).

El evento se dividió en seis sesiones; cada una abordaba un tema específico de la transcripción, y las ponencias se agruparon alrededor de estos temas. Una diferencia notable entre lo que ocurrió en este coloquio y lo sucedido inmediatamente después de la publicación del modelo, en 1969, es que ahora Britten y Davidson estaban rodeados de biólogos experimentales. Se presentaron ponencias donde se exploraba el control espacial de la transcripción (sesión I); la señalización y especificación de tipos celulares (sesión II); la expresión genética y la organización espacial de la morfogénesis (sesión III); las interacciones de factores de transcripción durante el control de genes diferencialmente expresados (sesión IV); la organización de familias de genes y su expresión (sesión V), y la organización de la cromatina durante la expresión genética (sesión VI). Destacó también el uso de una diversidad de modelos experimentales en los resultados presentados. Se reportaron trabajos provenientes de la investigación en *Drosophila*, *C. elegans*, *Xenopus*, ascidias, pollos, peces, inmunoglobulina humana, células inmunitarias humanas y genes homeóticos altamente conservados —aquellos que comparten desde invertebrados hasta mamíferos. En la primera sesión, el mismo Davidson expuso los resultados de su investigación en el erizo californiano de mar *Strongylocentrotus purpuratus*. Britten se concentró en las consecuencias que han tenido ciertos cambios en la estructura del genoma (específicamente, la inserción de segmentos de ADN repetitivo) para la regulación genética en el nivel transcripcional y presentó sus resultados en la sesión V, que él mismo presidió ².

Lo que se estaba reportando veintiséis años después de la identificación del «problema» del control de la diferenciación celular en organismos eucariontes era la reconceptuación de aquello que

interviene en la regulación, no una solución, y con ello se introducía un conjunto de preguntas nuevas. Hacía falta estudiar el genoma en su totalidad, y no bastaba ya con analizar unos cuantos genes discretos. Se reportaba también sobre los diversos caminos teóricos y experimentales que habría que seguir para conocer su estructura y organización, y las características del material y de los mecanismos responsables de la regulación. Los métodos y las tecnologías de secuenciación y análisis genómicos ya estaban disponibles y se hacían cada vez más eficientes. Para entonces, ya se habían secuenciado los genomas completos de algunos organismos (sobre todo virus y bacterias) y había en puerta otros proyectos de secuenciación de mayor envergadura.

Durante las décadas de 1970 a 1990, el trabajo de Britten y Davidson ilustra una transición en la biología. Los sistemas interactivos de macromoléculas son ahora los objetos de estudio en lugar de los genes; la autoridad ontológica en materia de regulación se transfiere del gen al genoma (Barnes y Dupré, 2008). Además, el trabajo cada vez se vuelve menos teórico y más analítico. Con la creación de un nuevo orden tecnocientífico, los investigadores ya no solamente son capaces de producir una enorme cantidad de datos, sino que además necesitan gestionarlos o "curarlos", almacenarlos, anotarlos, interpretarlos. La biología deja de entenderse como una actividad orientada predominantemente a la resolución de problemas para convertirse en otra donde hace falta gestionar cotidianamente la complejidad de su empresa, independientemente de que se llegue o no a una solución. «Mucho tiempo antes de la era genómica, Monod hizo un pronunciamiento delfico y memorable: *Tout ce qui est vrai pour le Colibacille est vrai pour l'éléphant* [...]»; en contraste, en la era posgenómica, nuestra bioinformática y nuestros estudios de laboratorio nos llevan a concluir que ni siquiera lo que vale para una cepa de *E. coli* vale para otra cepa de la misma especie» (Pallen, 2006: 116). La visión hasta entonces persistente comienza a resquebrajarse.

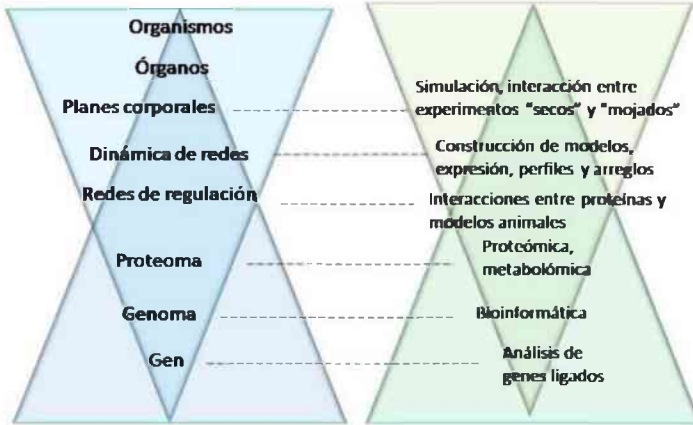
En este capítulo hago un recuento histórico de los cambios que se suscitaron en las tecnologías material, social y literaria de la biología, que hicieron posible la aplicación de la metáfora de redes como un modelo para la regulación genética (Keller, 2000). Abordo el tema de cómo la cooperación internacional contribuyó a secuenciar el genoma del erizo de mar y su vinculación con el

proyecto del genoma humano, el cual generó una enorme cantidad de datos, aunada a la imperiosa necesidad de gestionarlos. Describo la infraestructura del laboratorio de Eric Davidson en Caltech, donde se desarrollan actualmente las redes de regulación genética del desarrollo del erizo de mar. En el penúltimo apartado trazo algunos paralelismos entre las redes de regulación, las redes sociales y las redes de computadoras. La inaplicabilidad de la historiografía centrada en la solución de problemas se hace patente a la luz de este caso. Finalmente, propongo el manejo de la complejidad como una herramienta historiográfica alternativa a la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas.

4.2. BIOCOMPLEJIDAD, BIOINFORMÁTICA Y BIOTECNOLOGÍA

Hace pocos años, una revisión sobre las ciencias interdisciplinarias del siglo XXI, publicada en el *Current Opinion of Biotechnology*, sostenía: «en la actualidad nos encontramos en una fase caracterizada por la creación de bases de datos detalladas sobre redes bioquímicas y de regulación», pero, al mismo tiempo, «debemos esforzarnos por ir más allá de la mera recolección de datos y su integración» (Winnacker, 2003: 329). Ese mismo año, dos genetistas afirmaban que cuanto mayor fuera la conectividad de una red genética, mayor sería la *complejidad* del organismo que la presenta, y que, por esa razón, el conocimiento derivado de la estructura y dinámica de las redes genéticas nos permitiría dar cuenta de la *complejidad* biológica (Levine y Tjian, 2003; el énfasis es mío). En su revisión, Winnacker planteaba, además, una jerarquía de «entidades biológicas» y otra de «entidades tecnológicas», las cuales, comparadas entre sí, permitían dar cuenta de ciertos paralelismos entre los sistemas biológicos complejos y los sistemas tecnológicos que permiten estudiarlos. La «pirámide de la biocomplejidad» se reproduce en la figura 4.1.

Conocimiento



Información

Figura 4.1. La pirámide de la biocomplejidad (según Winnacker, 2003: 329). Una jerarquía de entidades que va del gen a un organismo completo se compara con una variedad de tecnologías correspondientes a cada nivel, a través de las cuales la información biológica se transforma en conocimiento. El equipo de Davidson (formado por dos investigadores asociados —uno de ellos Roy Britten—, once investigadores, cuatro estudiantes de posgrado y catorce técnicos) emprende un análisis experimental de tipo «vertical» en el que los experimentos están dirigidos a todos los niveles de organización biológica (véase la pirámide izquierda de la figura). Su intención es «extender la interacción entre ADN y factores de transcripción que controla la expresión espacial y temporal de genes específicos del embrión al análisis de redes de regulación en el nivel de sistemas». (Fuente: página web del laboratorio de Eric Davidson: www.its.caltech.edu/~mirsky/).

El conocimiento científico es inseparable del desarrollo de tecnologías e instrumentos que han modificado las condiciones experimentales y la manera en la que se practica la ciencia (así como el tipo de lugares donde se practica ³). Esta ha sido una idea fundamental en los estudios de la ciencia, y distintos autores la han desarrollado a lo largo de tres décadas, entre ellos, Ian Hacking (1983), Bruno Latour (1987) y Andrew Pickering (1995). El primero fue uno de los primeros en criticar a los filósofos de la ciencia por discutir sólo «sobre asuntos de teorías y representaciones de la realidad, sin decir nada acerca de los experimentos, la tecnología o el uso del conocimiento para modificar el mundo» (Hacking, 1983: 149). Apostó por la intervención a través del experimento tecnificado como medio para caracterizar el realismo científico ⁴, idea que, si bien no ha estado exenta de críticas, creó el espacio para incluir las prácticas experimentales en los análisis filosóficos.

Latour le dio un nuevo giro a la tesis del amalgamamiento entre ciencia y tecnología al enfocarse en los hechos científicos *antes* de volverse “duros” y compactos. Al estudiar la producción, en lugar del producto final, «vamos de objetos “fríos” y estables a objetos “tibios” e inestables» (Latour, 1987: 21). En lugar de designar cuáles son los aspectos tecnológicos y cuáles los científicos, y encerrarlos por separado en cajas negras, para luego ir en busca de sus influencias sociales, Latour propone abrir las cajas negras: estudiar las ciencias «en acción». Esta maniobra pone de manifiesto que «ciencia y tecnología» es una ilusión óptica que se aprecia únicamente cuando el hecho científico se ha robustecido (Latour, 1987: 174-175) y se conecta con las ideas de Pickering (1995), para quien la ciencia es un conjunto de prácticas tecnocientíficas y socioculturales (incluso metafísicas) en un proceso de transformación y revisión constante: la «manivela» de la práctica.

Winnacker habla del uso simultáneo de organismos modelo (como *S. purpuratus*), en los cuales se estudian las redes de regulación genética, el uso de microarreglos (*microarrays*; chips de ADN) y el uso de técnicas de perfilado de la expresión genética para analizar la dinámica de las redes; de la interacción entre experimentos «secos» (*dry experiments*, también denominados experimentos *in silico*, que se realizan por medio de computadoras) y «mojados» (*wet experiments*, que generalmente implican «ensuciarse las manos») para dar cuenta de los planes corporales de los organismos. Fue precisamente esta imposibilidad de separar «todos los elementos asociados a los contenidos científicos» lo que llevó a Bruno Latour a sustituir la expresión «ciencia y tecnología» por la noción de *tecnociencia* cuando se trata de averiguar cómo se construye el conocimiento científico (Latour, 1987: 174). Aunque esta circunstancia no es exclusiva de la ciencia contemporánea y hasta cierto punto he apelado a ella para describir lo que pasaba en el Instituto Pasteur en los años sesenta, se hará aún más evidente a lo largo de este capítulo.

Justo durante los años sesenta, cuando surgieron los primeros modelos de regulación genética, la biología comenzó su transformación hacia una ciencia informática. Las relaciones entre las metáforas de la información y la transformación discursiva del campo —la tecnología literaria— ya han sido exploradas por varias autoras, desde diversas perspectivas (Oyama, 1985; Kay, 1993,

1997, 2000; Haraway, 1997; Keller 2002, 2003; Brandt, 2005; Suárez, 2007), y he dicho algo al respecto en los capítulos 2 y 3. Por su parte, Robins y Webster (1999), Lenoir (1999), Hughes y Hughes (2000), Groenewegen y Wouters (2004) y Ramillon (2007) han estudiado las contribuciones materiales de las tecnologías de la información y los cambios que suscitaron en el contexto de producción del conocimiento científico. Por ejemplo, Groenewegen y Wouters (2004) dicen que «la genómica se caracteriza por la fusión de las tecnologías de la información con la genética, cada una con su propia dinámica» y, a partir de su análisis de las estrategias de cooperación entre compañías (en su mayoría farmacéuticas) en las que esta fusión ha tenido lugar, concluyen que «la aplicación de estas tecnologías en la comunicación y la creación de bases de datos enormes y distribuidas ha inducido una nueva organización de la gestión de los flujos de información en el proceso de investigación y desarrollo» (2004: 169). Jong y Rip (1997) llevan sus conclusiones aún más lejos y sostienen que esta nueva forma de organización, aunada al uso de herramientas provenientes de la inteligencia artificial, genera un «entorno de descubrimiento» particular que consiste en un sistema sociotécnico dentro del cual los actores humanos (técnicos y científicos) interactúan «intensamente» con las tecnologías de la información y la comunicación. Este sistema, a su vez, genera cambios rápidos e impredecibles en el paisaje tecnológico (Robins y Webster, 1999) y se caracteriza por dar pie a procesos de retroalimentación muy *complejos* y generar un alto grado de incertidumbre (Orsenigo, et al., 2001).

Los cambios en la investigación biológica y su transformación en una ciencia informática han sido documentados históricamente. Desde los estudios sociales de la ciencia, esos cambios y transformaciones se han descrito tomando en consideración lo que agregan a la producción de conocimiento científico (prácticas de laboratorio, comunicación, colaboración, creación de bases de datos, redes institucionales, distribución y circulación de datos y materiales) e incluso las nuevas formas de organización social que ahora son posibles han recibido nombres sugerentes, como «la sociedad de la información» (Castells, 1996) o «la sociedad red» (Castells, 2006). En este apartado planteo que el estudio de la regulación genética tomó parte en el posicionamiento de la biolo-

gía dentro de la «era de la información», ensamblando las tecnologías literaria, material y social de la regulación, y modificando las formas aceptables de generación de conocimiento en este campo. El conocimiento producido se integra con la información y los datos provenientes de otras fuentes, pero no constituyen soluciones a problemas (de hecho, muchas veces la pregunta que ayudarán a responder o la explicación de la cual formarán parte ni siquiera se habrá formulado). En el contexto de laboratorios y centros de investigación altamente automatizados, las tecnologías de la información ofrecen un valor agregado por cuanto el «espacio electrónico» se puede usar para gestionar la información y no solamente para transferirla de un lugar a otro o hacer «transacciones» con ella (Haour, 1998).

4.2.1. COMPUTADORAS EN LOS LABORATORIOS

El químico Joshua Lederberg, uno de los primeros científicos en embarcarse en el proyecto de «aumentar el conocimiento teórico y práctico [de los científicos] mediante el poder de cálculo de una computadora» (Lenoir, 1999), participó en la construcción y promoción de DENDRAL (Universidad de Stanford), un sistema experto diseñado para emular un químico orgánico sobre la superficie de Marte ⁵. Aunque algunas tecnologías, como DENDRAL, fueron impulsadas en los años sesenta precisamente con el objetivo de modelar un comportamiento de solución de problemas ⁶ (Lederberg, s/f), las dos aplicaciones más evidentes de las computadoras en los laboratorios biomédicos durante estos años eran: (1) realizar de manera más rápida y eficiente el tipo de funciones que un computador humano (generalmente una mujer) podía realizar «a mano», y (2) incrementar las capacidades de razonamiento de los científicos, posibilitando así el estudio de problemas que de otro modo no podían abordarse. Apelando a la analogía entre la computadora humana y la digital, Robert Ledley, consultor en sistemas digitales y computadoras electrónicas para la National Academy of Sciences de Estados Unidos, escribió:

Una regla general para evaluar las capacidades de una computadora digital es: si los pasos en la solución de un problema pueden descomponerse en secuencias de instrucciones precisas que, conceptualmente, podrían ser realizadas por una secretaria muy paciente sin

conocimiento del tema en cuestión, pero con una perseverancia infinita y capaz de seguir instrucciones al pie de la letra, entonces el problema puede resolverse mediante una computadora digital (Ledley, 1959: 1225).

Casi diez años más tarde, R. J. Spinrad, jefe del grupo de sistemas de cómputo del Brookhaven National Laboratory de Nueva York, llevó la discusión más lejos. Según él, ya no se trataba de discutir sobre las potencialidades del uso de computadoras en los laboratorios biomédicos, ni sobre la correcta traducción de las actividades humanas en instrucciones programables, ni sobre la estrategia que habría que trazar para hacer factible el uso generalizado de computadoras en el análisis molecular de los sistemas biológicos. Se trataba, en cambio, de construir una configuración experimental general a partir de tres elementos básicos: (1) entrada de información (*input*); (2) experimento y salida o resultado (*output*), y (3) automatización de los procesos del trabajo en el laboratorio (Spinrad, 1967). Según este autor una vez que un fisiólogo, por ejemplo, entendiera que las nociones de «estímulo» y «respuesta» eran intertraducibles con las de «entrada» y «salida», y que el experimento podía «digitalizarse» (esto es, que los datos analógicos podían ser convertidos en datos digitales), la automatización se volvería posible (1967: 55). Las máquinas realizarían de manera automática el trabajo manual de los científicos, y las computadoras harían cálculos y procedimientos que rebasaran las capacidades de los investigadores. En la década de los sesenta, el experimento automatizado se definía como aquel en el que la computadora ejecutaba el «plan» o el «programa experimental» diseñado por el científico, mientras que éste realizaba solamente una labor de supervisión⁷ (Spinrad, 1967: 56). En el centro de esta definición estaba la idea de la sustitución por imitación: cuando la máquina era capaz de imitar las acciones humanas, éstas podían sustituirse con las de las máquinas.

Entre las principales aplicaciones de las computadoras en las ciencias biomédicas, Spinrad incluía técnicas importadas de las ciencias químicas y físicas, como la cristalografía, la espectrofotometría o el análisis de difracción de rayos X. También registró el uso de computadoras en el estudio del comportamiento neurofisiológico (cuando un sujeto experimental es estimulado por una computa-

dora que registra automáticamente sus respuestas) y en los sistemas de diagnóstico médico (mediante el reconocimiento de patrones para detectar células cancerígenas, por ejemplo). Sin lugar a dudas, uno de los principales retos que la llegada de esta tecnología impuso a quienes se dedicaban a la experimentación fue capacitarse para programar y manejar una computadora, aunado (o como una extensión) a su entrenamiento científico. De este modo, escribe Spinrad, «más allá de su papel clásico en el cálculo científico, la computadora hoy se está utilizando en el laboratorio como una parte integral del aparato experimental» (Spinrad, 1967: 55). La integración de las computadoras en el aparato experimental depende de cómo se utilizan, modifican y conservan las computadoras en las prácticas científicas.

Antes de que existiera la LINC (Laboratory Instrument Computer) —la computadora «personal» desarrollada por Wesley Clark y Charles Molnar en 1963— las computadoras digitales que asistían a los científicos en los procesos de toma de decisiones eran gigantescas y de uso comunitario, de modo que sus sistemas operativos satisfacían las necesidades de los matemáticos o de los físicos, pero no eran suficientemente útiles para los biólogos, cuyas necesidades de procesamiento de datos eran diferentes (November, 2004). La LINC fue concebida como una computadora de uso personal, pequeña, y se diseñó específicamente para la biología, lo cual hizo posible su rápida integración en el quehacer diario de experimentación y contribuyó a que se gestara una relativa autonomía en la cultura material-informática en las ciencias de la vida (antes de 1960, muchos de los hallazgos más importantes de la biología que involucraban el uso de computadoras se les adjudicaron a físicos o cristalógrafos).

Según Timothy Lenoir (1999), una de las principales motivaciones para importar las tecnologías de la información a los laboratorios biomédicos en los años sesenta fue convertir a la biología en una ciencia unificada, modelada de acuerdo a lo que parecía lograrse en física teórica. Esta tesis se puede contrastar con la de otros historiadores que no han detectado un objetivo epistémico de esta naturaleza, sino más bien —como vimos en el capítulo 2— la transferencia de tecnología de la física (donde se probó primero el uso de computadoras) a la biología molecular (Abir-Am, 1982), así como un interés por independizar a las ciencias biológicas de

la medicina a través del desarrollo de instrumentos propios (Crea-ger y Gaudillière, 1996; Gaudillière, 2002). Esa transferencia tecnológica trajo consigo retos para los experimentadores. Como atestiguó Ledley en 1965, los talentos de la biología debían «amplificarse» para incorporar los de la ingeniería, las matemáticas y la programación de computadoras; no sólo se trataba de asistir en la visión o en el cálculo, no sólo se trataba de reproducir las capacidades perceptuales de los científicos a gran velocidad: había que llevar estas capacidades aún más lejos (Ledley, 1965).

4.2.2. EL GENOMA A ESCENA

Con la reivindicación de la genética clásica, en los años sesenta, sobrevino una necesidad de redefinir la materialidad del «gen» y de estudiarlo molecularmente (Barnes y Dupré, 2008). Pronto se hizo evidente, además, que los genes no operan de manera aislada, sino que interactúan con otros genes y con distintos componentes de la célula, de modo que se requería una descripción cada vez más detallada de los genes, y de su interacción y de su ubicación en los genomas (los cuales se definieron como la colección de las bases nitrogenadas apareadas —A con T y C con G— dentro de las células de un organismo). Para los años noventa ya se sabía que el número de bases nitrogenadas varía mucho entre las distintas especies. El genoma de la bacteria *E. coli* tiene cuatro millones de pares de bases; el de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* 122 millones, y el genoma humano más de seis mil millones de pares de bases (Venter, et al., 2001). El número de genes en estas tres especies varía de manera menos considerable (para *E. coli* se han identificado unos cuatro mil genes, trece mil para *D. melanogaster*, y veinte mil para *Homo sapiens* —aproximadamente siete mil menos que el erizo de mar *S. Purpuratus*—), lo cual implica que las características particulares de cada organismo dependen más de la interacción entre sus genes y de su regulación, que del número de bases nitrogenadas o de genes que presenta. El conocimiento que actualmente tenemos acerca de la estructura de los genomas y su regulación genética en gran parte se sustenta en la implementación, a partir de 1990, de múltiples estrategias tecnocientíficas (y políticas) para secuenciar el genoma humano.

Se suelen citar las siguientes fechas y eventos como hitos en la historia del proyecto del genoma humano: la identificación del ADN como material hereditario en 1944 (Avery, MacLeod y McCarty, 1944); la determinación de la estructura del ADN en 1953 (Watson y Crick, 1953); el desciframiento del código genético entre 1961 y 1963 (Nirenberg y Matthaei, 1961); el desarrollo de las tecnologías de ADN recombinante en la década de 1970 (Jackson, et al., 1972); la descripción de las tecnologías para secuenciar el ADN entre 1975 y 1977 (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977); la automatización de la secuenciación del ADN en 1985 (Smith, 1989); el comienzo del proyecto gubernamental del genoma humano en 1990 (Collins y Galas, 1993); el comienzo del Proyecto del Genoma Humano por parte de la empresa farmacéutica Celera Genomics (Venter, et al., 1998); la conclusión del borrador del genoma humano el 26 de junio de 2000 (The International Human Genome Mapping Consortium, 2001; Venter, et al., 2001); la culminación de ambas ramas del Proyecto del Genoma Humano en 2003. A pesar del nombre que recibe este proyecto, y de que el conjunto de hechos o hallazgos antes descritos está aparentemente orientado a la consecución del objetivo de secuenciar el genoma humano —de obtener el ordenamiento consecutivo de letras A, T, G y C que nos caracteriza como especie— su secuenciación fue, durante el tiempo que duró el proyecto, un objetivo subsidiario de otros que incluían el desarrollo de herramientas: tecnologías de secuenciación y mapas cromosómicos (Gaudillière y Rheinberger, 2004), con un costo de tres mil millones de dólares. Además, el proyecto no se limitó a secuenciar el genoma humano, sino que incluyó un análisis intensivo de secuencias de genomas de otras especies. Los organismos cuyos genomas se secuenciaron en la primera fase fueron *E. coli*, *S. cerevisiae*, *C. elegans*, y *D. melanogaster*.

Cuando se dio a conocer el primer borrador del genoma humano, el National Human Genome Research Institute de Estados Unidos (NHGRI, por sus siglas en inglés) emprendió una iniciativa para analizar toda la secuencia, identificar y localizar todos los genes que codifican proteínas, los que no codifican proteínas, así como otros elementos secuenciales contenidos en el genoma humano (Moody, 2004). Aunque la identificación de genes es una tarea predominantemente informática (los programas utilizados están diseñados para interpretar ciertas secuencias de ADN como

genes), no se trata de una empresa sencilla ni exenta de imprecisiones. Al interpretar como genes secuencias que no codifican proteínas (e.g., secuencias repetidas), los mismos programas pueden ser una fuente de error. El análisis comparativo de los genomas de distintas especies relacionadas es necesario para identificar los genes, así como para reconocer las secuencias repetidas que pudieran estar funcionando como elementos reguladores, además de que permite la detección de errores (Kellis, et al., 2003).

Cuando el NHGRI hizo un llamado a la comunidad científica en octubre de 2001 para proponer organismos cuya secuenciación formaría parte de la segunda ronda del Proyecto del Genoma Humano (que consistía en refinar el borrador, precisamente mediante el análisis comparado de secuencias ⁸), Eric Davidson y Andrew Cameron, ambos de Caltech, se encargaron de presentar los argumentos a favor de la secuenciación del erizo de mar *S. purpuratus*, y recabaron las firmas de los científicos que apoyaban ese proyecto. Roy Britten formaba parte del grupo de asesores para el proyecto de secuenciación del genoma del erizo de mar. El libro blanco que entregaron al NHGRI (el cual competiría con los que proponían la secuenciación de los genomas de otros organismos) a principios de 2002 sostenía, entre los argumentos más fuertes a favor de secuenciar el erizo, la posición filogenética de estos organismos respecto de otros organismos, cuyos genomas ya habían sido secuenciados, y los seres humanos ⁹. Los equinodermos (grupo de animales al que pertenece el erizo de mar) y los hemicordados (animales de cuerpo blando y forma vermicular) son los únicos grupos vivientes dentro de los deuterostomados, además de los cordados (un grupo de animales muy diverso, que incluye aves, mamíferos y primates, entre otros).

En otras palabras, los cordados (incluyendo a los humanos) compartimos un ancestro común con los equinodermos (incluidos los erizos de mar). Por lo tanto, los erizos de mar tienen una relación más cercana con todos los demás deuterostomados (incluyendo a los humanos) que cualquier otro deuterostomado con cualquier otro animal (incluidos moscas y gusanos [cuyos genomas ya han sido secuenciados]) (Libro blanco del erizo de mar: 2).

Con base en esta posición filogenética, y añadiendo el supuesto de que los organismos cercanos filogenéticamente comparten un

mayor número de genes, los autores aseguraban que el genoma del erizo de mar sería invaluable para elucidar la arquitectura y funcionalidad del genoma humano. Los argumentos expresados en ese libro blanco también atendían a las necesidades de la comunidad científica que ya utilizaba al erizo de mar como sistema experimental, y destacaban el que ya se tuviera un buen conocimiento de los mecanismos moleculares del desarrollo de ese organismo, así como tecnologías para manipular los embriones.

Desde mediados de los años ochenta, el mundo de la biología del desarrollo del erizo de mar se ha enfocado en las moléculas reguladoras que posibilitan el desarrollo embriológico: factores de transcripción y señales. Dado que el embrión del erizo de mar literalmente puede desensamblarse y volverse a ensamblar, el linaje celular temprano es invariante, y se han podido caracterizar bien los destinos celulares y las interacciones entre células embrionarias; la biología molecular del embrión se ha podido integrar de manera notable con el conocimiento que tenemos acerca de la embriogénesis (Libro blanco del erizo de mar: 4)

Ya desde finales de los años setenta, Britten y Davidson habían puesto la mirada en los factores de transcripción como moléculas responsables de la regulación genética. Al redactar este libro blanco, Davidson estaba cosechando los frutos de su trabajo teórico, además de apuntalar la existencia de avances tecnológicos y técnicas de intervención en el sistema experimental que ponían al embrión del erizo de mar «en la vanguardia de la genómica regulatoria del desarrollo» (Libro blanco del erizo de mar: 4). Entre las técnicas identificó un sistema de transferencia de genes, una técnica para obtener extractos nucleares estables a partir de los cuales se purifican factores de transcripción susceptibles de ser secuenciados, y el uso de sustancias capaces de desactivar el proceso de transcripción a voluntad de quien investiga. Como resultado de este conocimiento sobre el erizo de mar y sus posibilidades de manipulación, «nuestro grado de comprensión del desarrollo temprano del embrión ha alcanzado un estado paradigmático» (Libro blanco del erizo de mar: 4). Dicho estado también se correlacionaba con algunos parámetros de la comunidad de investigadores del erizo de mar, entre los cuales se señalaba la existencia de 143 laboratorios (en todo el mundo) que utilizaban

S. purpuratus como el principal organismo modelo para proyectos sobre desarrollo, evolución, y enfermedades humanas, y la asignación (por parte del NIH) de un total de quince millones de dólares para la investigación en el erizo de mar durante el año fiscal 2000. Aun así, la construcción de redes de regulación genética para los principales procesos del desarrollo del erizo, tal como habían sugerido Arnone y Davidson (1997) y Yuh, Bolouri y Davidson (1998) —y el proyecto a largo plazo más importante para Davidson y sus colaboradores en Caltech— implicaba el análisis genómico, por lo que contar con el genoma completo del erizo de mar no sólo facilitaría y aceleraría la investigación en este campo, sino que era cada vez más urgente (sin secuencias con las cuales trabajar, la construcción de redes de regulación era imposible).

Para justificar un proyecto de regulación genética a gran escala, el libro blanco indicaba que, históricamente, el área de mayor impacto de la investigación con *S. purpuratus* era, sin lugar a dudas, el desarrollo embrionario:

el ARN mensajero materno fue descubierto en el erizo; las primeras mediciones que establecieron la *complejidad* y la preponderancia de la distribución del ARN mensajero en un embrión se hicieron en el erizo; las primeras mediciones de las tasas de transcripción y síntesis de proteínas se hicieron en embriones de erizo de mar (Libro blanco del erizo de mar: 3-4; el énfasis es mío).

Buena parte del camino ya estaba recorrido; incluso ya se reportaban avances en el desarrollo de *software* especializado para comparar secuencias genómicas de distintas especies y la construcción de bibliotecas de fragmentos de ADN complementario, es decir, algunos procesos de la investigación con el erizo de mar ya estaban parcialmente automatizados.

Ahora bien, este tipo de ciencia requiere ya no de la automatización *en* el laboratorio, tal como sucedió entre los años sesenta y ochenta, sino de la automatización *del* laboratorio (Keating, Limoges y Cambrosio, 1997). En este nuevo contexto, la automatización por medio de computadoras dejó de ser «una parte integral del aparato experimental» (Spinrad, 1967) para convertirse en «una actividad autónoma» del trabajo experimental (Keating, Limoges y Cambrosio, 1997: 127). De acuerdo con Leroy Hood, el

biotecnólogo estadounidense que recibió, en 2003, el premio Lemelson-MIT ¹⁰ por el desarrollo de tecnologías de automatización que contribuyeron a la secuenciación del genoma humano (y colaborador de Eric Davidson), «obtener una secuencia completa es el trabajo conjunto de una línea de producción, y el uso de los datos resultantes es ciencia» (Smith y Hood, 1987: 934, citado en Keating, Limoges y Cambrosio, 1997: 126). En 2006 se publicó el genoma completo de un ejemplar masculino de *S. Purpuratus* de unos veinte años de edad: «ahora tenemos en forma digital [en una base de datos] el primer genoma de un deuterostomado no cordado» (Davidson, 2006a: 939).

Una vez que se secuenciaron y compararon entre sí los genomas de una variedad de organismos, se hizo evidente que entre los organismos, incluso entre los animales, existe una gran variación respecto de la cantidad de ADN por genoma haploide. El genoma de un mamífero es trescientas veces más grande que el de una levadura, pero el número de genes en el primero no es más de cinco veces más grande que en el segundo. La proporción de secuencias repetidas codificantes y no codificantes (las cuales pueden funcionar como secuencias reguladoras) varía considerablemente. Los genomas de hongos unicelulares, como la levadura, tienen una proporción baja de secuencias no codificantes en comparación con los genomas altamente heterocromáticos de los organismos multicelulares. El genoma de *H. sapiens* no es mucho más grande que el del ratón *Mus musculus*, y ambos expresan conjuntos de genes muy similares a los del erizo de mar, que tiene un genoma bastante más pequeño;

la comparación de estos resultados sugiere que la similitud en la *complejidad* ¹¹ [entendiendo por “complejidad” la longitud total, en nucleótidos, de la secuencia de los distintos ARN mensajeros representados en una población de una especie] de la expresión de conjuntos de genes determinados es un hecho básico de la vida animal, con independencia del tamaño del genoma (Davidson, 2006b: 5).

El almacenamiento de esta información en bases de datos y la identificación de la instrumentación y de los métodos necesarios para lidiar con ellos «lanzó a la biología en la dirección de convertirse en una ciencia ligada a los datos, en una ciencia en la que *todos* los datos de un dominio —como un genoma— se hallaban dispo-

nibles antes de que se entendieran las leyes de ese dominio» (Lenoir, 1999: 27), una ciencia donde los biólogos se encontraban inmersos en un mar de datos ¹².

4.2.3. LA AUTOMATIZACIÓN COMO FORMA DE PRODUCCIÓN

La automatización como mimesis de las operaciones humanas ha sido definida por el sociólogo Harry Collins (1990) como «prótesis social», donde una parte del cuerpo humano o un atributo físico o cognitivo es remplazado por una computadora. En el caso de las prácticas para investigar la regulación genética a partir de los años noventa (que incluyen la secuenciación de genomas completos), la automatización no se gestó en la forma de mimesis, sustitución o prótesis, sino como una forma de producción: «El objeto de imitación no es una manera de hacer algo, sino un medio para *producirlo*» y por ello, «si vamos a ofrecer una descripción de cómo se llevan a cabo las cosas en la ciencia, necesariamente habrá una continuidad narrativa entre la acción de las máquinas y la acción humana» (Keating, Limoges y Cambrosio, 1997: 131; el énfasis es mío). En el campo de la filogenética, esa continuidad entre las máquinas y los humanos se configura como la dependencia de los científicos de las computadoras digitales y los paquetes de *software* que se usan para interpretar resultados e inferir significados, no sólo para hacer cálculos (Suárez y Anaya, 2008), o bien como la expansión de las habilidades de los científicos para descubrir relaciones (filogenéticas) en la naturaleza que, antes de las computadoras, eran inasibles (Hagen, 2001). En el caso de la regulación genética, la introducción de nuevos objetos de estudio (las secuencias) y el desarrollo de herramientas informáticas (como la aplicación BioTapestry) han replanteado el contexto de producción de conocimiento para este campo de investigación.

4.3. DE ERIZOS, HUMANOS Y ROBOTS:

EL CONTEXTO DE PRODUCCIÓN EN EL LABORATORIO DE E. DAVIDSON
Actualmente, el laboratorio de Eric Davidson en Caltech corresponde al tipo de laboratorio híbrido que describieron Keating, Limoges y Cambrosio en 1997: un *colectivo de humanos y no-humanos, inextricablemente compuesto por científicos, máquinas y técnicos* (Keating, Limoges y Cambrosio, 1997: 126). El robot secuenciador

Genetix Arraying está localizado en el Genomics Technology Facility (figura 4.3) y se especializa en la producción de bibliotecas (bancos de secuencias de ADN a los que se llaman genes) de las muestras que provienen del Kerckhoff Marine Laboratory (figura 4.4) ubicado en Corona del Mar, California. Estas bibliotecas se encuentran alojadas en el sistema de bases de datos de acceso libre (SpBase) al que se puede ingresar por internet (figura 4.2). Desarrollada en el Center for Computational Regulatory Genomics de Caltech, SpBase fue uno de los recursos informáticos en los que se basó el proyecto de secuenciación del genoma del erizo de mar (Cameron, et al., 2009).

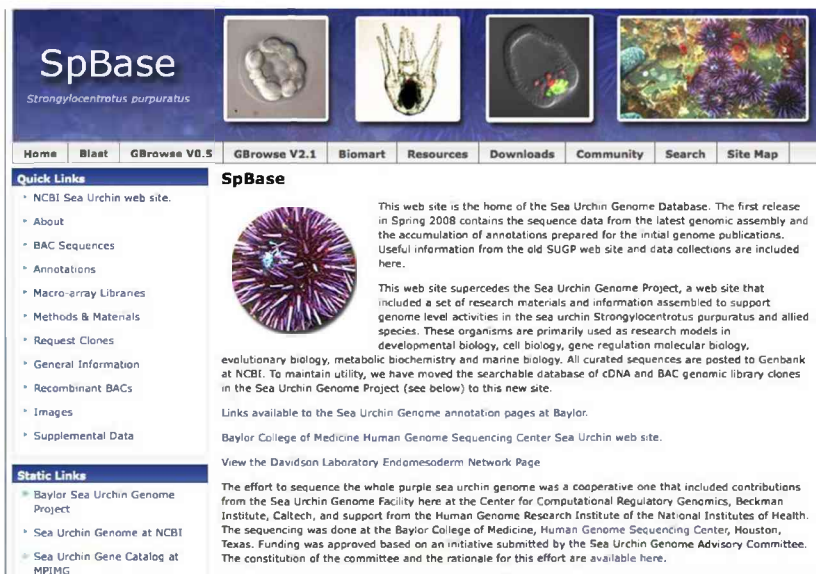


Figura 4.2. Vista parcial de la página principal de SpBase. Nótese la liga al laboratorio de Eric Davidson (www.spbase.org/SpBase/).

Cabe señalar que la colección de datos de SpBase no habría sido posible sin un manejo adecuado de *S. purpuratus* (figura 4.5) y de su elección como modelo experimental ¹³, el cual se inserta en la cultura de trabajo científico de un laboratorio marino que inició T. H. Morgan en 1928.



Figura 4.3. Robot de microarreglos de la marca Genetix, similar al que existe en el laboratorio de Davidson en Caltech. El «martillo» tiene la capacidad de automatizar por completo los procesos que necesarios con un alto rendimiento. El sistema puede purificar y normalizar 800 plásmidos en aproximadamente seis horas.



Figura 4.4. Vista aérea del Kerckhoff Marine Laboratory en Corona del Mar, California, Estados Unidos. El edificio, que antes funcionaba como club de yates (*Palisades Club*), fue adquirido en 1929 por recomendación de T. H. Morgan (fundador de la División de Biología de Caltech). William G. Kerckhoff donó cincuenta mil dólares para su adquisición.



Figura 4.5. Erizo californiano de mar o erizo morado (*Strongylocentrotus purpuratus*). Los erizos de mar son animales globulares de 3 a 10 cm de diámetro. Poseen un esqueleto interno cubierto por placas calcáreas que forman un caparazón, al que se articulan púas móviles (comúnmente llamadas espinas). Viven en los fondos marinos (se hallan frecuentemente en el norte de California, de ahí su nombre común), se alimentan principalmente de algas, y se mueven lentamente a través de podios ambulacrales (unos tubos adhesivos que funcionan como pies).

Este laboratorio es un contexto de producción de redes de regulación genética en el cual se utilizan bases de datos de secuencias genómicas y herramientas informáticas, donde se establecen relaciones como una manera de gestionar los datos y manejar la complejidad del objeto de estudio (el desarrollo embriológico del erizo de mar). El «contexto de producción» permite establecer las relaciones entre las tecnologías material, social y literaria que explican cómo se produce una red de regulación genética (*genetic regulatory network*, GRN).

Así como el éxito de la metáfora de la información en la biología molecular es producto de su aplicabilidad general, el poder de la red parece originarse en su presencia duradera en diferentes dominios, como la economía, las ciencias de la computación o la sociología. Es una noción independiente de contexto que puede aplicarse exitosamente a distintos tipos de sistemas, desde distintos puntos de vista. En el caso que nos atañe, también está vinculada a una rica cultura experimental que combina la embriología, la genética del desarrollo, la bioinformática y la genómica, tal como la que existe en el laboratorio de Davidson en Caltech.

En términos generales, una red es una gráfica que representa un conjunto de elementos de un sistema (nodos) relacionados mediante vínculos (líneas) que indican interacción (Barabási, 2002). La noción de red es bastante antigua. Proviene de la teoría matemática de grafos y ha sido retomada en diferentes campos de

investigación, incluyendo la física, la ingeniería y la sociología ¹⁴. Su uso en el modelaje de los procesos de regulación genética es, sin embargo, bastante reciente. La noción de red cobró importancia para el estudio de la regulación genética hacia finales de los años noventa, lo cual coincide con la automatización de muchos procesos de la investigación en un gran número de laboratorios ¹⁵.

Dos décadas después de publicar la revisión de su modelo original (Davidson y Britten, 1973), Davidson y sus colaboradores desarrollaron un modelo computacional de la regulación genética en el sentido más literal: describieron el promotor del gen *Endo16* como una computadora que opera de manera lógica (Yuh, Bolouri y Davidson, 1998). Evelyn Fox Keller (2000) le ha prestado suficiente atención a este trabajo, describiéndolo como un «modelo de» y un «modelo para» la regulación genética por cuanto es una guía para «hacer tanto como para pensar» (Keller, 2000: S77). La transformación en la tecnología material en el laboratorio de Davidson (la cual Keller registra, de manera simplista, como una forma novedosa de combinar teoría y práctica) se ha acompañado de una transformación en las culturas discursiva y social. Keller (2000) usa el modelo de regulación en redes de Davidson como pretexto para argumentar que podemos encontrar en la biología «una tradicional aversión a separar la teoría del experimento» (2000: S75). Yo leo esta aseveración con cautela. Si bien Keller reconoce (en la nota al pie número 6 de su artículo) que ha habido numerosos intentos vanos por resolver problemas científicos a través de teorías —un ejemplo frecuentemente citado es la tentativa del físico ruso George Gamow por descifrar el código genético—, lo cual muestra que la división teoría/experimento ha tenido algunos seguidores, la crítica de Keller hacia «los intentos por construir una “biología teórica” que pueda interactuar de manera productiva con la biología experimental molecular» (2000: S76) está dirigida a una caracterización muy particular de teoría que refuerza una oposición engañosa entre las distintas facetas de la investigación biológica. El que haya yo hecho hincapié en la naturaleza *teórica* de los primeros modelos de regulación de Britten y Davidson (en el capítulo 3) no significa que desconozca los peligros del pensamiento dicotómico; simplemente describo sus modelos conforme al tipo de tradición de investigación (y el objeto epistémico correspondiente: construir un modelo teórico)

dentro del cual fueron formulados ¹⁶. Esto sirve de contraste con el modelo de Jacob y Monod y la fuerte tradición experimental del Instituto Pasteur (donde prevalecía un objeto epistémico distinto: estabilizar un fenómeno en el laboratorio), la cual, por supuesto, no carecía de teoría. También expone las diferencias y discontinuidades entre los primeros modelos de Davidson y las GRN actuales.

Las metáforas de computadoras (Yuh, Bolouri y Davidson, 1998) y de redes (Arnone y Davidson, 1997; Bolouri y Davidson, 2002, Davidson, McClay y Hood, 2003; Davidson y Erwin, 2006), esto es, la tecnología literaria, que enmarcan los proyectos actuales de Davidson en torno a la regulación de la expresión genética en los eucariontes han sido muy fructíferas. Pero su éxito actual no se explica como la reivindicación de una metáfora —la de baterías de genes— que fue rechazada en el pasado. Aunque la noción de baterías se retiene, redefinidas como «conjuntos de genes que se expresan de manera conjunta porque sus secuencias de regulación *cis* comparten sitios de activación homólogos» (Arnone y Davidson, 1997: 1857), las redes de regulación genética no son simplemente el resultado de la elaboración teórica del modelo original. En 1971, las redes eran estructuras provenientes de procedimientos de reasociación ¹⁷: «cuando el ADN moderadamente fragmentado (peso molecular de cinco a diez millones) se reasocia de modo que sólo puede reaccionar el ADN repetitivo, hallamos unas estructuras grandes que hemos denominado redes» (Britten y Davidson, 1971: 123). Cada hebra de ADN usada para la reasociación contenía varias secuencias repetitivas de otras hebras de ADN. El resultado de este proceso era «una rápida formación y crecimiento de partículas reticulares» (Britten y Davidson, 1971: 123). Hoy, en cambio, las redes se construyen, visualizan y anotan con la ayuda de computadoras. La automatización del laboratorio de Eric Davidson permite construir ese tipo de modelos. Veamos cómo ocurre.

En el laboratorio de Eric Davidson, el ADN y las proteínas que se aíslan de los cigotos de erizos marinos se introducen en el robot conforme a distintos protocolos (que involucran la hibridación de ácidos nucleicos en el mismo robot). Los datos que genera el robot se procesan con un *software* especializado que identifica las interacciones entre distintos genes y factores de transcripción y, final-

mente, se emplea la aplicación BioTapestry o el ambiente NetBuilder para editar y visualizar las GRN. Como indica el resumen del proyecto de investigación de la especificación del endomesodermo de *S. purpuratus*, «La arquitectura de la red está emergiendo de un enfoque interdisciplinario en el que el análisis computacional se aplica a los datos obtenidos a partir de nocaouts de expresión genética y otros métodos, en combinación con embriología experimental» (página web del laboratorio de Eric Davidson ¹⁸).

Según reportan Davidson, McClay y Hood (2003), las GRN se generan a partir de cuatro tipos de información. El primer tipo de información es un conjunto de datos obtenidos de experimentación embriológica previa. Incluye datos acerca de la determinación de destinos celulares y el comportamiento de linajes celulares localizados en distintas partes del embrión. El segundo tipo de información son las observaciones detalladas de «cómo y dónde se expresan cada uno de los genes específicos del endomesodermo» (Davidson, McClay y Hood, 2003: 1477), e implica un análisis genético a gran escala. El tercer tipo de información es el que se obtiene de los análisis experimental y computacional de regulación *cis*, y el cuarto tipo, «que informa directamente a la arquitectura de la GRN», es el análisis vigente de perturbación a gran escala, en el que «la expresión de cada gen de la GRN se bloquea o se altera de alguna forma, y se miden los efectos de ello en todos los demás genes relevantes de la GRN por PCR cuantitativo» (2003: 1477). Cuando la GRN de un proceso del desarrollo del erizo de mar sale a la luz, el modelo es una destilación del conocimiento colectivo acerca de un conjunto de interacciones biológicas cuyo propósito es «explicar por qué estas funciones tienen lugar donde lo hacen y en el tiempo en que lo hacen, cómo se organiza su ejecución» (Davidson, McClay y Hood, 2003: 1480).

Una red de regulación genética es una colección de los componentes de una célula (generalmente genes y proteínas) que interactúan entre sí (indirectamente, a través del ARN y los productos de la expresión genética) y con otras moléculas en la célula. De manera más precisa, las GRN «consisten en las vinculaciones entre distintos sistemas de regulación y los genes que gobiernan» (Arnone y Davidson, 1997: 1857), por lo que se considera que las GRN no son simplemente maneras de representar lo que ocurre al

interior de la célula, sino que los sistemas de control del desarrollo *son* redes de regulación genética:

Puesto que, cuando se expresan, ciertos factores de transcripción siempre afectan múltiples genes blanco, y puesto que los elementos de control de cada gen regulador responden a múltiples tipos de factores de regulación, el sistema medular tiene la forma de una red de regulación genética. Esto es, cada gen regulador tiene tanto entradas múltiples (provenientes de otros genes reguladores) como salidas múltiples (que van a otros genes reguladores), de modo que cada uno se puede considerar como un nodo de la red (Davidson, 2006b: 2).

El modelaje teórico de estas redes se basa en el entendido de que el sistema que se modela es capaz de hacer cálculos; y su construcción se basa en la comparación e integración de conjuntos de datos exhaustivos, la cual «requiere de un gran número de transcritos de ARN mensajero y moléculas proteicas que son medidas simultáneamente y de manera automatizada con alto rendimiento (*high-throughput*) y precisión suficiente» (Winnacker, 2003: 328). El *software* llamado BioTapestry es una herramienta gráfica de modelado, diseñada específicamente para ayudar a la visualización de GRN y la gestión de todos los datos derivados de dichas visualizaciones. El sistema es capaz de importar datos experimentales y generar una red a partir de éstos, o viceversa: exportar los datos que representan el modelo producido. Estos datos experimentales consisten en la cantidad de perturbación en la reacción en cadena de la polimerasa (QPCR). Para cada gen, se anotan las mediciones siguientes: tipo de perturbación, rango de tiempos de la medición, y su valor. Con estos datos es posible generar un modelo gráfico de la red inherente, además de cuadros de cruce de datos, en los que, después de asociar cada medición con un lapso y una región, se especifica en qué tiempos y regiones está activo un determinado gen.

Con la finalidad de ayudar en la gestión y visualización de los datos y las estructuras, BioTapestry permite que el modelado se haga por secciones que, a su vez, pueden contener subsecciones. Puede visualizarse el modelo sólo hasta un determinado nivel, y navegar hacia abajo en la jerarquía (*drill down*) para ir mostrando cada vez más detalle. De este modo, no sólo es más simple la

conceptuación del modelo, sino que permite que varias personas trabajen en diferentes partes del modelo a la vez. Además, BioTapestry puede resaltar sobre el modelo los genes que están activos durante determinado periodo, haciendo más sencillo el entendimiento de las secuencias de creación e interacción. El proceso de modelado manual de una GRN en BioTapestry (Longabaugh, 2005: 15-19) es como sigue:

1. Crear la red inicial, dibujando directamente los genes y otros nodos, y las ligas que representan interacciones entre ellos.
2. Crear un «modelo de instancia», que consiste básicamente en crear regiones visuales en la jerarquía inicial, con el fin de agrupar los nodos y posteriormente asociarlos con sus datos relacionados.
3. Introducir manualmente, o importar de un archivo, los datos: tiempos de expresión para cada elemento del modelo.
4. Hacer desde el sistema los mapeos entre el modelo de instancia y la «jerarquía raíz» (red inicial). Si los datos importados no coinciden con los nombres del modelo, este mapeo tiene que realizarse manualmente.

En el manual de usuario, estos pasos se representan gráficamente de la siguiente manera (figura 4.6).

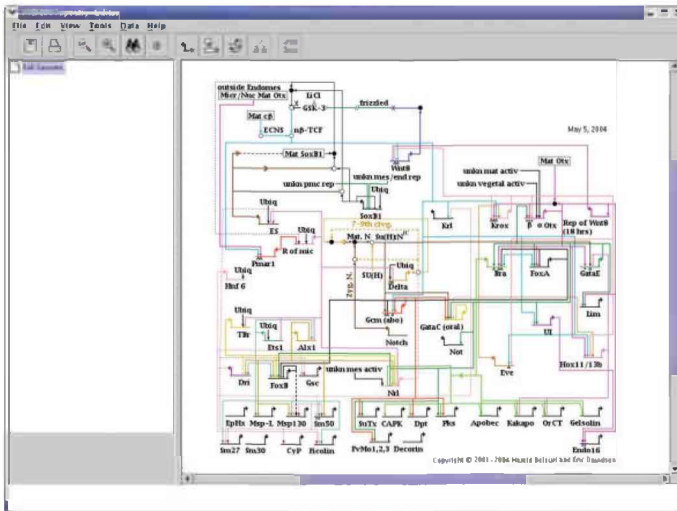


Figura 4.6. Paso 1: crear red inicial.

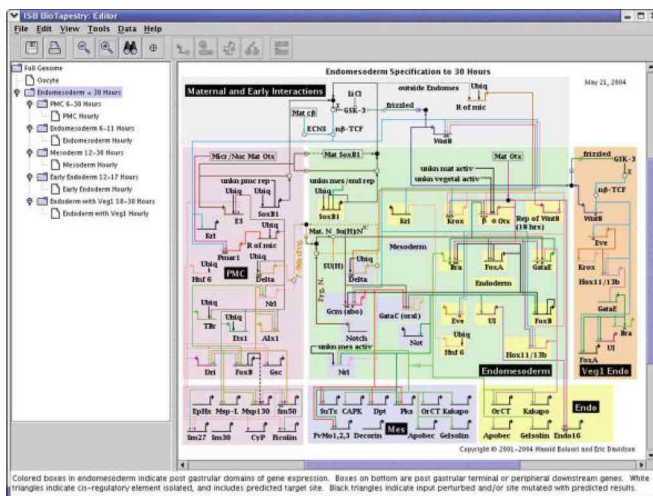


Figura 4.6. Paso 2: crear modelo instancia.

Edit Temporal Expression Data

delta

Default Confidence: normal Note: Internal Use Only

Time (hours)	Region	Value	Confidence
0	MAT	noData	normal
6	P	noData	normal
6	EM	noData	normal
6	EC	noData	normal
9	P	yes	normal
9	EM	no	normal
9	EC	no	normal
12	P	yes	normal
12	M	no	normal
12	E	no	normal
12	EC	no	normal
15	P	yes	normal
15	M	no	normal
15	E	no	normal
15	Ado	no	normal
15	OE	no	normal

Show Advanced Options Apply OK Close

Figura 4.6. Paso 3: introducir datos.

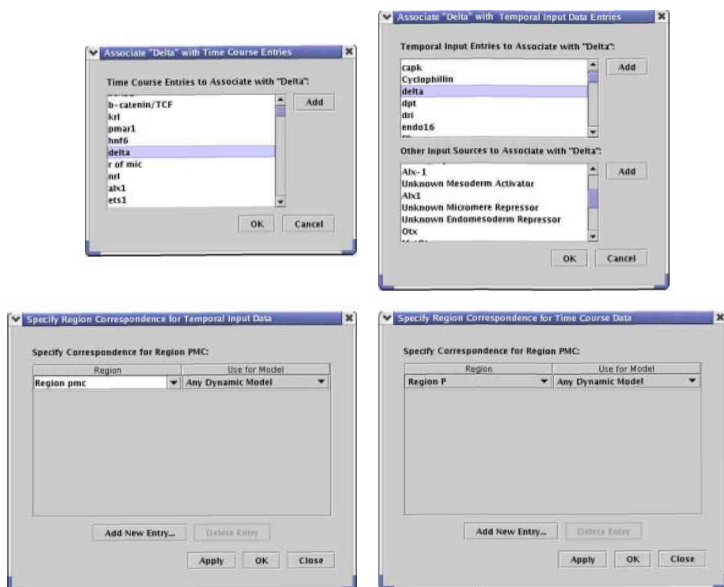


Figura 4.6. Paso 4: ajuste manual de datos.

Con esto se termina de crear el modelo y, una vez refinado (se completan datos, se corrigen posiciones), se puede proceder a exportar el resultado en forma de imagen o en algún formato compatible con otro *software* que pueda continuar el proceso (figura 4.7). Estos datos exportados pueden entonces compartirse con quien quiera utilizarlos, pasándolos antes por algún sistema que sepa reconocer el formato utilizado, o por una hoja de cálculo.

Los pasos del proceso dejan claro que la herramienta tiene una gran utilidad para el manejo del gran volumen de datos y las complejas interacciones entre los genes en el tiempo. La finalidad de esta herramienta es producir diagramas y representaciones gráficas que faciliten la comprensión de un sistema. El modelo puede representar entonces sólo una parte de la totalidad de variables e interacciones del sistema, y, en todo caso, ayudar a descubrir patrones de comportamiento y procesos o secuencias que se repitan. El desarrollo tecnológico probablemente permitirá en el futuro que gran parte del análisis y la organización de los datos se realice de forma automática e, incluso, que se realice alguna interpretación de resultados y generación de conclusiones parciales. Cabe señalar que la automatización sólo consiste en dividir un proceso en partes suficientemente pequeñas como para que se puedan repetir de forma sistemática y siguiendo un algoritmo. La automatización, como hemos dicho, permite *producir* modelos.

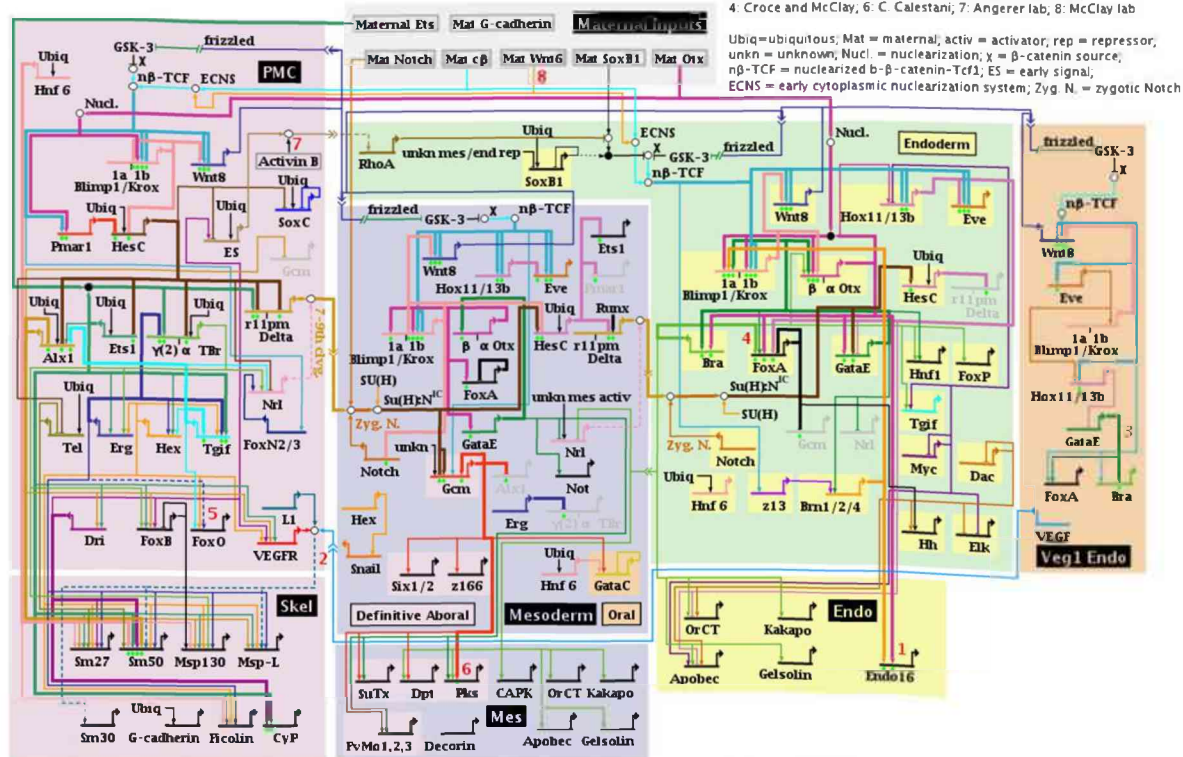


Figura 4.7. Red de regulación genética para la especificación del endomesodermo de *S. purpuratus* a treinta horas de la fertilización, en su última actualización: 6 de agosto de 2009.

4.4. REDES DE COMPUTADORAS, REDES SOCIALES, REDES DE REGULACIÓN GENÉTICA

La idea de que los genes se comportan como computadoras ha tenido importantes implicaciones para entender y modelar los procesos de la regulación genética, y puede argumentarse, como han hecho Fernández y Solé (2006), que entender las propiedades de los genes como si fueran sistemas de procesamiento es un prerrequisito para construir redes. Una vez que el desarrollo animal se entiende como un proceso «programado por instrucciones genómicas reguladoras», donde «los genes reguladores codifican factores de transcripción y señales moleculares, y su expresión se encuentra bajo el control de módulos de regulación *cis* que definen la lógica de las respuestas transcripcionales a las entradas de otros genes reguladores» (Li y Davidson, 2009: 123), es posible construir un modelo computacional cuantitativo que revele estas interrelaciones lógicas que se encuentran alambradas (*hard-wired*) en el ADN (Yuh y Davidson, 1996) ¹⁹. Los vínculos funcionales entre los genes reguladores constituyen las GRN que gobiernan la especificación celular y los patrones del desarrollo (Li y Davidson, 2009).

El contexto de producción en el que se enmarca la construcción de GRN es muy distinto, en términos teóricos, materiales, conceptuales y —de manera sobresaliente— sociales, del contexto en el que Britten y Davidson formularon su primer modelo, en 1969. Hoy Davidson está lejos de ser un «excéntrico»; es un «supernodo» en la extensa red de regulacionistas. Ha podido asegurar una cantidad considerable de recursos económicos, tecnológicos y humanos, y se ha responsabilizado de proveer, a la comunidad de biólogos del desarrollo que trabajan con *S. purpuratus*, herramientas informáticas especializadas, así como de mantener una colección de datos en SpBase. Pero éstos no son logros ni compromisos individuales. Como dice la página principal de SpBase:

La secuenciación del genoma completo del erizo de mar [completado en 2006] fue una labor conjunta que incluyó las contribuciones de la Sea Urchin Genome Facility en el Center for Computational Regulatory Genomics, Beckman Institute, Caltech [donde se aloja la base] y contó con el apoyo del Human Genome Research Institute de los National Institutes of Health [de Estados Unidos]. La secuenciación se realizó en el Baylor College of Medicine, Human Genome Sequen-

cing Center, Houston, Texas. El presupuesto se aprobó con base en la iniciativa redactada por el Sea Urchin Genome Advisory Committee.

La funcionalidad de las bases de datos y la posibilidad de construir las GRN depende, a su vez, de otro tipo de redes: redes de computadoras que constituyen redes sociales (Wellman, 2001). Los vínculos a los que se puede tener acceso desde la página principal de SpBase constituyen redes sociales por cuanto vinculan gente (por ejemplo, a Eric Davidson con Richard Gibbs), organizaciones (a Caltech con Baylor College, donde Gibbs dirige el Centro de Secuenciación del Genoma Humano) y conocimiento que se produce a muchos kilómetros de distancia (el viaje en auto de Pasadena a Houston tardaría más de veinte horas). Se podría dar cuenta de este contexto de producción desde un enfoque sociológico particular —el enfoque de redes— donde son las alianzas entre actores (científicos, instituciones, tecnologías) las que generan este contexto de producción de conocimiento y dentro del cual se gestiona la complejidad. En su forma genérica, el enfoque de redes sociales nos remite a «un mundo construido por múltiples conexiones, con trayectorias poco estables o impredecibles²⁰» (Luna, 2004: 59). Si consideramos a la red de regulación genética como el objeto técnico, esto es, como la estructura integrada por dimensiones naturales (los datos e inscripciones provenientes de las muestras de ADN de los erizos de mar) y sociales (los vínculos informáticos-sociales que permiten construir las GRN) que se encuentra provisionalmente estabilizada (las GRN se actualizan periódicamente, conforme se obtienen nuevos datos), la innovación técnica es la posibilidad que tiene cualquier usuario de una computadora de acceder a la dirección <http://sugp.caltech.edu/endomes/#EndomesNetwork> y descargar la GRN de la especificación del endomesodermo del erizo de mar en su última actualización. Parafraseando a Latour (1991), las GRN son «al mismo tiempo, reales como la naturaleza, narradas como el discurso, y colectivas como la sociedad» (Latour, 1991: 15; citado en Arellano, 1999: 42).

En capítulos anteriores contrasté el tamaño del laboratorio en el que trabajaban Jacob y Monod en el Instituto Pasteur con el de Davidson, que abarca varias instalaciones dentro de Caltech. Después comparé la envergadura del trabajo genómico que practica Davidson con el trabajo genético de Jacob y Monod, atendien-

do a las diferencias en sus culturas materiales y contextos de producción. Ahora bien, esta comparación entre licuadoras y robots secuenciadores puede envolvernos fácilmente en «el drama de la escala» que se encuentra en el núcleo de nuestras intuiciones acerca de la ciencia, su complejidad y nuestra manera de entenderla (Capshew y Rader, 1992). Si bien es cierto que la construcción de GRN requiere instalaciones y presupuestos grandes (el costo de la secuenciación del genoma del erizo de mar se estima en treinta millones de dólares), el tamaño es un parámetro relativo, de modo que recurrir a éste trae consigo el reto de «explicar simultáneamente cómo ha crecido la ciencia y por qué hoy parece particularmente grande» (Capshew y Rader, 1992: 22); de explicar de qué manera una enorme cantidad de recursos y de datos puede traducirse en un cambio cualitativo en el quehacer científico.

La dinámica de la regulación genética se ha representado como la relación entre el citoplasma y el material genético (antes de 1952 no estaba claro que el material genético fuera el ADN), como un mecanismo de represión de la expresión genética donde intervienen tres genes estructurales (el operón o interruptor), como una serie de nodos (baterías de genes) que se expresan simultáneamente, y como redes de genes, proteínas y otras moléculas en las que se aprecian todos los mecanismos mediante los cuales una molécula afecta todas aquellas con las cuales se encuentra vinculada (GRN). Más que constituir soluciones a problemas previamente identificados, lo cual apunta hacia la clausura de las prácticas de los científicos —una suerte de estarse moviendo en una trayectoria definida con antelación— y más que ser manifestaciones de una ciencia cada vez más grande, estos modelos son *innovaciones* en las maneras de dar cuenta de los mecanismos de regulación genética²¹. Surgen en el seno de una dinámica paradójica (donde se aprecia cierta tensión entre reducir y retener complejidad) caracterizada por la apertura (el futuro es incierto; no se garantiza la solución de un problema aun cuando éste puede definirse), restricciones a la predicción y el control, diversidad y espontaneidad de las actividades de los científicos, y procesos competitivos y cooperativos a través de los cuales tiene lugar la acción coordinada (Stacey, Griffin y Shaw, 2000: 12).

Los aspectos históricos y sociales de la regulación genética en los años sesenta, como subrama de la biología molecular, se han desarrollado en el contexto de su condición de ciencia de la posguerra principalmente en tres países aliados: Francia, Estados Unidos y el Reino Unido ²². Aunque dos de los modelos que he analizado (el operón y el de baterías) se ubican en estos países durante los años sesenta (Francia y Estados Unidos), su condición de ciencia de la posguerra es circunstancial al tipo de análisis que aquí presento. Yoxen (1982) sostiene que la biología molecular encajó bien con un sistema militar-industrial de administración de la investigación. En este caso, la administración se hacía con base en las políticas científicas de instituciones filantrópicas como la Fundación Rockefeller. De Chadarevian (2002) considera que la tesis de Yoxen se aplica sólo a un programa de investigación reducido, el de la biología molecular de los años setenta, justo cuando técnicas y tecnologías como el ADN recombinante comenzaban a tener aplicaciones comerciales. Considero que aproximarse al estudio de la regulación genética (una subrama de la biología molecular en los años sesenta, pero una que ocupó también otros lugares en la biología de la posguerra —como los estudios metabólicos— y que ocupa lugares diferentes también en la biología contemporánea —en evo-devo y en la biología de sistemas, por ejemplo) a través de un análisis del manejo de la complejidad permite desvelar otros aspectos de las ciencias biológicas. Como marco epistemológico dentro del cual se produce conocimiento acerca de la regulación genética (en la forma de modelos), una estrategia de manejo de complejidad en los años sesenta no está necesariamente atada a un sistema militar-social del tipo que Yoxen (1982) describe, ni requiere la existencia de transacciones comerciales como las que De Chadarevian (2002) identifica, aunque sí puede dar cuenta de ellas. El tipo de transacciones que cumplen un papel en una estrategia de manejo de la complejidad está orientado a la producción de conocimiento científico (e.g., reducción y retención de la complejidad a través de un sistema experimental, ingreso a una red de investigadores, colaboración en la secuenciación de un genoma o el desarrollo de *software* de código abierto y bases de datos de acceso libre). El contraste entre las estrategias de manejo de complejidad utilizadas para producir modelos de regulación en los años sesenta y setenta con las

estrategias más recientes hace patente este hecho: hablar del manejo de la complejidad no está determinado por un solo tipo de sistema político-económico (militar-industrial) ni por un solo tipo de intercambios (comerciales). Lo que aquí propongo es un camino alternativo, una perspectiva que describo como «gerencial», que se sostiene independientemente de que se cumplan o no estos requisitos.

5. A MANERA DE CIERRE

La tesis de que el manejo de la complejidad en la ciencia implica su reducción es lugar común entre las perspectivas filosóficas que identifican manejo de complejidad con resolución de problemas. Este enfoque ha sido útil de diferentes maneras: ha conducido a la elucidación de estrategias cognitivas y experimentales para abordar los sistemas biológicos complejos; ha expandido las epistemologías del descubrimiento y del experimento del terreno individual al social, y ha arrojado distintas caracterizaciones de complejidad. En el área de la historia de la ciencia, ha producido narrativas importantes (como lo expuse en el capítulo 2). Sin embargo, el enfoque RP, esto es, la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas, también nos ha restringido conceptual y empíricamente. Las nociones de «estrategia» han estado subordinadas al enfoque RP y su caracterización (desde la filosofía de la ciencia) se ha hecho de una manera subsidiaria a la identificación de heurísticas de resolución de problemas, sin poner suficiente atención en las transformaciones de la estructura disciplinaria y en la organización social de las ciencias.

Como vimos en el capítulo 3, la inaplicabilidad de este enfoque para narrar la historia de la regulación genética comienza a manifestarse con el modelo de genes en batería propuesto por Britten y Davidson a finales de los años setenta. Hoy día, en pleno siglo XXI, el enfoque RP deja de ser relevante para entender el contexto de producción de redes de regulación genética. El alto grado de fragmentación e interdependencia de las ciencias biológicas que actualmente abordan el conjunto de cuestiones que se conoce en diversas disciplinas como *regulación genética* hace patente la necesidad de una perspectiva que pueda incorporar los aspectos aparentemente paradójicos de las prácticas científicas y explicar el

surgimiento de los distintos modelos de regulación genética. Las propuestas en torno al manejo de la complejidad formuladas desde el campo de la gestión son, como he hecho ver a lo largo de este libro, útiles para entender lo que está ocurriendo en las ciencias biológicas contemporáneas.

Muchos otros casos del manejo de la complejidad que, como la construcción de redes de regulación genética (GRN), implican la puesta en marcha de una estrategia de investigación en diferentes niveles de organización y ejecución, así como la gestión de enormes bases de datos, pueden beneficiarse de una caracterización como ésta, que nos obliga a poner atención en distintos aspectos (experimentales, técnicos, sociales, discursivos) del manejo de la complejidad y en sus transformaciones.

En lo referente a la historia de la regulación genética, he mostrado que el interruptor, las baterías y las redes son el resultado de la articulación de diferentes tecnologías (material, literaria y social) en contextos de producción muy particulares y que, comparativamente, estos contextos presentan la suficiente invariabilidad como para desalentar una lectura conservadora de la investigación de la regulación genética que enfatice continuidades entre estos modelos a lo largo de los últimos cincuenta años. Tomo prestada una idea del sociólogo Pierre Bourdieu (1976), para encontrar en la ruptura continua de modelos de regulación genética el principio mismo de su historicidad: son frutos de una estrategia de subversión más que de sucesión y, en ese sentido, un modelo de regulación no es precursor de otro, sino que constituye una manera particular de gestionar la complejidad en un tiempo y espacio determinados. La preponderancia que ha adquirido en fechas recientes el modelo de redes invita a una última reflexión. Los estudios de regulación genética (y celular y metabólica) se encuentran actualmente inmersos en un discurso de redes. Cada semana se publica un artículo que trata del comportamiento o modelaje de una red u otra. Además, quienes divulgan el uso de esta noción apelan, en su trabajo, a la universalidad de las redes:

El pensamiento de redes está encaminado a invadir todos los dominios de la actividad humana y la mayoría de los campos de estudio. Es más que otra herramienta o perspectiva útil. Las redes son, por su

propia naturaleza, aquello de lo que están hechos casi todos los sistemas complejos, y los nodos y los vínculos permean todas las estrategias dirigidas a entender nuestro universo entrelazado (Barabási, 2003: 222).

Lo que describe Wigley para la arquitectura como un campo contagiado de una «fiebre de redes» bien se puede aplicar al dominio de la regulación genética: «Estamos rodeados [...] por un discurso de redes sobre las redes. Es como si nuestras tecnologías se alimentaran de una autorreflexión narcisista» (Wigley, 2001: 83). Esta es precisamente la autorreflexión a la que Bourdieu (2004) nos exhorta si hemos de tomarnos en serio la pregunta acerca de la historicidad del conocimiento científico, incluido el que proviene de las ciencias sociales. Si de este libro se puede extraer alguna generalización autorreflexiva, es la que sigue. Parafraseando por última vez a Jacob (1990), el hecho de que la regulación genética pueda interpretarse actualmente en términos de redes no es ni un punto final ni la prueba de que a partir de ahora toda la biología de la regulación va a ser una ciencia de redes.

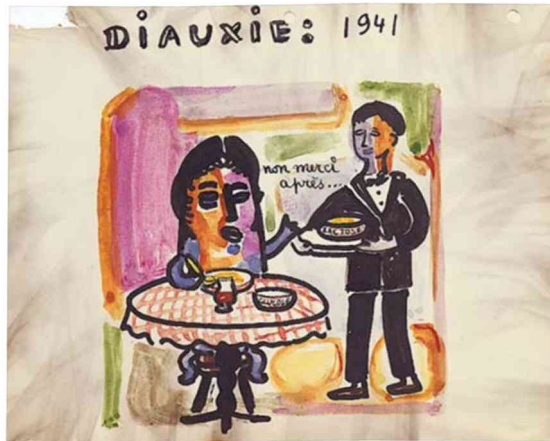
APENDICE 1
HISTORIA ILUSTRADA DEL OPERÓN
ILUSTRACIONES DE F. LAVALLÉ
LEYENDAS ORIGINALES DE G. COHEN



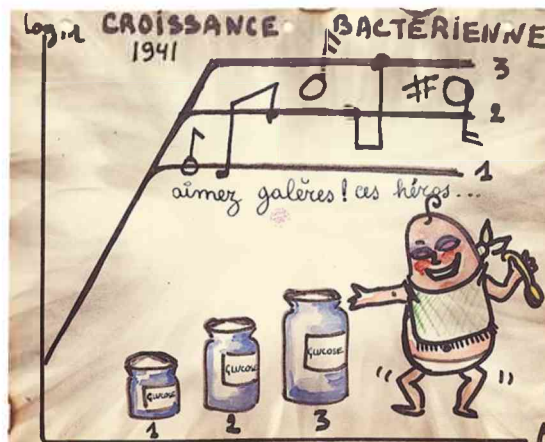
1. «Cuando un prof-fago encuentra otro profago». Juego de palabras que se refiere al hallazgo de la inducción del profago por un profesor especialista en fagos (*prof-fago*). Descubrimiento de bacterias lisogénicas inducibles por André Lwoff.



2. François Jacob, «el *mecanófago* o el ensamblador de nuestros fagos».



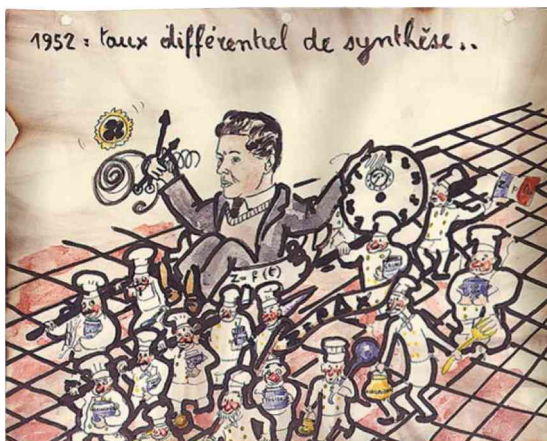
3. Diauxie: 1941. Crecimiento en dos fases: la lactosa no se consume hasta después de la utilización completa de la glucosa. En la ilustración aparece la fecha en la que Monod constató experimentalmente la existencia del fenómeno y acuñó el término *diauxie*.



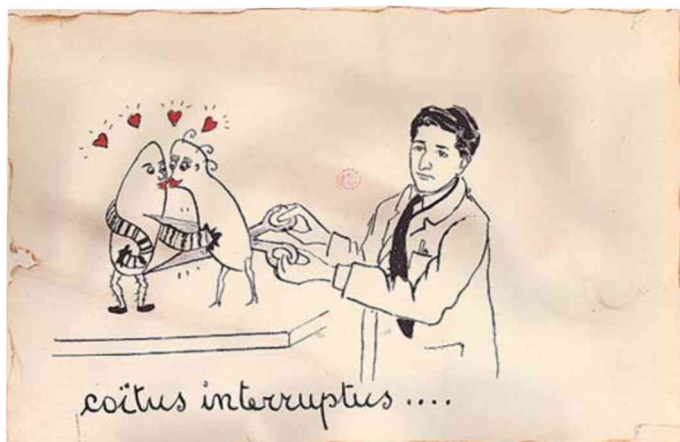
4. Crecimiento bacteriano 1941. Curvas de crecimiento de *E. coli* con diferentes concentraciones de glucosa: a mayor concentración, mayor crecimiento. Leyenda en la ilustración: «¡Disfruten del amontonamiento! Estos héroes...»



5. Condición de gratuidad, identificada por Jacques Monod en 1951. La TMG está representada por un pequeño diablo que asegura la disponibilidad constante de β -galactosidasa al introducir (i.e., inducir la síntesis de) esta enzima en la bacteria *E. coli*. La disponibilidad de esta enzima permite a su vez la hidrólisis de la lactosa (representada en la botella que bebe la bacteria) sin necesidad de pasar por un período de adaptación. Este comportamiento es característico de los mutantes constitutivos.



6. La tasa diferencial de síntesis permite que la reproducción de bacterias se beneficie de la síntesis de una proteína determinada, eliminando así el factor tiempo. Esto es, la presencia de la enzima β -galactosidasa acelera la velocidad de la catálisis química (descomposición de la lactosa) y favorece una ruta de menor coste energético para la bacteria y su consecuente crecimiento.



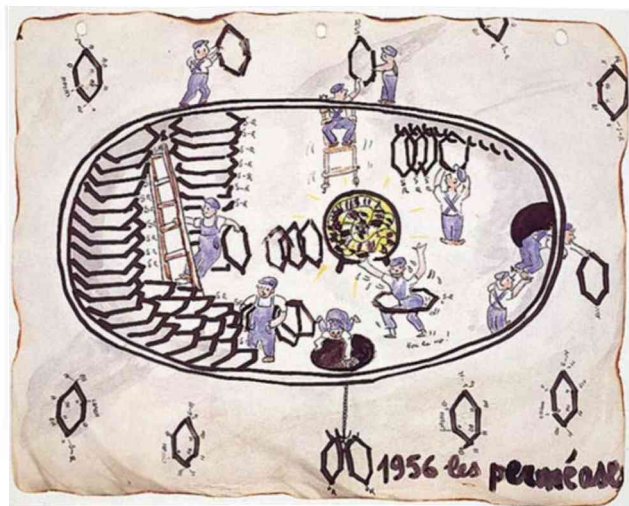
7. Coito interrumpido. Élie Wollman y la suspensión abrupta de la conjugación de bacterias. En la ilustración se muestran unas tijeras, cuando en realidad el proceso fue detenido y las bacterias hembra y macho separadas al batir el cultivo de bacterias en una licuadora común.



8. «Feedback». Control de la catálisis enzimática por el producto final de su actividad. Se aprecia la representación de un modelo cibernético. Se trata de un sistema cerrado donde la acción del sistema en el ambiente causa un cambio en el ambiente, el cual se manifiesta en el sistema mediante mecanismos de retroalimentación que afectan el comportamiento del sistema.



9. El estado no dinámico de las proteínas debía estar representado por el intercambio de constituyentes (aminoácidos) de una proteína con otra. Esta concepción se debía a las condiciones experimentales que ignoraban la fase estacionaria del crecimiento bacteriano.



10. Las permeasas, elementos constituyentes de la membrana bacteriana que permiten la entrada específica de nutrientes.



11. El gen *i* es el que controla diversas actividades enzimáticas: de la galactosidasa, la β -galactosido-permeasa y la galactosido-transacetilasa. Este gen especifica la síntesis del represor *lac*. Resultados de los experimentos Pajamo.



12. Jacques Monod en su laboratorio del Instituto Pasteur. Estudiantes, conceptos, ingredientes.

Fuente: http://www.pasteur.fr/infosci/archives/mon/im_laval.html

APÉNDICE II. EL PAISAJE DE LA REGULACIÓN (1969-1974)

AUTORES QUE ENTABLARON ALGÚN DIÁLOGO CON BRITTEN Y DAVIDSON

AUTORES	MODELO	CARACTERÍSTICAS GENERALES	PARTICULARIDADES
Britten & Davidson 1969	Baterías de genes	Control transcripcional es positivo e involucra ARN regulador; proporción de ADN repetitivo está involucrado en el control transcripcional	Redundancia de genes estructurales (aunque también en otros genes)
Georgiev 1969		Control transcripcional es negativo e involucra ARN regulador; proporción de ADN repetitivo está involucrado en el control transcripcional	Cada unidad de transcripción tiene un único promotor; secuencia de control tipo operador
Waddington 1969	Modificación al modelo de Britten y Davidson (1969)	Control transcripcional es positivo e involucra ARN regulador; proporción de ADN repetitivo está involucrado en el control transcripcional	Mecanismo de doble acción: activación de genes y determinación de destinos celulares; factor controlador entre genes integradores y receptores
Crick 1971	Modelo para la estructura de los cromosomas	Sitios de control de síntesis de proteína dependen de la estructura globular del ADN	Reinterpretación del «dogma central de la biología molecular» en términos de regulación genética
Tsanev y Sendov 1971	Modelo de diferenciación celular	Interacciones altamente específicas entre ADN, histonas y otras proteínas actúan en el nivel de transcripción	Mecanismo molecular bloqueo-desbloqueo; arreglos moleculares determinan destinos celulares
Paul 1972	Teoría general de estructura cromosómica y activación de genes	Control transcripcional es positivo; proporción de ADN repetitivo está involucrado en el control transcripcional	Función de las proteínas no histonas y explicación para el gran tamaño del genoma eucarionte
Elder 1973	Modificación al modelo de Britten y Davidson (1969)	Control transcripcional es positivo e involucra ARN regulador; proporción de ADN repetitivo está involucrado en el control transcripcional	Redundancia de genes receptores, cada gen receptor tiene su propio promotor (esto descarta «acción a distancia»); hnARN como precursor de ARNm
Cook 1973	Modelo de diferenciación celular	Control transcripcional es negativo e involucra superestructura genética (<i>i.e.</i> , cromosómica)	Diferencias en la expresión de secuencias idénticas provienen de las diferencias en la superestructura genética

NOTAS

INTRODUCCIÓN

1 En sentido estricto, se trata de un retorno a los organismos superiores.

Los modelos clásicos de la biología —organismos como la mosca *Drosophila* o el maíz *Antirrhium*— se utilizaban en estudios de genética clásica desde los comienzos del siglo XX, pero, durante la segunda mitad de ese siglo, fueron sustituidos por bacterias y virus para el análisis genético molecular.

2 La sociología del conocimiento científico (SSK, por sus siglas en inglés) defiende un principio básico de simetría, también llamado «relativismo metodológico». Éste sostiene que ningún análisis histórico o sociológico de un debate científico puede o debe asumir, de forma asimétrica, que una posición es verdadera mientras que la otra es falsa, y luego proceder a explicar únicamente las fuerzas sociales que produjeron los conocimientos «falsos» y su resistencia a la «verdad» (la cual, se asume, es producto de causas naturales y no de fuerzas sociales). La SSK recomienda, en cambio, identificar los factores sociales o «extracientíficos» que operan a ambos lados de la controversia. Un trabajo reciente que narra la historia de la polémica entre la teoría del equilibrio puntuado y el neodarwinismo sin caer en un tratamiento asimétrico, y que además toma en cuenta las recomendaciones historiográficas de Shapin y Schaffer, es el de Vladimir Cachón (2008).

3 La idea del *manejo de la complejidad* surgió de extensas charlas sostenidas con Sergio Martínez durante los años 2004 y 2005, así como de mi lectura de un texto de James Griesemer y Grant Yamashita (2005) sobre el manejo del tiempo en los organismos modelo. Si bien esta terminología aparece de manera esporádica en la literatura filosófica (es mucho más frecuente en textos de administración y gestión de empresas, e.g., A.T. Kearney, 2004), el trabajo base de este libro es —hasta donde tengo conocimiento— el primer intento por hacer una caracterización de lo que significa el manejo de la complejidad en las ciencias biológicas. Yo me ocupo de la gestión de la complejidad durante la producción del conocimiento científico, mientras que Biagioli (2006) se aboca a la gestión del conocimiento ya producido (*knowledge management*) y lo hace desde una perspectiva muy distinta: la de la regulación (legal) de patentes y derechos de autor.

- 4 Una excepción es el trabajo reciente de Peter Taylor en el área de los estudios de la ciencia. En su libro *Unruly Complexity*, destaca precisamente la ingobernabilidad de los sistemas ecológicos complejos (Taylor, 2005).
- 5 Cuando habla de «complejidad composicional o constitutiva», Mitchell (2003) se refiere la estructura de los sistemas biológicos y la relaciona con las nociones de sistema complejo de Simon (1969) y de Wimsatt (1974). Véanse las notas 8 y 9 de esta introducción.
- 6 Aunque no queda claro qué criterio de medición de la complejidad se ha usado para decir que la regulación genética es «muy» compleja. McShea (1996) propone cuatro criterios: (1) complejidad no jerárquica de objetos; (2) complejidad no jerárquica de procesos; (3) complejidad jerárquica de objetos, y (4) complejidad jerárquica de procesos (McShea, 1996: 479). La regulación genética se podría evaluar conforme a cada uno de estos criterios.
- 7 Desde los años sesenta ha habido una proliferación de propuestas teóricas con el objetivo de explicar la complejidad (von Bertalanffy, 1968; Kauffman, 1995; Holland, 1996; Clark, 2002; Solé y Goodwin, 2002; Mainzer, 2003). También han proliferado los programas de investigación científica que caracterizan y analizan diversos tipos de sistemas complejos (como el programa multidisciplinario con sede en el Instituto Santa Fe de Ciencias de la Complejidad, fundado en 1986 y localizado en Nuevo México).
- 8 Se entiende por «sistema complejo» aquel que «se compone de un gran número de partes que interactúan de una forma que no es simple. En estos sistemas, el todo es más que la suma de sus partes no en un sentido metafísico último, sino en el sentido pragmático importante de que, dadas las propiedades de las partes y las leyes de sus interacciones, no se pueden inferir de manera trivial las propiedades del todo» (Simon, 1969: 468). Cualquier intento por dilucidar las características comunes a diversos tipos de sistemas complejos exige poner atención en la manera en que éstos se encuentran organizados.
- 9 Un sistema es descriptivamente complejo cuando hace falta utilizar varios métodos diferentes para describirlo adecuadamente. Por ejemplo, un organismo tiene complejidad descriptiva por cuanto hace falta caracterizarlo en distintos niveles de organización, desde diferentes perspectivas teóricas, cada una de las cuales posee un aparato descriptivo diferente (bioquímico, celular, anatómico, embriológico). En contraposición, Wimsatt (1974) caracteriza un sistema como ontológicamente complejo cuando se compone de numerosas partes, cada una de las cuales presenta a su vez propiedades sistémicas (estas partes se denominan subsistemas y también se pueden subdividir en partes).

Las partes interactúan de tal manera que el comportamiento del sistema es distinto del comportamiento de las partes. La complejidad ontológica de un sistema no se puede reconocer sin una descripción previa que le confiera complejidad. Es por ello que se requieren diversos tipos de estrategias para poder aproximarse a un sistema complejo, investigarlo, y obtener conocimiento de él.

- 10 Afirman también que el no apegarse a las heurísticas de descomposición y localización para abordar sistemas complejos no necesariamente implica un rechazo a la posibilidad de construir explicaciones mecanicistas.
- 11 La construcción y la estabilización de fenómenos constituyen el fin epistémico de las tradiciones experimentales. Esto «se encuentra en íntima relación con el desarrollo de artefactos tecnológicos y técnicas experimentales» que permiten generar conocimiento científico con relativa autonomía de las teorías (Suárez, 1996: 34).
- 12 En el campo de las ciencias sociales, la tesis de que la función de la construcción de un sistema es la reducción de la complejidad se encuentra en el centro del trabajo de Niklas Luhmann. Para él, «un sistema surge en la reducción de la complejidad y, de este modo, la complejidad no es un peligro ni una dificultad para el sistema, sino su condición de posibilidad» (Luhmann, 2005: 29). El trabajo de Luhmann es altamente idiosincrásico por cuanto echa mano de un complicado aparato conceptual —un vocabulario muy específico— para articular su teoría de la sociedad. Aunque la exposición cabal de su propuesta (y, por lo tanto, de sus conceptos y definiciones) cae fuera del ámbito de este libro, sí quiero mencionar aquí un aspecto de la teoría luhmanniana que captura la paradoja de reducir la complejidad reteniéndola en el sistema: «Reducción de complejidad significa que una estructura de relaciones entre elementos (de un sistema, de un entorno o del mundo) se reconstruye en un número menor de relaciones en un sistema particular. La complejidad se realiza y mantiene en el sistema sólo mediante reducciones: reducción y mantenimiento de complejidad no están en contradicción, aun si se necesitan mutuamente» (Corsi, Esposito y Baraldi, 1996: 56, 57).

1.

- 1 Información tomada de la página web del laboratorio de Eric Davidson en Caltech: <http://biology.caltech.edu/Members/Davidson> [Consulta: 27/08/2011].
- 2 Shapin y Schaffer (1985) introdujeron el uso de esta terminología para indagar cómo se estabilizaron las prácticas experimentales en la quí-

mica de gases durante el siglo XVII, y cómo esas prácticas generaron conocimiento confiable. Aunque los sitios de producción de conocimiento en los que trabajaban los filósofos naturales Robert Boyle y Thomas Hobbes, en torno a los cuales discuten Shapin y Schaffer, son muy distintos de los laboratorios del siglo XX y de las instalaciones de los centros de investigación en la actualidad, esta terminología es útil porque se puede usar en cualquiera de estos casos para explicar cómo las prácticas experimentales que utilizan cierta tecnología material cristalizan formas específicas de organización social, las cuales son «dramatizadas» en la exposición discursiva de los hallazgos experimentales (Shapin y Schaffer, 1985: 25). Sin embargo, habría que agregar una salvedad a mi uso de la terminología de Shapin y Schaffer. Estos autores se ocupan de la controversia entre Boyle y Hobbes acerca de los medios legítimos para obtener conocimiento científico (el primero valoraba el experimento, mientras que el segundo lo repudiaba). Para Shapin y Schaffer, la controversia científica, como unidad de análisis historiográfico, está anclada en una visión de la ciencia como actividad de resolver problemas, por cuanto las controversias exigen una solución, y la labor del sociólogo y del historiador es averiguar de qué manera «las soluciones a los problemas del conocimiento están enraizadas en las soluciones prácticas al problema del orden social», donde «diferentes soluciones prácticas al problema del orden social encapsulan soluciones prácticas contrastantes al problema del conocimiento» (1985: 15). Lo que en esta obra me interesa examinar, desde un punto de vista crítico, es el problema como categoría histórica, filosófica y sociológica (más que la «verdad» o la «objetividad» en el contexto de una controversia).

- 3 Véase el reporte de investigación del MPIWG 2006–2007, parte 3: “A cultural history of heredity” (pp.115–159): 136. Disponible en: http://www.mpiwg-berlin.mpg.de/PDF/mpiwg_rr0607_dept_3.pdf [Consulta: 15/09/2011].
- 4 La historia más completa sobre el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) es de Paul Rabinow (1996). Uno de los aciertos de *Making PCR: A Story of Biotechnology* es que pone el énfasis en la trayectoria de la PCR, que pasó de ser un objeto de estudio de la bioquímica, cuando se replicaban fragmentos de ADN con el propósito de identificar una mutación en el gen de la beta-globina responsable de la anemia falciforme (el procedimiento completo de marcación, desnaturalización, transcripción, hibridación y secuenciación de un solo fragmento podía tomar varios días), a una tecnología eficiente de síntesis de ADN con aplicaciones potenciales

en la biología molecular, hasta convertirse en una herramienta experimental imprescindible —un *kit* de laboratorio.

- 5 Merece la pena señalar la tensión entre la búsqueda de los orígenes y la tesis de la continuidad histórica, según la cual: cuando un desarrollo científico se presenta como una sucesión de cambios graduales, como una genealogía de actores y de hechos, éste deja de tener un origen cierto (véase Agassi, 1963, sobre la técnica de la emergencia en la historia de la ciencia). A pesar de ello, ambas estrategias se combinan en muchas historias de la biología molecular. *L'essor de la biologie moléculaire* de Saget (1978) es un ejemplo de ello.
- 6 El estatus de metáfora viaja «de incógnito» en el tiempo cuando a una metáfora ya no se la considera tal, a menos que se la examine bajo la luz de un riguroso estudio histórico. Esta característica de algunas metáforas es el resultado de un proceso selectivo, que nos brinda una justificación racional para otorgar cierta confianza a su capacidad representativa (Marcos, 2010).
- 7 Véase Keller, 2002 y 2003, para una discusión sobre la caracterización estándar de estos *problemas*.
- 8 En efecto, los miembros de la red de regulacionistas compartían la noción de *feedback inhibition* (inhibición por retroalimentación), pero también compartían la necesidad de que sus reuniones fueran «informales» y «lo bastante pequeñas» (carta de Bernard Davis a Jacques Monod, 1957, citada por Creager y Gaudillière, 1996: 9) para poder descubrir la diversidad de herramientas y objetivos que sólo podían conocerse al comparar agendas de investigación individuales.
- 9 Originalmente, Medawar publicó el texto que aparece en su compilación de ensayos de 1967 como una reseña crítica del libro de Arthur Koestler, titulado *The Act of Creation* (1964), donde el autor se proponía dar cuenta del papel de la creatividad y la imaginación en el quehacer científico.
- 10 Estrategia y heurística forman parte de la propuesta filosófica de Laudan, quien afirma que es eso lo que realizan las tradiciones de investigación. Una tradición funciona heurísticamente para sugerir una teoría inicial, para etiquetar algunas teorías como inadmisibles, y para influir en el reconocimiento y la comparación de problemas empíricos y conceptuales que las teorías (generalmente en conflicto) quieren resolver.
- 11 Uno de los trabajos más completos (y menos conocidos) que define la racionalidad del descubrimiento científico con base en una metodología lógica de solución de problemas es el de Scott Kleiner (1993). En ese libro, la distinción entre contexto de descubrimiento y contexto de justificación se disuelve por cuanto el descubrimiento se caracteriza

como un proceso lógico similar al de justificación. Por ello —se argumenta— merece la misma atención que ha recibido el tema epistemológico más tradicional de la determinación de criterios de credibilidad e inteligibilidad.

- 12 Véase también el trabajo de los «mecanistas» Machamer, Darden y Craver, 2000; Bechtel, 2006.
- 13 Latour y Woolgar (1981) caracterizan este giro (que ellos denominan *poskuhniiano*) como un viraje de la visión de la ciencia dominada por la teoría, hacia un compromiso con los aspectos experimentales de la ciencia. Para otras caracterizaciones del denominado «giro pragmático» véanse Hacking, 1983; y Shapin y Schaffer, 1985.
- 14 Otros autores, como Pickering (1995) y Martínez (2003), ofrecen nociones alternativas de «prácticas científicas». Para el primero, las prácticas son extensiones de la cultura y su transformación en el tiempo, mientras que para el segundo involucran normas epistémicas. Para una crítica inteligente de la noción de práctica científica, véase Turner, 1994.
- 15 Las tradiciones de investigación (primero caracterizadas por Laudan, 1977) son estructuras que proveen conceptos, habilidades y métodos para la consecución de un fin epistémico (e.g., la construcción de teorías, modelos o la estabilización de fenómenos) y que permiten a los científicos identificarse en grupos (Suárez, 1996, 2001). Suárez (1996) reconoce tres tipos de tradiciones científicas: las teóricas, las experimentales y las descriptivas. Cada una se distingue por el tipo de prácticas asociadas y por el fin epistémico que las caracteriza (i.e., formular teorías, estabilizar fenómenos, construir clasificaciones).

2.

- 1 T. D. Lysenko fue un biólogo y agrónomo ruso que lideró las prácticas de estas disciplinas durante el gobierno de Stalin. Lysenko rechazaba la genética mendeliana y sostenía una teoría de la herencia de caracteres ambientalmente adquiridos. Cualquier desacuerdo con el movimiento científico-político denominado *lysenkismo* fue castigado con severidad a partir de 1948 (biólogos y agrónomos fueron destituidos, exiliados o encarcelados). Lysenko permaneció como director del Instituto de Genética hasta 1965, cuando su experimentación fraudulenta (respaldada por ideología más que por método) y el fracaso agrícola de sus técnicas de mejoramiento de cultivos cayeron por su propio peso. A Jacob le parecía especialmente molesto el que «pudiéramos discutir con los genetistas soviéticos no con base en experimentos, sino a partir de los textos de Engels, y criticar la genética [clásica]

- por su incompatibilidad no con los hechos de la herencia, sino con los preceptos del materialismo dialéctico». Para Jacob, «hacer genética era decir no a la intolerancia y al fanatismo» (Jacob, 1988: 210).
- 2 En su texto de 1947 («The phenomenon of enzymatic adaptation and its bearings on problems of genetics and cellular differentiation»), Monod recoge sus impresiones sobre los trabajos en genética serológica y sigue de cerca los análisis inmunohistoquímicos en *Neurospora*. Pero, en todo momento, Monod subraya «el papel central de la especificidad biológica para el discurso de la organización y su relación con los compromisos epistémicos y experimentales de Monod y sus colaboradores en el Instituto Pasteur» (Kay, 2000: 54).
 - 3 Se han identificado recientemente operones en eucariontes como el gusano plano *Caenorhabditis elegans*. Véase Blumenthal, 2004, para una revisión de estos hallazgos.
 - 4 Véase también Martínez y Suárez, 2008: 44.
 - 5 Para un análisis de la crítica de Abir-Am al papel central de la Fundación Rockefeller en el desarrollo de la biología molecular, y su relevancia para la historiografía del enfoque de resolución de problemas, véase García Deister, 2011.
 - 6 Entre 1921 y 1925, Jules Bordet y Mihai Ciuca (del Instituto Pasteur en Bruselas) encontraron que un cultivo de *E. coli* (cepa 88 de Gildmeister y Herzberg) purificado se lisaba espontáneamente. Bordet llamó a este fenómeno *lisogenia*, y pronto se encontraron otras bacterias con características similares. Ya que no se podía excluir la posibilidad de contaminación externa (después de la purificación sencilla), la lisogenia mantenía un estatus incierto entre la comunidad científica. Los lavados sucesivos con anticuerpos evitaron esta contaminación, pero el estatus de la lisogenia no se modificó inmediatamente. Durante más de dos décadas se consideró que la lisogenia era un artefacto. Las características del sistema bacteria-fago temperado que contribuyeron a su estatus indefinido (a diferencia del sistema bacteria-fago virulento utilizado por el grupo estadounidense del fago) le confirieron también la ventaja de ser un sistema «epistemológicamente abierto» y, por lo tanto, más productivo que el estadounidense (Peyrieras y Morange, 2002).
 - 7 Se refiere a la facilidad con la que las partículas virales (ácidos nucleicos) que libera el profago se incorporan en las bacterias. La tasa de adsorción se representa con una curva.
 - 8 Las lisozimas son una familia de enzimas que dañan la pared celular de las bacterias mediante la catálisis de un proceso químico denominado hidrólisis (el rompimiento de moléculas de agua, constitutivas de la pared celular, en iones de hidrógeno e hidróxido).

- 9 Félix d'Hérelle fue el primero en identificar un bacteriófago (1917) e insistió en que se trataba de un parásito obligatorio de las bacterias. Bordet y Ciuca (1920), por su parte, favorecían la hipótesis del principio activo. Eugène y Elisabeth Wollman (1921) lo consideraban un conjunto de corpúsculos hereditarios, mientras que Hermann Müller (1927) sostuvo la tesis de que el bacteriófago guardaba cierta similitud con los genes. Una razón por la cual la estructura y la función del bacteriófago resultaban en ese momento inescrutables era que eludían toda observación al microscopio. Sólo cuando la empresa RCA instaló el primer microscopio electrónico en Estados Unidos se pudo examinar la estructura de un bacteriófago (véase Rasmussen, 1997). A partir de sus observaciones, Luria, Delbrück y Anderson concluyeron, en 1943, que el bacteriófago tiene una estructura que consta de una cabeza y una cola, y que la replicación del fago debe ocurrir dentro de la célula bacteriana, pues no se observan partículas virales hasta que ocurre la lisis (véase Kay, 1993, capítulo 8).
- 10 Véanse Brock, 1990; Kay, 1993, y Holmes, 2006.
- 11 Véase Brock, 1990, capítulo 6, sección 6.6.
- 12 De acuerdo con Peyrieras y Morange (2002), el grupo del Instituto Pasteur mantuvo un interés sostenido en los paralelismos entre la lisogenia, el comportamiento de algunos virus de plantas y animales, y el desarrollo del cáncer. Estos historiadores sostienen que Lwoff y Jacob discutieron sobre «la posibilidad de una alternancia entre fases activas e inactivas que caracterizan tanto algunas enfermedades virales, como la evolución de algunos cánceres» (Peyrieras y Morange, 2002: 425). En este sentido, el hecho de que los franceses usaran fagos temperados se explica, en parte, por su apego a una tradición biomédica, aunque posteriormente se hizo patente un empeño por independizar la investigación biológica de la biomédica en el Instituto Pasteur (Gaudillière, 2002).
- 13 De acuerdo con Lily Kay (2000), los modos de argumentación derivados de las ciencias físicas y matemáticas eran «sospechosamente elegantes» para los bioquímicos: «sus teorías arriesgadas y sus generalizaciones a partir de muestras limitadas distinguían a los biólogos moleculares de las ciencias que les precedieron (i.e., microbiología, genética microbiana y bioquímica)» (Kay, 2000: 16).
- 14 Avery, MacLeod y McCarty, 1944; Hershey y Chase, 1952; véase también Holmes, 2001, sobre el trabajo de Meselson y Stahl acerca de la replicación del ADN. Olby (1974), por su parte, hace un relato exhaustivo de los sucesos que condujeron, en su interpretación historiográfica, a la solución del problema de la estructura molecular del ADN.

- 15 Como hace notar Lily Kay (2000), el trabajo de Hershey y Chase se inscribía en el programa de investigación que intentaba elucidar las bases físicas y químicas de la especificidad biológica. En este sentido, sus resultados mostraron «que los ácidos nucleicos y no las proteínas eran los portadores de la especificidad genética» (Kay, 2000: 55).
- 16 Kay (1993: 254) se refiere a la lisogenia como un problema oscuro (*the murky problem of lysogeny*).
- 17 Véase también Holmes, 2006, cap. 4.
- 18 Véase la historia ilustrada del operón, especialmente la figura 1, «Cuando un prof-fago encuentra otro profago», en los apéndices.
- 19 Véase Kay, 1993 y 2000, donde comenta que, desde la década de 1950, la biología molecular ha estado impregnada de imágenes teístas. Esta alusión a la «iglesia del fago» y a la condición sacerdotal de Delbrück implica, según Kay, que los practicantes de la biología molecular ejercían una especie de biopoder divino. En un mundo científico, donde «el libro de la vida» está escrito no en el lenguaje de dios, sino en el lenguaje de la información, sólo los expertos en el libro genómico de la vida pueden desplegar semejante biopoder (Kay, 2000: 36).
- 20 En 1952, André Lwoff organizó el Primer Congreso Internacional del Bacteriófago, que duró una semana y tuvo lugar en Royaumont, Francia. La organización de este evento consolidó su posición frente al grupo del fago. Otro resultado del congreso fue el reconocimiento consensuado de las tres fases del bacteriófago: estado infeccioso, estado vegetativo y profago (Brock, 1990).
- 21 Jacob (1971, 1988) habla del almuerzo comunitario como un momento para compartir (se discutía de todo, desde política hasta música, fluctuando entre el inglés, el francés y el *franglais*) y conocer a sus colegas (había quienes llegaban armados con un emparedado, mientras que otros freían un pedazo de carne en el mechero de Bunsen). El único inconveniente era que Jacob tenía que esperar a que todos terminaran de comer y beber café para volver a sus experimentos (ninguno se retiraba sin beber el café que Marguerite —esposa y colaboradora de André Lwoff— preparaba concienzudamente). Para conocer otras recapitulaciones de los miembros del Instituto Pasteur durante esta época, consúltese la compilación de Monod y Borek (1971) y, tras la muerte de Monod, la de Lwoff (1979).
- 22 Dienert, 1900; Stephenson y Strickland, 1932; Stephenson y Yudkin, 1936; Stephenson y Gale, 1937.
- 23 Karström, 1938.
- 24 Primero lo llamó *attaque préférentielle*, pero pronto optó por el término *diauxie* (Monod, 1941). Monod se empeñaba en encontrar los términos más adecuados para describir los fenómenos biológicos. Ya como

- director de laboratorio en el Instituto Pasteur, formó el Comité de Nombres, el cual proponía variaciones y aprobaba para su publicación cualquier neologismo acuñado en el ático (véase Lwoff, 1979).
- 25 Véase también la historia ilustrada del operón, especialmente las figuras 3 («Diauxie: 1941») y 4 («Crecimiento bacteriano 1941») en los apéndices.
- 26 El congreso de 1946, organizado por el entonces director de Cold Spring Harbor, Milislav Demerec, es histórico porque la guerra había mantenido separados a los científicos del campo de la biología, y este congreso representó la primera oportunidad de reunirlos después del conflicto.
- 27 Se denomina *one-step growth* al análisis experimental en el que se infectan bacterias con un alto número de fagos virulentos. La mezcla de fagos y células bacterianas se diluye y se sincroniza la infección (esto es, se sincroniza la replicación del fago en cada muestra de la mezcla). Como resultado de la sincronización, la interacción de los fagos con la población de bacterias se interpreta como una sola interacción entre fago y célula. La infección se visualiza en función del tiempo mediante el uso de placas: se cuenta el número de placas virales que forma una muestra y a partir de éste se puede calcular la concentración del fago. Este tipo de análisis experimental fue diseñado por E. L. Ellis y Max Delbrück, cuando demostraron que los virus se reproducen en un solo paso y no exponencialmente, como hacen los organismos unicelulares (Ellis y Delbrück, 1939).
- 28 Ello sin proponerse aludir a la inducción del profago.
- 29 En la figura 8 de la historia ilustrada del operón («Retroalimentación») se muestra una representación de este sistema cibernético cerrado donde hay retroalimentación negativa.
- 30 Holmes (2006) menciona que el estudio de enzimas adaptativas creció geográficamente a partir de 1951. En Estados Unidos se hallaba Sol Spiegelman, y en Inglaterra Martin Pollack; ambos aportaron nuevas evidencias y también nuevas teorías acerca de la inducción de la biosíntesis enzimática. Sin embargo, Jacques Monod se mantuvo como la figura dominante y la autoridad en el tema.
- 31 Véase Holmes, 2006, cap. 4.
- 32 Véase la historia ilustrada del operón, especialmente la figura 5 («Condición de gratuidad»), en los apéndices.
- 33 Véase la historia ilustrada del operón, figura 2 (François Jacob, «el mecanófago o el ensamblador de nuestros fagos»), en los apéndices.
- 34 Peyrieras y Morange (2002) identifican dos posturas en lo que atañe a la naturaleza del profago: la endógena y la exógena. Félix d'Hérelle y Max Delbrück eran representantes de la exógena, mientras que Eugè-

ne y Elisabeth Wollman pensaban que el fago era un producto de la propia bacteria. «A pesar de la atención que Lwoff le había puesto al trabajo de los Wollman, él y Jacob adoptaron la postura exógena en 1950: se alinearon inmediatamente con el grupo del fago» (Peyrieras y Morange, 2002: 426).

- 35 Lily Kay (2000) observa que el lenguaje de la información no penetró en las ciencias bioquímicas sino hasta la década de los sesenta. Los enzímólogos que, como Monod, se enfocaban en los aspectos dinámicos de las reacciones, ignoraron las representaciones informacionales durante la década de 1950 a pesar de que ya se utilizaban en otros ámbitos (i.e., en el análisis genético, donde la herencia se interpretaba como el procesamiento de la información contenida en los genes). Jacob se mostró más receptivo a este discurso que Monod, aunque ambos coincidieron más adelante en la adopción de un modelo cibernético para describir la regulación genética como un fenómeno de retroalimentación.
- 36 Tatum y Lederberg, 1947; Cavalli-Sforza y Heslot, 1949; Hayes, 1952.
- 37 Véase también la historia ilustrada del operón, especialmente la figura 7 («Coito interrumpido»), en los apéndices.
- 38 En este momento ya se conocían varios mapas genéticos de procariontes: el primer mapa de *E. coli* K-12 se elaboró en 1947 (Joshua Lederberg), y un año después se trazó el primer mapa genético de un fago (Alfred Hershey y Raquel Rotman). El *habitus* de construir mapas genéticos provenía del grupo morganiano de los «drosophilistas» e implicaba una producción organizada de mutantes, entrecruzamientos y datos estadísticos. La cultura del fago importó rápidamente esta práctica, pero, salvo por unos cuantos investigadores (como Jacob), no se diseminó con tanto éxito entre los microbiólogos franceses. El mismo año en que Jacob y Monod publicaron su modelo del operón, Seymour Benzer publicó los resultados de su trabajo con el sistema T4 r11. Había hallado la manera de cartografiar la estructura fina de los genes con una resolución que permitía identificar mutaciones en el nivel de los nucleótidos (Benzer, 1961).
- 39 Los trabajos de Wollman y Jacob también tuvieron un papel importante en la determinación de la circularidad del cromosoma bacteriano. La totalidad de su trabajo conjunto se publicó en la forma de un libro titulado *Sexuality and the Genetics of Bacteria* (1961).
- 40 Wollman y Jacob (1955) «Sur le mécanisme du transfert de matériel génétique aux cours de la recombinaison chez *Escherichia coli*».
- 41 Véase la historia ilustrada del operón, especialmente la figura 11 («El gen *i* es el represor»), en los apéndices.
- 42 Véase la historia ilustrada del operón en los apéndices.

- 43 Véanse también las reflexiones de Mendelsohn (1992) sobre el traslado de las formas de productividad industrial al laboratorio, y sobre el trabajo científico entendido como «líneas de montaje».
- 44 Esta disminución en la variedad y el número de conceptos —del espacio grafemático, en el sentido de Rheinberger 1997b— para describir los fenómenos de los que se ocupó la biología molecular durante el siglo XX se ha descrito recurriendo a la imagen de un reloj de arena, donde el cuello del reloj corresponde a este adelgazamiento teórico y conceptual en la historia de la herencia. Para una discusión de varios autores en torno a esta imagen, véase el Preprint 392 (2010) de MPIWG: *The Hereditary Hourglass. Genetic and Epigenetics 1868–2000*.
- 45 Véase Kay, 1993: 225.

3.

- 1 Véanse Crick, 1982, 1988; Jacob, 1998.
- 2 Véase Crick, 1982.
- 3 Griesemer (2002) sostiene que lo que se denomina «epigenético» (esto es, más allá de los genes) depende de lo que se denomina «genético», de modo que esta marginación del papel del ambiente y las causas epigenéticas de la herencia debe entenderse de manera contextualizada.
- 4 La frase original de Monod: «*Tout ce qui est vrai pour le Colibacille est vrai pour l'éléphant*». Véase la figura 3.1 «L'éléphant et l'*Escherichia coli*, diciembre de 1972».
- 5 La noción de *redes* no era una noción utilizada por los actores; corresponde más bien a la interpretación que hace Morange de las dos versiones del operón propuestas en 1961. Dice Morange: «entonces eran posibles dos modelos de regulación genética: uno veía esta regulación en términos de un genoma estable, bajo el control de redes de genes reguladores; el otro ligaba la regulación de la expresión genética a una modificación estructural del genoma que ocurría durante la vida del organismo» (Morange, 1998: 159). Véase la figura 2.4 del esquema original del operón en el capítulo 2.
- 6 El ADN satélite recibe este nombre porque constituye una fracción del ADN que forma bandas «satélite» cuando se centrifuga en gradientes de cloruro de cesio (Britten y Kohne, 1968).
- 7 Una de las primeras funciones que Britten y Waring le atribuyeron al ADN-satélite fue su papel en el amortiguamiento de mutaciones. «Probablemente —sostenían— existe una relación entre la duplicación génica y la tasa de evolución [...]. Si una copia del gen se conserva prácticamente sin cambio [generado por] presiones de selección, en-

tonces otras copias son libres de mutar siempre y cuando no se generen productos deletéreos» (Suárez, 1996: 107). Como veremos en el transcurso de este capítulo, las interpretaciones acerca de la función *reguladora* del ADN-satélite que se hicieron más adelante, se postulaban desde una perspectiva que no estaba tan constreñida por el enfoque genetista-adaptacionista de estas primeras especulaciones.

- 8 Paul Doty no solamente fundó el Departamento de Biología Molecular en Harvard, sino también el Belfer Center for Science and International Affairs, con sede en la misma universidad, y fue un reconocido experto en asuntos internacionales durante la guerra fría.
- 9 Hacia finales de los años cincuenta, la hibridación de ADN aportó evidencia de que el modelo de Watson y Crick (1953) podía dar cuenta de la duplicación del material hereditario y que la doble hélice no se superenrollaría al separarse ambas hebras, como argumentaban algunos biólogos moleculares (Max Delbrück era el mayor defensor de esta tesis; véase Holmes, 2006, para mayores detalles sobre la discusión).
- 10 Gehring dice también que «unos años más tarde, sin embargo [Davidson] se convirtió y felizmente clonaba genes homeobox de sus adorados erizos de mar» (Gehring, 1998: 53). Huelga decir que la elección de un fructífero modelo experimental (*S. purpuratus*) cambió radicalmente el trabajo de Davidson. Examino estos aspectos en el capítulo 4.
- 11 En la segunda edición del libro de texto *Molecular Biology of the Gene*, James Watson escribió sobre la tesis del collar de perlas: «Hasta hace muy poco tiempo, las ideas anteriores se generalizaban mediante el eslogan “un gen, una enzima”. Ahora sabemos que una expresión más correcta es “un gen, una cadena polipeptídica”» (Watson, 1970: 240).
- 12 Este es un supuesto de la genética molecular del desarrollo contemporánea, pero muchos biólogos evolucionistas del desarrollo no lo comparten ya que implica reducir buena parte del desarrollo embrionario a los mecanismos de la genética. Quizás Britten y Davidson fueron de los primeros en hacer explícito este supuesto y en proponerlo como una posible heurística de investigación.
- 13 Conforme al código genético, tres bases nitrogenadas (A, T, G o C, en alguna de sus combinaciones) constituyen un codón que se traduce en un aminoácido. Aunque cada codón representa un aminoácido, algunos aminoácidos se pueden formar a partir de varios codones diferentes. Esto se denomina «redundancia del código genético» que es distinta de la redundancia del genoma, la cual se entiende como la existencia de secuencias repetidas de ADN.
- 14 En ese momento se pensaba que la presencia de histonas —proteínas alrededor de las cuales se empaquetan los filamentos de ADN en cromosomas— era una característica estructural que distinguía las

células eucariontes de las procariontes. Por su probable intervención en la transcripción del ADN (podrían permitir o no el desenroscamiento de los filamentos), eran buenas candidatas a tener una función reguladora.

- 15 Años después de la publicación de este texto clásico en la sociología de la ciencia cobró importancia la tesis (contraria) de que una de las marcas de la tecnociencia es la debilitación de la acción individual en favor de la impersonalidad, la institucionalización y la distribución de la autoridad científica. En mi interés por rescatar el planteamiento de Bourdieu tiene eco el reciente intento de Shapin (2008) por mostrar cómo «cuanto más nos acercamos al corazón de la tecnociencia, y cuanto más nos acercamos a los escenarios en los que el futuro tecnocientífico se gesta, mejor se aprecia el papel de lo personal, lo familiar e incluso lo carismático» (Shapin, 2008: 5). En el capítulo 4 muestro cómo esta maniobra de Davidson le sería útil más adelante.
- 16 Rheinberger usa este término para referirse a los sistemas experimentales: «los sistemas experimentales son máquinas para reducir complejidad, pero para no caer en la trivialidad, deben mantenerse conectados a la complejidad de un “horizonte epistémico”» (Rheinberger, 1997a: S247); no obstante, creo que es útil para describir el reto que reconocen Davidson y Britten (1971) de establecer una correspondencia entre la complejidad (epistémica) del modelo y la complejidad (óptica) del desarrollo de los organismos eucariontes.
- 17 El hecho de que todas las células de un organismo sean genéticamente idénticas, pero capaces de diferenciarse, ya era un reto reconocido desde los tiempos de August Weismann, hacia finales del siglo XIX (véase Griesemer, 2002).
- 18 En la terminología de Keller (2000), el modelo de 1969 era un «modelo de» pero no un «modelo para». Al mismo tiempo, el hecho de que el modelo invocara varios cientos de baterías de genes lo mantenía a distancia de maniobras deterministas de búsqueda del «gen para», aun cuando hacía referencia al lenguaje de la información.
- 19 Según Brandt (2010), la metáfora de la reprogramación nuclear es una reconfiguración de la metáfora genérica, más antigua, del programa (genético) desde la biología del desarrollo, con miras hacia una reformulación también del viejo campo de la epigenética (que subraya las contribuciones extranucleares en el desarrollo de los organismos).
- 20 Sobre la imposibilidad de disociar la complejidad del objeto de estudio y la de la empresa científica, para hablar de «manejo de complejidad». Griesemer agrega: «Supongo que mi reacción inicial [a las ideas de William Wimsatt] es que lo que me gusta de su tesis difusa es que captura algo de la actitud del tipo constructivista, sin caer en un

relativismo recalcitrante: los biólogos pueden manejar la complejidad al cambiar el mundo —superando las resistencias de los objetos mismos, domándolos, editándolos, reproduciéndolos, etc.— así que no hay una línea clara que divida la decisión de manejar los datos y el proceso de cambiar la naturaleza de los organismos» (comunicación personal).

- 21 En 1993, Richard Roberts y Phillip Sharp recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de los genes partidos. Véanse Shampo y Kyle, 2003; y Sharp, 2005.
- 22 Véanse Suárez, 2001; y García Deister y Suárez, 2010.
- 23 Un análisis de las tendencias de investigación entre 1971 y 2009, publicado en el *Journal of Molecular Evolution*, indica que hacia la década de 1990 hubo un incremento en el uso de técnicas de hibridación de ácidos nucleicos. En primera instancia, pareciera que la hibridación se estaba utilizando para determinar distancia genética y construir filogenias, pero una revisión más cuidadosa de los artículos representados en estas búsquedas revela que ocurría algo muy diferente. La hibridación de ácidos nucleicos se utilizaba cada vez más como un método para identificar cambios en el genoma que pudieran tener consecuencias para la regulación transcripcional, que para designar relaciones filogenéticas entre distintas especies (véase Suárez, 2009). Estos datos dan evidencia de que la hibridación tenía un uso genómico-estructural, y no molecular-genetista.
- 24 Suárez ha señalado que este hecho, aunado al uso tan distinto que les daban a las técnicas de hibridación, excluyó a Britten y a Davidson de los debates acerca de la aplicación de estas técnicas para el estudio de la evolución humana que estaban a punto de explotar (véase García Deister y Suárez, 2010). El debate ocurrió entre los más destacados filogenetistas moleculares, y finalmente condujo a la práctica desaparición de la hibridación de ADN como un medio para generar distancias evolutivas. El debate fue protagonizado por Sibley y Ahlquist, ambos ornitólogos convertidos en antropólogos moleculares, y por los antropólogos moleculares Vincent Sarich y Jonathan Marks. Véanse Marks, 2002; Marks, et al., 1988; Sarich, et al., 1988, 1989; y Suárez, 2010.

4.

- 1 Gary Felsenfeld es el actual director del Laboratorio de Biología Molecular del National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, (NIDDK) de Estados Unidos. Se le conoce por haber hallado, junto con Alexander Rich y David R. Davies, la primera triple hélice en un ácido ribonucleico (ARN). Este descubrimiento, denominado el

FDR triplex (en honor a sus descubridores), desveló la diversidad de estructuras que pueden formar los ácidos nucleicos. El 15 de julio de 2005, Felsenfeld recibió un homenaje, al que asistió Eric Davidson. David R. Davies también estuvo presente y, acerca de la trayectoria científica de Felsenfeld, dijo: «la historia de su carrera es la historia del campo de la ciencia de la transcripción».

- 2 En un artículo publicado un año después del coloquio, que Britten tituló «Inserción de secuencias de ADN y variación evolutiva en la regulación genética», presenta ejemplos y datos que apoyan la tesis de que ciertos segmentos de ADN repetitivo o elementos móviles han sido insertados durante el curso de la evolución en regiones de algunos genes cuya función se conoce y ahora afectan el control de la expresión genética.
- 3 Para el filósofo Andrew Feenberg (1999), la tecnología ha modificado también la forma en la que la ciencia se vive culturalmente, así como la estructura social y política de las sociedades modernas. Desde su perspectiva, además, entender la tecnología y utilizarla abre caminos para la democratización de la ciencia.
- 4 Esta idea se recoge en el aforismo «si los puedes rociar, son reales» (Hacking, 1983), a propósito de la posibilidad de manipular electrones al «rociarlos» en la forma de un haz de positrones o electrones para formar imágenes de objetos diminutos (lo que ocurre con un microscopio electrónico). Para un análisis de esta idea con ejemplos de la mecánica cuántica, y de las críticas que ha recibido esta definición del realismo científico, véase Norris, 2000.
- 5 Sobre la historia de la «digitalización de la vida» durante los años sesenta, véase November, 2006, trabajo que también hace un análisis de cómo la biología pasó de ser un ejemplo canónico de ciencia que *no* podía computarizarse a ciencia que *sí* podía hacerlo (dentro de un enfoque de resolución de problemas).
- 6 Ejemplos contemporáneos de sistemas que simulan el «descubrimiento científico» mediante la solución de problemas son Meta-DENDRAL, MECHEM, RX, SYNGEN, GOLEM, 49er, e IMEM. De éstos, solamente Meta-DENDRAL, MECHEM y GOLEM han hecho aportaciones en un dominio particular: Meta-DENDRAL en la espectrofotometría de masas, MECHEM en la química y GOLEM en la química farmacéutica (Jong y Rip, 1997). Nótese que no se reportan sistemas que hayan hecho contribuciones en la regulación genética ni en otros campos de la biología.
- 7 Por su parte, el programa experimental involucraba tres grandes pasos: (1) la generación de una serie de insumos digitales; (2) el diseño del programa de computadora que procesa los datos digitales (mediante

- una secuencia de comandos detallados), y (3) el juicio del científico, que vincula 1 y 2 (Spinrad, 1967: 56).
- 8 «La secuenciación de distintos organismos se utilizó en el Proyecto del Genoma Humano como un medio para generar las tecnologías de mapeo y de secuenciación que se requerían para estudiar el genoma mucho más complejo de los humanos, y así se pusieron a prueba y se refinaron las tecnologías de una manera más simple, más eficiente y, supuestamente, más barata» (Ankeny, 2007: 46).
 - 9 Un *libro blanco* es un documento oficial, generalmente publicado por un gobierno o dirigido a una instancia gubernamental, que sirve de informe o guía para tomar decisiones respecto de algún asunto vigente. Si el asunto es de carácter científico, generalmente está escrito por un comité de expertos en el área de interés que hace recomendaciones y se manifiesta a favor o en contra de alguna postura. En este caso, el libro blanco recogía las opiniones de científicos que apoyaban la secuenciación del genoma del erizo de mar.
 - 10 Desde 1994, el Massachusetts Institute of Technology (MIT) premia, con la suma de 500 mil dólares, a inventores estadounidenses con logros muy destacados. El nombre del premio es en honor a Jerome Hal Lemelson, un inventor prolífico que consiguió más de 600 patentes, lo que lo convirtió en uno de los cinco más prolíficos registradores de patentes del siglo XX.
 - 11 Para una crítica de la tesis del incremento de la complejidad biológica y las dificultades para medirla, véase McShea, 1996.
 - 12 Véase también Reiser, Mueller y Rhee, 2002.
 - 13 Para una reflexión epistemológica de por qué la elección del organismo modelo importa, véase Burian, 1993a.
 - 14 Para una de sus primeras aplicaciones en la sociología, véase Granovetter, 1973.
 - 15 La ISI Web of Knowledge reporta publicaciones aisladas sobre «redes de regulación genética» (GRN) en los años setenta, una sola publicación en 1986, ninguna en 1987, una en 1988, tres publicaciones en 1990, y a partir de ese año un aumento gradual hasta 2001, cuando se registra un incremento pronunciado en el número de publicaciones. Para 2006 ascienden a 484 los artículos publicados sobre GRN.
 - 16 En García-Deister (2011b), destaco algunos elementos útiles para entender históricamente la distinción entre ciencia basada en teoría y ciencia basada en datos, con relación al trabajo de Davidson.
 - 17 Para este uso previo, véase también Britten y Kohne, 1968.
 - 18 Esta página se encuentra disponible en: www.its.caltech.edu/~mirsky/ [Consultado: 11/09/11].

- 19 En una entrevista que le hicieron Bechtel, Callebaut, Griesemer y Schank (2006), Wimsatt comenta que los sesgos sistemáticos que se introducen en el programa de investigación de la evo-devo a través de la genética del desarrollo se vuelven equívocos conforme se van aplicando al estudio de organismos que poseen cada vez mayor «complejidad descriptiva» (por ejemplo, si son útiles para el gusano *C. elegans* dejan de serlo para la mosca *Drosophila*). Por estas razones, sostiene Wimsatt, incluso los investigadores más tradicionales que trabajan desde la genética del desarrollo están incorporando otros factores causales, como el entorno. Pero «por supuesto, todavía hay gente, como Eric Davidson, que será duro (*hardcore*) hasta el final [...]» (Bechtel, Callebaut, Griesemer y Schank, 2006: 216). Wimsatt se refiere precisamente a la tesis dura de que el desarrollo es un proceso genéticamente programado y los mecanismos de la regulación son interacciones lógicas que se encuentran alambradas en el ADN.
- 20 Por supuesto, no se puede hablar de un solo enfoque de redes. Los hay de varios tipos: el análisis de redes sociales (ARS), la teoría del actor-red (ANT, por sus siglas en inglés) y la red como mecanismo de coordinación, cada uno de los cuales busca dar cuenta de un fenómeno a la luz de una cierta teoría sociológica (Luna, 2004). Arellano (1999) distingue varias interpretaciones de «la noción estructural de las técnicas, enunciada bajo el nombre de red» (Arellano, 1999: 42). Así, por ejemplo, enuncia las diferencias entre las propuestas de Latour y Woolgar (1981), Law (1984), Callon (1986) y Hughes (1989) en torno a las características estructurales de los objetos técnicos y sus contextos de significación, resaltando que «la innovación técnica construye relaciones inéditas y únicas entre las cosas y los humanos» (Arellano, 1999: 42).
- 21 Aquí entiendo «innovación» como la producción de nuevo conocimiento científico a través de la puesta en marcha de una tradición de investigación.
- 22 Véase el capítulo 2.

GLOSARIO

ADN basura: Esta denominación se ha utilizado para nombrar porciones de ADN cuya función se desconoce. Algunas secuencias una vez clasificadas como ADN basura han resultado tener una función, sin embargo se piensa que otras pueden ser artefactos evolutivos sin una función. Aproximadamente 95 por ciento del genoma humano se calificó como ADN basura en algún momento, aunque el 80 por ciento puede transcribirse, esto no necesariamente implica que tenga una función. Algunos investigadores prefieren el término «ADN no codificante».

ADN complementario (ADNc): Es un ADN sintetizado a partir de una hebra de ARN mensajero. Para esta reacción se utiliza un tipo de enzima llamado: «transcriptasa reversa». El ADNc suele utilizarse para clonar genes eucariotas en organismos procariotas.

ADN egoísta: Se refiere a aquellas secuencias de ADN que tienen dos propiedades distintivas: Se expanden mediante la formación de copias adicionales de ellas misma dentro del genoma; y no tienen un efecto benéfico para el organismo (lo cual no significa que sean dañinas). Por ejemplo, en los genomas de los eucariontes existen secuencias conocidas como transposones los cuales se copian a sí mismos a diferentes lugares dentro del genoma, estos elementos constituyen cerca del 45 por ciento del genoma humano.

ADN recombinante: Es una forma de ADN que no existe naturalmente. Es creado a partir de la combinación de secuencias de ADN que normalmente no se encuentran juntas, para realizar esto se introduce una secuencia en el ADN de un organismo existente, por ejemplo, una bacteria, alterando así una cepa con el propósito de evaluar la función de la secuencia, o de realizar copias de ellas sirviéndose de la maquinaria molecular del organismo. A las proteínas derivadas de este ADN se les conoce como proteínas recombinantes.

ADN satélite: Es ADN altamente repetitivo. Se le llama así debido a que al separar secuencias originales por su peso en un gel, las secuencias satélites –muy parecidas pero con ciertos nucleótidos extras producto de su replicación– forman una banda extra.

Análisis de la expresión genética: La expresión de genes es analizada por la medición de los niveles de ARN mensajero. Para ello existen varias técnicas como los microarreglos, marcadores de ADN complementario de secuencias expresadas (EST), análisis en serie de la expresión génica (SAGE), hibridaciones *in situ* de ARN o ADN, etc.

Análisis de la regulación: La medición de la regulación genética se realiza mediante técnicas como el análisis de promotores, en el cual se identifican secuencias específicas del ADN que rodean a un gen. La forma en la que estas secuencias se organizan influye en determinar hasta qué extensión será transcrita una región en ARN mensajero. Además, se puede comparar datos de distintas etapas de desarrollo de un organismo, observando cómo cambia la expresión de genes a través del tiempo.

Análisis de secuencias: El análisis de secuencias de ADN permite identificar genes y las regiones que permiten su regulación. La comparación entre genes de distintas especies puede mostrar similitudes entre distintas especies y permitir la construcción de árboles filogenéticos. Actualmente se utilizan programas computacionales que permiten la comparación de secuencias y existen bases de datos públicas en línea que contienen genomas enteros.

Análisis genético: Este término se utiliza para referirse a la descripción de diversos métodos en la biología molecular y la genética. Estos tipos de análisis se basan en el estudio de genes y cromosomas, y la comparación de ellos entre individuos. Esto permite identificar desórdenes heredados genéticamente, mutaciones y cambios en el número de copias del ADN. Existen diversas técnicas como la PCR y sus variantes, o los microarreglos.

Anotación: En genómica, anotación es la descripción precisa del tamaño, la función y la localización de secuencias de nucleótidos en un genoma, además de la asignación de una función biológica a estas secuencias. A diferencia de la secuenciación de un genoma, la anotación incluye la descripción de los elementos específicos que lo componen: las secuencias cuya transcripción da origen a una proteína, las regiones que permiten la expresión de un gen, etc.

ARN mensajero (ARNm, mRNA, RNAm): Es el fragmento de ARN transcrito por la enzima ARN-polimerasa a partir de una particular secuencia —una plantilla, *a template*— de ADN (Véase **transcripción**).

ARNm precursor (pre-ARNm): Se refiere a un estado «inmaduro» del ARN mensajero. El pre-ARNm es una hebra sencilla de ARN mensajero sintetizado a partir de ADN del núcleo. Se le llama inmaduro porque sufrirá una serie de modificaciones para ser transportado al

citoplasma y alcanzar un estado funcional (recortes, adición de secuencias).

Ascidias: Son una clase de animales pertenecientes al grupo de los Urocordados que al igual que los vertebrados forman parte del «filo» conocido como Cordados. Las ascidias se distribuyen por todos los mares del planeta y en su vida adulta son «sésiles», es decir permanecen fijas en conchas o rocas. En su etapa juvenil pasan por un periodo larvario en el cual su forma es muy parecida a la de un renacuajo. Durante este periodo las ascidias presentan características compartidas por todos los cordados. Su desarrollo embrionario se distingue porque desde muy temprano las células que darán origen a ciertos tejidos tienen un color distintivo.

Bacteriófago (fago): Es un virus que infecta bacterias. En el proceso de infección, el bacteriófago se fija a la membrana celular y transfiere su ADN o ARN al interior de la célula bacteriana. Cuando este proceso no se lleva a cabo, el virus almacena su ácido nucleico en una cubierta de proteínas que se denomina «cápside». El tamaño y la organización del ADN o ARN de un virus le confieren distintas propiedades, las cuales permiten distinguir diversas cepas.

Base de datos de secuencias: En **bioinformática**, una base de datos de secuencias es una colección grande de ADN, proteínas u otros tipos de secuencias almacenadas en una computadora. Estas bases de datos pueden incluir información de un solo organismo o de todos los organismos cuyo ADN ha sido secuenciado.

Bases nitrogenadas: Son compuestos orgánicos que contienen dos o más átomos de nitrógeno. Se reconocen seis tipos principales, agrupados en tres grupos. Dos de éstos comprenden las bases de los ácidos nucleicos: La adenina (A) y la guanina (G) pertenecen a las «bases purínicas», mientras que la citosina (C), la timina (T) y el uracilo (U) son «bases pirimidínicas». Las bases se unen formando parejas, es decir son complementarias: En el ADN, A se une a T (A=T), mientras que G hace lo mismo con C (G=C). Para el ARN, en vez de citosina, existe U. Debido a que son un elemento distintivo de los **nucleótidos**, se suele hablar de *número de pares de bases* para referirse a la longitud de una secuencia.

β -galactosidasa: Llamada también beta-gal o β -gal es una **enzima** hidrolasa (i.e., que cataliza la **hidrólisis**) de los azúcares conocidos como β -galactosa, disociándolos en azúcares más simples conocidas como *monosacáridos*. En el operón *lac*, en ausencia de glucosa, beta-gal hidroliza a la lactosa asegurando al organismo la cantidad necesaria de glucosa.

Bioinformática: Es la aplicación de la tecnología computacional al manejo y análisis de datos biológicos, principalmente a nivel molecular. Comprende la construcción de bases de datos, algoritmos para simular diversos escenarios, y técnicas estadísticas. La bioinformática se ha utilizado para manejar grandes cantidades de datos surgidos de la **genómica**, la construcción de modelos visuales tridimensionales de estructuras moleculares, y el mapeo y análisis de secuencias de ADN.

Biología de sistemas: Es un campo de estudio en el que además de biólogos intervienen matemáticos, físicos y programadores, el cual se enfoca en las interacciones «complejas» entre los distintos elementos que conforman un sistema biológico. Por ejemplo, el análisis de cómo la interacción entre los diversos elementos de una célula hacen que este sistema —una célula— sea funcional y mantenga un comportamiento específico.

Biotecnología: Es la tecnología basada en biología, agricultura, y alimentos. Usualmente hace referencia a la ingeniería genética, es decir, la modificación del código genético de distintos organismos. Estas técnicas se utilizan en la investigación, por ejemplo, para generar individuos que carecen de un gen en específico lo cual por contraste permite evaluar la actividad de ese gen en organismos normales (*wild-type*).

C. elegans: *Caenorhabditis elegans* es un gusano redondo (nematodo) de aproximadamente un milímetro de largo. Debido a que es transparente sus células pueden ser vistas al microscopio, lo cual ha servido estudiar los destinos que cada una de ellas adquiere en el desarrollo del organismo.

Células epiteliales: Las células epiteliales forman un tejido conocido como epitelio, el cual constituye el recubrimiento interno de cavidades, órganos huecos y conductos del cuerpo. Este tejido es avascular (no tiene vasos sanguíneos) y están en continua regeneración debido a que están sometidas a un gran desgaste.

Cinética enzimática: Se ocupa del estudio de las reacciones químicas catalizadas por las enzimas. Para ello se miden las «tasas de reacción» (la velocidad a la que se da una reacción) y se analizan en distintas condiciones. Así, la cinética enzimática da cuenta de la forma en que una reacción es acelerada por una enzima, el rol de ésta en el metabolismo, cómo algunas sustancias pueden inhibirlo y cómo se controla su actividad.

Citoplasma: Es la porción interna de la célula que se ubica entre el núcleo y la membrana. En él se ubican los organelos, los cuales permiten a la célula realizar distintas y fundamentales funciones. La parte del citoplasma que no contiene organelos se conoce como citosol.

Clonación: Es el proceso de producir individuos genéticamente idénticos, esto se consigue transplantando un núcleo celular a otra célula cuyo núcleo haya sido removido. En biología molecular la clonación también puede referirse al proceso por el que se crean copias de fragmentos específicos de ADN o de células.

Coactivador: Es un factor de transcripción que hace más eficiente la transcripción de un gen sin unirse directamente al ADN. Esto lo logra estableciendo un puente de comunicación entre el activador y el complejo de transcripción básico.

Código genético: Es el conjunto de reglas por el cual la información codificada en el ADN y ARN es traducida a proteínas (secuencias de aminoácidos) a través de la lectura en tripletes de bases nitrogenadas (codones), los cuales representan un aminoácido.

Conjugación bacteriana: Es la transferencia de material genético de una bacteria a otra mediante contacto directo célula a célula. La bacteria donante se une a la receptora a través de una prolongación llamada *pilum* y transfiere la mitad de una copia de material genético. A veces suele ser incorrectamente asociada a la reproducción sexual: La conjugación no implica la unión de dos gametos (espermatozoide y ovocito) y las células no intercambian material genético entre sí sino que una lo transfiere a la otra.

Cordados: Es un grupo de organismos al que pertenecen los vertebrados y grupos de invertebrados muy cercanamente emparentados a ellos. Comparten ciertas características exclusivas: Al menos en alguna etapa de su vida todos los cordados tienen una notocorda (un cuerpo flexible en forma de vara que sirve como soporte), un tubo nervioso dorsal (en la espalda) hueco, y hendiduras faríngeas (especie de cortes en la faringe utilizado en algunos grupos para la alimentación). Se distinguen tres clases de cordados: Urocordados, cefalocordados y vertebrados.

Correpresor: Es una molécula que provoca la disminución de la transcripción de un gen. Al igual que el coactivador los correceptores no se unen al ADN sino que forman un puente entre una molécula represora y el complejo encargado de la transcripción del ADN.

Cromatina: Son fibras constituidas por una sola cadena de ADN, la cual está unido a proteínas y ARN. La cromatina se encuentra en el núcleo de los eucariontes y se distinguen dos tipos de ella: la heterocromatina, la cual se encuentra muy condensada, y la eucromatina, cuyas fibras están más relajadas. Estas conformaciones permiten empaquetar el ADN de tal forma que quepa en el interior de la célula permitiendo la división celular, además al condensarse o relajarse sirve como un mecanismo para controlar la expresión de genes y la replicación. Los

cambios en la cromatina se producen a través de las modificaciones químicas de las histonas.

Cromosoma: Es una estructura organizada de ADN y proteínas. Contiene una sola cadena de ADN enrollado, que contiene genes, elementos regulatorios y otras secuencias. La longitud y la forma de los cromosomas varían entre organismos. Normalmente los eucariontes tienen cromosomas lineales, mientras que los procariontes tienen cromosomas circulares. Los cromosomas eucariontes están formados de **cromatina**. La estructura de ambos sufre modificaciones cuando la célula se divide repartiendo una copia del material genético a las dos células hijas resultantes.

Destino celular: En el desarrollo embrionario, comenzando con una sola célula (que sufre sucesivas divisiones) se formarán los distintos tipos de tejidos del organismo (músculo, sistema nervioso, etc.). En este sentido, se ha estudiado qué células dan origen a qué tejido, es decir, cuál es el destino de las células.

Determinación (de destinos celulares): En la biología del desarrollo, una célula está determinada cuando ha perdido la capacidad de formar otro tipo de tejidos. Es decir, cuando se ha *comprometido* irreversiblemente hacia un destino celular.

Deuterostomados: Son un *superfilo* de animales que se distingue por su desarrollo embrionario. En los deuterostomados la primera apertura en el desarrollo, el *blastoporo*, da origen al ano, mientras que en los protostomados da origen a la boca. El *superfilo* de los deuterostomados comprende a los cordados y a los equinodermos.

Diauxie: La palabra francesa *diauxie* se utiliza en biología celular para describir las dos fases de crecimiento de una colonia de microorganismos en un medio de cultivo según metabolizan una mezcla de dos azúcares. Durante la primera fase los microorganismos metabolizan preferencialmente una azúcar, creciendo rápidamente. Sólo hasta que la primera fuente de azúcar se agota, los microorganismos utilizan la segunda, pasando por un periodo en que el crecimiento de las colonias se estabiliza para después comenzar a crecer de manera más lenta.

Diferenciación celular: Es la biología del desarrollo, la formación de distintos tipos celulares especializados es conocido como diferenciación. Los cambios en el tipo celular no ocurren inmediatamente, sino que son resultado de procesos que resultan en el *compromiso* de una célula a un tipo celular específico.

Diploidía: Las células diploides tienen dos copias homólogas de cada cromosoma ($2n$), usualmente una de la madre y una del padre. En el humano, un organismo diploide, se reconocen 46 cromosomas (23×2), los

gametos (células sexuales) contienen sólo 23, lo cual los hace haploides al contener una sola copia (*n*).

Doble hélice: Se refiere a la estructura que adopta de manera natural el ADN, la cual consta de dos hélices, cadenas, o hebras entrelazadas. Cada hebra se compone de una secuencia de «nucleótidos» unidos uno tras otro.

Downregulation: Es el decremento en la tasa de transcripción de un gen, proceso que se da cuando un represor provoca que la expresión de un gen disminuya.

Drosophila: Es un género de moscas pequeñas, conocidas comúnmente como moscas de la fruta. Una especie en particular, *D. melanogaster* es utilizada en estudios de genética, en parte porque se reproduce rápidamente y da una gran cantidad de crías.

Elemento *cis*-regulatorio (Elemento regulador que actúa en *cis*): Son secuencias de ADN o ARN que regulan la expresión de genes. Se localizan en la misma hebra de ácido nucleico en la que se ubica el gen al que regulan, de ahí la palabra latina *cis*. Estos elementos regulatorios usualmente contienen sitios de unión para factores que actúan en *trans*.

Enhancer (potenciador): Es una región corta de ADN a la cual se unen proteínas para potenciar la transcripción de un gen, es decir, un enhancer es, por lo tanto, un elemento que actúa en *cis* que puede incrementar la transcripción de genes. No es necesario que la secuencia del enhancer esté cercana al gen, la estructura de la cromatina permite que elementos separados por varios nucleótidos se acerquen mediante el plegamiento de la cadena de ADN.

Enzima: Son sustancias proteicas de origen biológico que incrementan la velocidad de una reacción química. Actúan sobre un «sustrato» y de esta reacción se genera un «producto». En las células la mayoría de las reacciones dependen de enzimas para efectuarse en el momento preciso y a la velocidad adecuada.

Enzimas de restricción: Son enzimas que cortan la hebra de ADN en un sitio específico, conocido como sitio de restricción. De manera natural le sirven a las bacterias para reconocer secuencias ajenas y defenderse de posibles invasiones. Se utilizan como herramientas para cortar segmentos del ADN bacteriano, donde se inserta algún gen de interés. Esto permite evaluar la función del gen, así como producir copias de él para la realización de otros proyectos.

Epigenética: Se refiere a cambios sufridos en el fenotipo (la apariencia) de un organismo a través de procesos que no incluyen cambios en el ADN. Estos cambios pueden provocar una regulación genética diferente a la habitual. Un ejemplo es la formación de los diversos tejidos

del organismo, los cuales emergen de la división continua de una sola célula, en la cual se deben activar genes y reprimir ciertos genes.

Equinodermos: Son un *filo* (grupo) de animales marítimos pertenecientes a los **deuterostomados**, dentro de los cuales son el segundo grupo con más especies, después de los **cordados**, con los cuales están cercanamente emparentados. A este grupo pertenecen las estrellas, galletas y erizos de mar.

***Escherichia coli*:** Bacteria que habita en los intestinos de mamíferos y aves. Aunque la mayoría de las cepas son inofensivas algunas provocan enfermedades gastrointestinales. Se utiliza en la investigación biológica para la fabricación de ADN recombinante y como organismo modelo para la genética.

Eucariontes: Son organismos que tienen un núcleo celular definido rodeado de una membrana, la mayoría de ellos también tienen organelos recubiertos. Su división celular es diferente a la de los **procariontes** puesto que implica la separación de **cromosomas** del núcleo duplicados a través de movimientos dirigidos por microtúbulos. Existen además dos tipos de división: mitosis y meiosis.

Evo-devo: Es un campo de la biología que estudia las relaciones evolutivas de los organismos a partir de la comparación de sus procesos de desarrollo. Además comprende el estudio del origen y evolución del desarrollo embrionario, y cómo éste influye en los cambios evolutivos.

Evolución molecular: Es el proceso de evolución visto a escala de ADN, ARN y proteínas. Algunos de los temas que engloba incluyen la evolución de las funciones de las **enzimas**, el análisis de las diferencias entre ácidos nucleicos para estudiar la *divergencia* entre especies, y el origen de ADN basura.

Expresión de genes: Véase «gen activado».

Factores de transcripción: Son proteínas necesarias para el inicio de la transcripción de un gen, distintas a la ARN-polimerasa (enzima encargada de la síntesis del ARN). Los factores de transcripción reconocen secuencias específicas de los promotores y potenciadores (*enhancers*). Se unen a la polimerasa o a otros factores de transcripción o se asocian formando complejos de que permiten el inicio de la transcripción.

Gen activado: Un gen se encuentra activado cuando está siendo copiado en un segmento de ARN mensajero. A su vez, la presencia de este mensajero indica que el gen está siendo «expresado».

Gen homeótico: Es un gen que regula a otros genes implicados en el desarrollo anatómico de un organismo. Forma un motivo proteico de unión al ADN —*homeodominio*— y fue descrito por primera vez en *Drosophila*, aunque se encuentra en una gran cantidad de especies de animales y plantas. Las proteínas que tienen un dominio homeótico

se unen a genes que contienen elementos que pueden responder a ellos, o al ARN mensajero que los contengan.

Gen: Funcionalmente un gen es la unidad de la herencia, una región de una secuencia del genoma que está asociada con distintas regiones que permiten su regulación.

Genética clásica: Se habla de genética clásica al referirse a las técnicas y metodologías de los genetistas anteriores al desarrollo de la biología molecular. Algunas de estas técnicas siguen utilizándose como los conteos de **cromosomas**, los cuales se utilizaron anteriormente para definir las moléculas causantes de mutaciones.

Genética molecular: Es el estudio de la genética desarrollado a partir del descubrimiento de los mecanismos que controlan la herencia a través del ADN, es decir, a nivel molecular. Los genetistas moleculares utilizan los métodos derivados de la genética y de la biología molecular.

Genoma: En la genética clásica hace referencia al conjunto entero de **cromosomas** que tiene un organismo. En la biología molecular actual el genoma de un organismo incluye tanto a los genes como a las regiones no codificantes. Es decir, es su secuencia genética completa.

Genómica funcional: Es un campo dentro de la biología molecular que intenta hacer uso de los datos de proyectos genómicos, como la secuenciación de genomas enteros, para describir funciones e interacciones de los genes y las proteínas. Se enfoca en aspectos dinámicos como la **transcripción**, la **traducción** y la interacción entre proteínas, diferenciándose de la **genómica**, la cual —se considera— contiene datos más estáticos.

Genómica: La genómica es el estudio de los **genomas** de los organismos. Mediante ella se han realizado esfuerzos para determinar las secuencias enteras de ADN y los genes que en ellas se encuentran.

Haploidía: Véase **diploidía**.

Hemicordados: Es un *filo* de animales con forma de gusanos, pertenecientes a los **deuterostomados**, considerado grupo hermano de los equinodermos. Además, se considera que tienen una notocorda (véase **cordados**) primitiva, aunque no se sabe si esta tenga el mismo origen evolutivo que la de los **cordados**.

Heterocromatina: Es la **cromatina** que se encuentra más condensada, es decir, más enrollada y que suele no transcribirse. Véase **cromatina**.

Hibridación: Es el proceso por el cual dos hebras de ácidos nucleicos se unen. Los nucleótidos se unirán a sus complementarios bajo condiciones normales, así que dos hebras que sean idénticamente complementarias se unirán sin problema. Sin embargo, secuencias que difieran en ciertos nucleótidos no se unirán —alinearán— del todo, lo cual proporciona una medida de la similitud entre secuencias. La alineación

puede ser revertida al calentar la doble hebra, este proceso se conoce como desnaturalización.

Hidrólisis: Es una reacción química mediante la cual una o más moléculas de agua se separan en hidrógeno (H) e hidróxido (OH), compuestos que sirven para otras reacciones.

Histonas: Son las proteínas principales de la cromatina. Actúan como carretes alrededor de las cuales se enreda el ADN y desempeñan un papel importante en la **regulación genética**. Por ejemplo, a pesar de que el ADN humano puede alcanzar casi 2 metros de longitud, las histonas permiten enrollarlo en sólo 90 milímetros de **cromatina**.

Knockout genético: Véase **nocaut genético**.

Lisogenia: También conocida como ciclo lisogénico, es una de las dos formas de reproducción de los virus. En la lisogenia, un **bacteriófago** integra su ácido nucleico al **genoma** de una bacteria. Este nuevo material, conocido como **profago**, puede transmitirse en las sucesivas divisiones celulares, hasta que algún evento o factor lo libera, generando copias de virus a través del otro ciclo de reproducción viral (ciclo lítico).

Metabolismo: Es el conjunto de reacciones químicas que permiten mantener con vida a un organismo, estos procesos permiten el crecimiento, la reproducción y la respuesta al ambiente de un organismo. En el metabolismo se incluye la síntesis o formación de nuevos compuestos, así como su degradación

Metaboloma: Se refiere al conjunto entero de *metabolitos* —es decir, productos del metabolismo— que se encuentran en una muestra biológica. La palabra fue acuñada siguiendo la lógica de *transcriptoma* (conjunto de ARN mensajero) y *proteoma* (conjunto de proteínas). Al igual que estos últimos el metaboloma es dinámico, cambiando a cada instante, lo cual hace necesario el uso de varias técnicas para analizarlo.

Metabolómica: Es el estudio del metaboloma, enmarcado en la **biología de sistemas** y la **genómica funcional**. A través del análisis de las relaciones entre los productos metabólicos, permite mostrar un panorama del funcionamiento celular en un momento determinado.

Metazoarios: Son un grupo de organismos eucariontes, conocidos también como animales (Reino Animalia), los cuales son **móviles** (se desplazan libremente) y heterótrofos (se alimentan de otros organismos para sobrevivir). A este grupo lo componen desde las esponjas hasta las estrellas de mar (**equinodermos**) y los vertebrados.

Microarreglo de (ADN *microarray*): Es una tecnología utilizada en la biología molecular, que permite evaluar la expresión de distintos genes de manera simultánea. Propiamente el microarreglo es una superficie sólida que contiene distintas secuencias de ADN a las cuales

se unirán fragmentos de una muestra biológica, las **hibridaciones** exitosas suelen mostrarse fluorescentes. Esto permite saber cuáles de todos los genes de un organismo se expresan o no en determinadas condiciones.

Nemátodos: Son un *filo* de organismos, pertenecientes a los **Metazoarios**, conocidos como gusanos redondos por la forma de su cuerpo. Existen especies de vida libre, en el suelo y los mares, además de parásitas de animales y plantas.

Nocaut genético: Se refiere a organismos modificados genéticamente que cargan genes que son inoperantes debido a que han sido «noqueados» (*knocked out*, KO) mediante técnicas moleculares. La comparación de las características de estos organismos con las de organismos normales (*wild-type*) permite evaluar la función de los genes noqueados.

Nucleosomas: Se llama así a la conformación de la **cromatina** en la que adquiere una forma de un collar de cuentas. Esta estructura se forma a partir de que distintas subunidades de las **histonas** se agrupan en una médula (*core*) y se ven envueltas por una cadena de ADN que les da casi dos vueltas, esta cadena continúa su camino ligando más médulas de histona. Se dice que la unidad básica de la estructura de la cromatina es el nucleosoma.

Nucleótido: Son moléculas formadas por la unión de un azúcar, una «base nitrogenada» y un grupo fosfato. Se unen alineándose uno tras otro a través de su grupo fosfato formando una hebra de ADN.

Operón: Es una unidad genética presente sólo en organismos procariontes, la cual se forma por un conjunto de genes que desempeñan funciones relacionadas y que se expresan de forma coordinada. A partir de un mismo **promotor** y un mismo activador el conjunto de genes es transcrito.

Organismos de vida libre: Se refiere a los organismos cuya vida transcurre sin depender de otros. Es decir, que viven por sus propios medios.

PCR: Son las iniciales en inglés para la Reacción en Cadena de la Polimerasa, la cual es una técnica de la biología molecular que permite generar copias de un fragmento particular de ADN partiendo de un solo fragmento. Esto permite que sea más fácil la identificación de una secuencia de un organismo dado, además de contar con suficiente material genético para la investigación de genes en particular.

PCR cuantitativa (QPCR): Es una variante de la PCR. También conocida como PCR en tiempo real. A diferencia de la PCR común, esta técnica permite amplificar y cuantificar simultáneamente el producto de ADN amplificado.

Permeasa: Son proteínas que se encuentran en las membranas de las células y que permiten el transporte de una molécula de un lado al otro.

Perturbación: En un sistema biológico, una perturbación es la alteración de una función, inducida por diversos mecanismos externos o internos. En la regulación genética, las perturbaciones pueden deberse a moléculas pequeñas —como toxinas o drogas— que afectan una vía de señalización, o como la manipulación de la función de un gen a través de su alteración (véase **knockout genético**) o el bloqueo de la actividad de un transcrito a través de una técnica conocida como *ARN de interferencia*.

Plan corporal: Se refiere al «diseño» —en cierto sentido, arquitectónico— de la manera en que un organismo está construido. La simetría de los organismos, es decir, el número de extremidades o el número de segmentos corporales que contiene son aspectos de un plan corporal. Así, por ejemplo, tenemos diferencias entre la morfología de las estrellas de mar y de un mamífero.

Plásmido: Es una molécula de ADN circular de doble cadena presente en las bacterias, la cual se multiplica independientemente del ADN cromosómico (véase **cromosoma**). Su tamaño es variable y suele portar genes de enzimas, resistencia a antibióticos, o producción de toxinas. Antes de dividirse la célula, el plásmido se duplica y una copia se transfiere a la célula hija, aunque pueden existir varias copias por célula. En la biología molecular se utilizan como un medio de transporte para transferir genes ajenos a una célula, esto es como un *vector*.

Procariontes: Son organismos unicelulares cuyas células no tienen un núcleo o cualquier otro organelo definido, rodeado por membranas. Véase **eucariontes**.

Profago: Véase **lisogenia**.

Promotor: Es una secuencia de ADN necesaria para el inicio de la **transcripción** reconocida por la ARN polimerasa y otros factores de **transcripción**. Esta secuencia se encuentra justo a un lado del gen al que regula.

Proteínas: Son cadenas de aminoácidos unidos por un enlace conocido como *enlace peptídico*, por lo que también se les suele llamar *polipéptidos*. Estas *macromoléculas* biológicas participan en casi todos los procesos esenciales de los organismos.

Proteoma: Es el conjunto entero de proteínas expresadas por un **genoma**, célula, tejido u organismo. Específicamente, un conjunto expresado en un momento dado. Por ejemplo, el proteoma celular es la colección de proteínas que se encuentran en un tipo de célula particular bajo un conjunto de condiciones ambientales dadas. El proteoma completo de

un organismo puede ser definido como el conjunto completo de las proteínas de todos los proteomas celulares. Especialmente en los eucariontes, el proteoma es más extenso que el genoma al existir un mayor número de proteínas que de genes.

Proteómica: Es el estudio del **proteoma**. Es decir, el estudio a gran escala de las estructuras y funciones de las proteínas. Para ello, existen técnicas que permiten separar las proteínas de una muestra biológica por su peso y por su carga eléctrica simultáneamente en un gel, al teñir éste se observan distintos puntos, los cuales representan proteínas diferentes.

Protozoarios: Se considera protozoarios a los organismos unicelulares eucariontes. No son un grupo de organismos formalmente establecido en las clasificaciones biológicas, y aunque se suele considerarlos como organismos heterótrofos (es decir, que obtienen energía consumiendo a otros) en contraste con las algas (las cuales realizan fotosíntesis), la clasificación es vaga puesto que existen organismos capaces de alimentarse de materia orgánica y realizar la fotosíntesis.

Proyecto del Genoma Humano: Fue un proyecto de investigación científica cuya meta fue determinar la secuencia total de pares de bases (**bases nitrogenadas**) del **genoma humano**, identificando los genes que la conforman. El proyecto fue iniciado en 1990 y completado el 22 de junio de 2000. Paralelamente la empresa Celera Corporation condujo un proyecto similar. Uno de los objetivos adjuntos al proyecto fue el de enfocarse a organismos no humanos como *E. coli*, *Drosophila* y el ratón de laboratorio. Puesto que el genoma de un individuo es único, el «genoma humano» implicó involucrar múltiples variaciones de secuencias de cada gen.

Red de regulación genética: GRN (por sus siglas en inglés) es una colección de segmentos de ADN de una célula que interactúan entre sí (indirectamente a través de su ARN y proteínas producto de su expresión) y con otros compuestos de la célula, controlando así las tasas de transcripción de distintos genes. En organismos unicelulares, las redes de regulación responden al ambiente externo permitiendo a la célula sobrevivir a cambios en su entorno. En los organismos multicelulares, las redes funcionan para dar la forma característica a un tejido.

Regulación genética: La regulación es la orquestación compleja y organizada de eventos que comienzan con una o varias señales provenientes del exterior de la célula (por ejemplo, hormonas) hacia el incremento o decremento en la actividad de una o más proteínas a través de la expresión y traducción de varios genes.

Regulación transcripcional: Es el cambio en la transcripción de un gen a través de la alteración de las tasas de **transcripción**. La regulación de la transcripción controla el momento en el que la transcripción ocurre y cuánto ARN es creado. Entre los mecanismos mediante los cuales esta regulación se lleva a cabo están los **represores**, **activadores**, **enhancers** y **factores de transcripción**.

Represor: Es una molécula que se une al ADN regulando la expresión de uno o más genes a través de la disminución en la tasa de transcripción. Los represores se unen a una secuencia conocida como *operador* impidiendo la actividad de la enzima ARN polimerasa. Si un *inductor* (molécula que inicia la expresión génica) está presente, ésta puede interactuar con el represor y separarlo del operador, permitiendo a la polimerasa efectuar la transcripción.

SBML (*Systems Biology Markup Language*): Es un lenguaje informático basado en XML, utilizado para representar modelos de procesos biológicos tales como *vías* de señalización, redes metabólicas, etc. Entre los objetivos de su utilización se encuentran: permitir el uso de múltiples herramientas de *software* sin tener que reescribir un modelo para cada una de ellas, permitir que los modelos se compartan y publique de forma que otros investigadores puedan utilizarlos, y asegurar la supervivencia de los modelos más allá de la vida media del software usado para crearlos.

Secuencia de ADN: El término se refiere a una secuencia específica de **nucleótidos** dentro del **genoma**. Las secuencias de ADN tienen diversas funciones desde ser genes, hasta servir como activadores o represores de la actividad genética.

Secuenciación de ADN: Son diversas técnicas mediante las cuales se determina el orden en el que una serie de **nucleótidos** de una región del ADN están ordenados. El conocimiento de estas secuencias permite identificar genes y regiones de transcripción. La secuenciación de la totalidad del ADN humano fue el objetivo principal del **Proyecto del Genoma Humano**.

Sitios de reconocimiento: Son regiones específicas del ADN reconocidas por proteínas (como factores de transcripción o enzimas), las cuales permiten la unión de estas últimas en un sitio específico del ADN.

SNP (*Single Nucleotide Polimorphism*): Traducido como Polimorfismo de un Nucleótido Simple. Es una variación de la secuencia de ADN que ocurre en un solo **nucleótido** (A, T, C, o G) del genoma de organismos de la misma especie. Por ejemplo, en un punto específico del **genoma** de un individuo puede estar la secuencia GACTCATT, mientras que en ese mismo punto otro individuo puede tener la secuencia GACTCGTT. Existen variaciones de este tipo entre diversas poblacio-

nes humanos: un SNP que es común en una zona geográfica o un grupo étnico puede ser muy raro en otra. El Proyecto del Genoma Humano planteó entre sus objetivos desarrollar técnicas que permitieran identificar los SNP tomando en cuenta que existen enfermedades relacionadas a este tipo de cambios en el genoma.

Splicing (corte y empalme): En biología molecular el *splicing* es la modificación del ARN posterior a la transcripción. Por este proceso se remueven secciones no codificantes (llamadas *intrones*) del ARNm inmaduro. El corte y empalme es necesario para que el ARNm pueda ser traducido a una proteína. En muchos eucariontes, el *splicing* es llevado a cabo por un complejo de proteínas llamado *spliceosoma*.

***Strongylocentrotus purpuratus*:** Nombre científico del erizo de mar morado, el cual habita en las costas del Pacífico de Estados Unidos y Canadá. Al igual que todos los erizos de mar, pertenece al *filo* de los equinodermos. De sus 23 300 genes, 7 077 son compartidos por los humanos, lo cual los hace genéticamente más cercanos a los humanos que la mosca de la fruta o los gusanos. Algunos genes asociados a enfermedades humanas son compartidos en los erizos.

Sustrato (de una enzima): Véase *enzima*.

Traducción: En biología, es la primera etapa de la síntesis de proteínas (continuación del proceso de expresión genética). La traducción es la producción de proteínas a través de la decodificación del ARN mensajero. Ocurre en el **citoplasma**, donde se localizan unos organelos conocidos como ribosomas. Estos últimos rodean al ARNm, leyendo su secuencia de **nucleótidos** de tres en tres (AUG, CUU, etc.). Cada triplete codifica para un aminoácido, los cuales a su vez forman a las **proteínas**.

Transcripción: Proceso por el cual un segmento de ADN es copiado en un ARN mensajero. En los procariontes el proceso ocurre en el citoplasma, al igual que la traducción; mientras que en los eucariontes la transcripción se da en el núcleo y posteriormente el ARN se traduce en el citoplasma.

Transferencia de núcleos: Es una forma de clonación en la que se remueve el ADN de un ovocito (óvulo) no fecundado y se inyecta un núcleo que contiene el material genético a ser clonado. Mediante diversas condiciones y mecanismos, este óvulo es capaz de dividirse replicando el ADN y formando un organismo completo.

Transposones (secuencias móviles): Son secuencias de ADN que tienen la capacidad de moverse («saltar») de una región del **genoma** de una célula, fenómeno conocido como transposición. Durante este proceso los transposones pueden causar mutaciones y cambios en la cantidad de ADN en el genoma.

Upregulation: Es el incremento en la tasa de transcripción de un gen, proceso que se da cuando un activador provoca que la expresión de un gen aumente.

Xenopus: Es un género de ranas africanas, de las cuales existen dieciocho especies. La más conocida es *Xenopus laevis*, la cual es utilizada como organismo modelo en la biología del desarrollo a pesar de que llegan a su etapa reproductiva después de dos años y contiene cuatro copias ($4n$) de sus cromosomas (véase haploide, diploide). Sin embargo, los embriones de *X. laevis* son grandes y relativamente fáciles de manipular. Actualmente se sugiere el uso de una especie cercana *Xenopus tropicalis*, como un modelo más viable.

ÍNDICE DE NOMBRES

- Abir-Am, Prina — 31, 32, 35, 53, 87, 132
 Bachelard, Gastón — 7
Bacillus megaterium — 57
Bacillus subtilis — 61, 77
Bacterium megatherium — 60
 Barabási, László — 142
 Barnes, Barry — 85, 103, 133, 125
 Beadle, George — 51, 53
 Bechtel, William — 6, 11, 39
 Benzer, Seymour — 52-56, 67
 Bernard, Claude — 46
 BioTapestry — 139, 145-147
 Bolton, Ellis T. — 93
 Bourdieu, Pierre — 103, 158, 159
 Brenner, Sydney — 90
 Britten, Roy — 3-5, 17-20, 38, 85-87, 92-177
 Brock, Thomas Dale — 19, 49, 56, 59, 64
 Burian, Richard — 20, 34, 46-49, 54, 69, 89, 90
 Caltech (California Institute of Technology) — 5, 18, 20-23, 49-55, 61, 65, 67, 123-127, 135-142, 152, 153
 Cameron, Andrew — 135, 140
 Carnegie Institution — 93, 123
 Cavalli-Sforza, Luca — 71, 72
 Caws, Peter — 14-16
 Celera Genomics — 41, 47, 134, 137
 Center for Computational Regulatory Genomics — 22, 140, 152
 Centre National de la Recherche Scientifique (Francia) — 63
 Chadarevian, Soraya de — 25, 26, 35, 52, 155
 Changeux, Jean-Pierre — 90
 Chase, Martha — 58, 70, 74
 Cohn, Melvin — 50, 68
 Cold Spring Harbor — 36, 49, 56, 65, 103, 113, 114
 Collins, Harry — 139
 Creager, Angela — 34-37, 103
 Crick, Francis — 28, 31, 108-119, 134
 Darden, Lindley — 39, 40
 Davidson, Eric — 3-5, 17-23, 38, 85-88, 92-127, 135-146, 152-157
 Delbrück, Max — 27, 28, 31, 52-60, 65, 66, 71
 Departamento de Genética Celular del Instituto Pasteur — 82
 Departamento de Magnetismo Terrestre de la Carnegie Institution — 93
 Doty, Paul — 93
Drosophila (melanogaster) — 61, 90, 91, 95, 124, 133
 Dupré, John — 85, 103, 125, 133
 Ephrussi, Boris — 46, 51, 52, 61, 69, 89
Escherichia coli — 21, 30, 56, 62, 77, 88
 Experimento espaguetti — 75, 83
 Felsenfeld, Gary — 123
 Fundación Rockefeller — 33, 50-56, 61, 68, 92, 155
 Gaudillière, Jean-Paul — 23, 27, 34-37, 50-53, 61, 133, 134
 Gehring, Walter — 95
 Genomics Technology Facility — 22, 140
 Georgiev, G. P. — 94, 109
 Gerson, Elihu — 40, 41
 Grene, Marjorie — 15
 Grenier (el ático) — 55
 Griesemer, James — 112
 Groenewegen, Peter — 129
 Grupo del fago — 49, 56, 57
 Gutmann, Antoinette — 57-59

- Hayes, William — 71, 72
Hershey, Alfred — 28, 56, 58, 70, 74
Hood, Leroy — 137, 138, 144, 145
Holmes, Frederic L. — 47, 52, 54, 56, 66
Institut de Biologie Physico-Chimique — 61
Instituto Pasteur — 21-23, 31, 36, 46-54, 61-69, 71, 78, 79, 82, 83, 91, 128, 144, 153
Jacob, François — 3, 4, 17, 21, 28, 37, 45-49, 51, 54-61, 66-82, 89-99, 103, 144, 153, 159
Judson, Horace — 32
Karström, Henning — 62
Kay, Lily — 25, 26, 35, 36, 48, 51-59, 64, 66, 71, 83, 84, 128
Keller, Evelyn Fox — 4, 109, 125, 129, 143
Kerkhoff Marine Laboratory — 123
Knorr Cetina, Karin — 15, 16
Kohler, Robert — 33
Kohne, David — 92-94, 97
Kuhn, Thomas — 29, 38, 41
Laboratoire de Zoologie — 61, 62
Latour, Bruno — 47, 84, 108, 127, 128, 153
Laudan, Larry — 38-41
Lederberg, Joshua — 71, 72, 130
Lenoir, Timothy — 129-132, 139
Levins, Richard — 7-11
Lewis, Edward B. — 95
Lewis, I. M. — 65
Luhmann, Niklas — 2
Lwoff, André — 43-47, 50, 53-69, 71, 80, 83
Lysenko, T. D. — 43
Marcos, Alfredo — 35
Marmur, Julius — 93
Martínez, Sergio — 7
Massini, Rudolf — 65
McShea, Daniel — 2
Medawar, Peter — 38
Mirsky, Alfred — 92, 93, 127
Mitchell, Sandra — 2, 8
Monod, Jacques — 4, 17, 21, 31, 34, 41, 44, 48, 50-59, 61-79, 81-95, 125, 144, 153
Morange, Michel — 4, 5, 26, 29, 30, 35, 44, 48, 57, 60-66, 80-85, 89-99, 112-115, 120, 121
Morgan, Thomas Hunt — 17, 61, 102, 107, 140, 141
Müller-Hill, Benno — 35, 67, 88
Myers, Greg — 96, 97, 109, 114
National Genome Research Institute (NHGRI) — 134, 135
National Institute of Health — 36, 55, 152
National Science Foundation (NSF) — 53
NetBuilder — 22
Olby, Robert — 32
Orgel, Leslie — 94, 116
PaJaMo/PaJaMa (Pardee/Jacob/Monod) — 78, 80, 83
Pardee, Arthur — 50, 78, 80
Pauling, Linus — 53, 84, 92
Peyrieras, Nadine — 44, 48, 57, 58, 60, 66, 69, 80
Premio Nobel de Fisiología — 20, 44, 64
Proyecto del Genoma Humano — 126, 134, 135
Pseudomonas pyocyanea — 60
Rheinberger, Hans-Jörg — 2, 4, 12, 13, 18, 27, 29, 31, 35, 105, 134
Richardson, Robert — 6, 11, 39
Saget, Hubert — 32, 44
Sarasin, Philipp — 19
Schaffer, Simon — 6, 24
Sea Urchin Genome Facility — 152
Segunda Guerra Mundial — 23, 24, 34, 46, 52, 54, 55
Service de Physiologie Microbienne — 34, 43, 55
Shapin, Stephen — 3, 6, 24
Simon, Herbert — 2, 9-11, 39
SpBase — 140, 152, 153
Spinrad, R. J. — 131, 132, 137
Stent, Gunther — 16, 17, 27-31, 56, 57, 66, 68, 71, 70, 80, 88, 97, 125, 133

Strongylocentrotus purpuratus — 21, 22, 23,
 124, 128, 133, 135, 137, 138, 140, 142, 145,
 152
 Suárez, Edna — 92, 93, 106, 122, 129, 139.
 Szilard, Leo — 79
 Tatum, Edward — 71, 72
 The International Human Genome Map-
 ping Consortium — 134
 Ullmann, Agnes — 31
 Von Bertalanffy, Karl Ludwig — 2
 Waddington, Conrad Hal — 89, 99, 102,
 103, 105, 109, 120, 121
 Waring, Michael — 92
 Waring, licuadora — 22, 73, 74
 Watson, James — 28, 31, 56, 113, 134
 Weaver, Warren — 33, 34, 52
 Wellman, Barry — 24, 153
 Wimsatt, William — 2, 7, 10, 12, 112
 Winnacker, Ernst-Ludwig — 126-128, 146
 Wollman, Élie — 21, 45, 51, 55, 60, 65, 67,
 69-78, 80, 83
 Wouters, Paul — 25, 129
 Wright, Susan — 24, 52, 53
 Wyman, Jeffreis — 90
 Yoxen, Edward — 26, 33, 34, 155
 Zuckerkandl, Emile — 93, 94, 113, 120

BIBLIOGRAFÍA

- A. T. Kearney (1982), *The Complexity Challenge: A Survey on Complexity Management Across the Supply Chain*, Chicago: A. T. Kearney, Inc.
- Abir-Am, Prina G. (1982), «The discourse of physical power and biological knowledge in the 1930s: A reappraisal of the Rockefeller Foundation's "policy" in molecular biology», *Social Studies of Science* 12/3, pp. 341–382.
- (1985), «Themes, genres, and orders of legitimation in the consolidation of new scientific disciplines: Deconstructing the historiography of molecular biology», *History of Science* 23, pp. 73–117.
- (1997), «The molecular transformation of twentieth-century biology», in John Krige y Dominique Pestre (eds.), *Science in the Twentieth Century*, Amsterdam: OPA, pp. 495–524.
- Agassi, Joseph (1963), *Towards a Historiography of Science*, La Haya: Mouton.
- Ankeny, Rachel A. (2007), «Wormy logic: Model organisms as case-based reasoning», in Angela Creager, Elizabeth Lunbeck, y M. Norton Wise (eds.), *Science Without Laws*, Durham: Duke University Press, pp. 46–58.
- Arellano Hernández, Antonio (1999), *La producción social de objetos técnicos agrícolas*, Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México.
- Arnone, Maria I. y Eric H. Davidson (1997), «The hardwiring of development: Organization and function of genomic regulatory systems», *Development* 124/10, pp. 1851–1864.
- Avery Oswald T., Colin M. MacLeod, y Maclyn McCarty (1944), «Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III», *Journal of Experimental Medicine* 79/2, pp. 137–158.
- Bachelard, Gaston (1997), *La formación del espíritu científico*, 7a. ed., trad. José Babini, México: Siglo XXI.
- Barabási, Albert-László (2002), *Linked*, Nueva York/Londres: Plume.

- Barahona, Ana, Hans-Jörg Rheinberger, y Edna Suárez (2010), «The hereditary hourglass: narrowing and expanding the domain of heredity», in A. Barahona, H.-J. Rheinberger y E. Suárez (eds.), *The Hereditary Hourglass. Genetic and Epigenetics 1868–2000*, MPIWG Preprint 392, Berlín, pp. 5–12. Disponible en: <http://www.mpiwg-berlin.mpg.de/Preprints/P392.PDF> [Consulta: 15/09/2011].
- Barnes, Barry, y John Dupré (2008), *Genomes and What to Make of Them*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Bavington, Dean (2002), «Managerial ecology and its discontents: exploring the complexities of control, careful use and coping in resource and environmental management», *Environments* 30/3, pp. 3–21.
- Beaulieu, Anne (2004), «From brainbank to database: the informational turn in the study of the brain», *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 35, pp. 367–390.
- Bechtel, William (2006), *Discovering Cell Mechanisms: The Creation of Modern Cell Biology*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Bechtel, William y Robert C. Richardson (1993), *Discovering Complexity: Decomposition and Localization as Strategies in Scientific Research*, Princeton: Princeton University Press.
- Bechtel, William, Werner Callebaut, James R. Griesemer, y Jeffrey C. Schank (2006), «Bill Wimsatt on multiple ways of getting at the complexity of nature», *Biological Theory* 1/2, pp. 213–219.
- Benzer, Seymour (1961), «On the topography of the genetic fine structure», *PNAS* 47/3, pp. 403–415.
- Biagioli, Mario (2006), «Documents of documents: Scientists' names and scientific claims», in Annelise Riles (ed.), *Documents: Artifacts of Modern Knowledge*, Ann Arbor: University of Michigan Press, pp. 127–157.
- Blumenthal, Thomas (2004), «Operons in eukaryotes», *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* 3/3, pp. 199–211.
- Bolouri, Hamid, y Eric H. Davidson (2002), «Modeling transcriptional regulatory networks», *BioEssays* 24/12, pp. 1118–1129.
- Bordet, Jules, y Mihai Ciuca (1920), «Le bactériophage de d'Hérelle, sa production et son interprétation», *Compt. Rend. Soc. Biol.* 83, pp. 1296–1298.
- Bourdieu, Pierre (1976), «Le champ scientifique», *Actes de la Recherche en Sciences Sociales* 1, pp. 1–2.
- (2004), *Science of Science and Reflexivity*, trad. Richard Nice, Chicago: The University of Chicago Press.
- Brandt, Christina (2005), «Genetic code, text, and scripture: metaphors and narration in German molecular biology», *Science in Context* 18/4, pp. 629–648.

-
- (2010), «The metaphor of “nuclear reprogramming”: 1970’s cloning research and beyond», in A. Barahona, H.-J. Rheinberger y E. Suárez, *The Hereditary Hourglass. Genetic and Epigenetics 1868–2000*, MPIWG Preprint 392, Berlín, pp. 85–95.
- Britten, Roy J. (1996), «DNA sequence insertion and evolutionary variation in gene regulation», *PNAS* 93/18 (3 sept. 1996), pp. 9374–9377.
- (1998), «Underlying assumptions of developmental models», *PNAS* 95/16, pp. 9372–9377.
- Britten, Roy J. y David E. Kohne (1968), «Repeated sequences in DNA», *Science* 161/3841, pp. 529–540.
- Britten, Roy J. y Eric H. Davidson (1969), «Gene regulation for higher cells: A theory», *Science* 165/3891, pp. 349–357.
- Britten, Roy J. y Eric H. Davidson (1971), «Repetitive and non-repetitive DNA sequences and a speculation on the origins of evolutionary novelty», *Quarterly Review of Biology* 46/2, pp. 111–138.
- Brock, Thomas D. (1990), *The Emergence of Bacterial Genetics*, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Burian, Richard M. (1993a), «How the choice of experimental organism matters: epistemological reflections on an aspect of biological practice», *Journal of the History of Biology* 26/2, pp. 351–367.
- (1993b), «Technique, task definition, and the transition from genetics to molecular genetics: Aspects of the work on protein synthesis in the laboratories of J. Monod and P. Zamecnik», *Journal of the History of Biology* 26/3, pp. 387–407.
- Burian, Richard M. y Jean Gayon (1999), «The French school of genetics: from physiological and population genetics to regulatory molecular genetics», *Annual Review of Genetics* 33, pp. 313–349.
- Burian, Richard M., Jean Gayon, y Doris Zallen (1988), «The singular fate of genetics in the history of French biology, 1900–1940», *Journal of the History of Biology* 21/3, pp. 357–402.
- Cachón, Vladimir (2008), *La teoría del equilibrio puntuado y el neodarwinismo. Historia de una controversia científica*, México: Limusa (Estudios de la Ciencia).
- Callon, Michel (1986), «The sociology of an actor-network: The case of the electric vehicle», in Michel Callon, John Law, y Arie Rip (eds.), *Mapping the Dynamics of Science and Technology: Sociology of Science in the Real World*, Londres: MacMillan, pp. 19–34.
- Cameron, R. Andrew, Manoj Samanta, Autumn Yuan, Dong He, y Eric Davidson (2009), «SpBase: the sea urchin genome database and web site», *Nucleic Acids Research* 37, Database issue, pp. D750–D754.
- Capshew, James H, y Karen A. Rader (1992), «Big science: Price to the p», *Osiris* 7, pp. 3–25.

- Castells, Manuel (2006), *La sociedad red*, Madrid: Alianza, 2006.
- (1996), *The Rise of the Network Society (The Information Age: Economy, Society and Culture)*, Malden: Blackwell.
- Cavalli, Luca L., y Henri Heslot (1949), «Recombination in bacteria: outcrossing *Escherichia coli* K 12», *Nature* 164/4181, pp. 1057–1058.
- Caws, Peter (1963), «The functions of definition in science», *Philosophy of Science* 26/3, pp. 201–228.
- Clark, Andy (2002), «Twisted tales: causal complexity and cognitive scientific explanation», *Minds and Machines* 8/1, pp. 79–99.
- Cohen-Bazire, George, y Madeleine Joliet (1953), «Isolement par sélection de mutants d'*Escherichia coli* synthétisant spontanément l'amyloamylase et la β -galactosidase», *Annals de l'Institut Pasteur* 84, pp. 937–945.
- Collins Francis S. y David Galas (1993), «A new five-year plan for the U.S. Human Genome Project», *Science* 262/5130, pp. 43–46.
- Collins, Harry M. (1990), *Artificial Experts: Social Knowledge and Intelligent Machines*, Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Cook, Peter R. (1973), «Hypothesis on differentiation and the inheritance of gene superstructure», *Nature* 245/5419, pp. 23–25.
- Corsi, Giancarlo, Elena Esposito, y Claudio Baraldi (1996), *GLU. Glosario sobre la teoría social de Niklas Luhmann*, México: Universidad Iberoamericana.
- Creager, Angela, y Jean-Paul Gaudillière (1996), «Meanings in search of experiments and vice-versa: The invention of allosteric regulation in Paris and Berkeley, 1959–1968», *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 27/1, pp. 1–89.
- Crick, Francis H. (1971), «General model for the chromosomes of higher organisms», *Nature* 234/5323, pp. 25–27.
- (1982), *Life Itself*, Londres: Futura Publications.
- (1958), «On protein synthesis», *Symposia of the Society of Experimental Biology* 12, pp. 138–163.
- (1979), «Split genes and RNA splicing», *Science* 204/4390, pp. 264–271.
- (1988), *What Mad Pursuit. A Personal View of Scientific Discovery*, Nueva York: Basic Books.
- Darden, Lindley (2006), *Reasoning in Biological Discoveries*, Nueva York: Cambridge University Press.
- Davidson, Eric H. (1996), «Biology of developmental transcription control» (ponencia), *PNAS* 93/18, pp. 9307–9308.
- (2006b), *The Regulatory Genome: Gene Regulatory Networks in Development and Evolution*, Burlington/San Diego/Londres: Academic Press.
- (2006a), «The sea urchin genome: Where will it lead us?», *Science* 314/5801, pp. 939–940.

- Davidson, Eric H., David R. McClay, y Leroy Hood (2003), «Regulatory gene networks and the properties of the developmental process», *PNAS* 100/4, pp. 1475–1480.
- Davidson, Eric H., y Andrew Cameron (2009), *Arguments for Sequencing the Genome of the Sea Urchin Strongylocentrotus purpuratus* (Libro blanco). Disponible en: http://www.genome.gov/Pages/Research/Sequencing/SeqProposals/SeaUrchin_Genome.pdf [Consulta: 14/09/2011].
- Davidson, Eric H., y Douglas H. Erwin (2006), «Gene regulatory networks and the evolution of animal body plans», *Science* 311/5762, pp. 796–800.
- Davidson, Eric H. y Roy J. Britten (1971), «Note on the control of gene expression during development», *Journal of Theoretical Biology* 32/1, pp. 123–130.
- (1973), «Organization, transcription, and regulation in the animal genome», *The Quarterly Review of Biology* 48/4, pp. 565–613.
- Dawid, Igor. B. (2006), «*The Regulatory Genome*, by Eric H. Davidson (2006), Academic Press», reseña de Eric H. Davidson, *The Regulatory Genome*, *The FASEB Journal* 20/13 (Nov.), pp. 2190–2191.
- De Chadarevian, Soraya (2002), *Designs for Life: Molecular Biology After World War II*, Cambridge: Cambridge University Press.
- De Chadarevian, Soraya, y Harmke Kamminga (eds.) (1998), *Molecularizing Biology and Medicine*, Amsterdam: Harwood Academic.
- De Vries, Hugo (1900), «Sur la loi de disjonction des hybrides», *Comptes Rendus Acad. Sci.* 130, pp. 845–847.
- Delbrück, Max (1950), *Viruses 1950*, Pasadena: California Institute of Technology.
- Dewey, John (1981), *Experience and Nature*, in *The Later Works of John Dewey*, Vol. 1, ed. Jo Ann Boydston, Carbondale: Southern Illinois University Press.
- Dienert, Frédéric (1900), «Sur la fermentation du galactose et sur l'accoutumance des levures à ce sucre», *Annals de l'Institut Pasteur* 14, pp. 139–189.
- Doolittle, W. Ford, y Carmen Sapienza (1980), «Selfish DNA, the phenotype paradigm and genome evolution», *Nature* 284/5757, pp. 601–603.
- Düzgünes, Nejat (1975), «On the theories of gene regulation and differentiation in eukaryotes», *Acta Biotheoretica* 24/3–4, pp. 120–126.
- Echols, Harrison G (2001), *Operators and Promoters: The Story of Molecular Biology and its Creators*, ed. Carol A. Gross, Berkeley/Los Angeles: University of California Press.
- Elder, David (1973), «A multiple promoter model for transcriptional control in differentiated organisms», *Journal of Theoretical Biology* 39, pp. 673–675.

- Ellis, Emory L., y Max Delbrück (1939), «The growth of bacteriophage», *Journal of General Physiology* 22, pp. 365–384.
- Feenberg, Andrew (1999), *Questioning Technology*, Londres: Routledge.
- Fernández, Pau, y Ricard V. Solé (2006), «The role of computation in complex regulatory networks», in Eugene V. Kooning, Yuri I. Wolf, y Georgy P. Karev (eds.), *Power Laws, Scale-Free Networks and Genome Biology*, Austin: Landes Bioscience, pp. 206–225.
- García Deister, Vivette (2011a), «La centralidad de la Fundación Rockefeller en el desarrollo de la biología molecular revisada: una extensión de la crítica de Abir-Am a la luz del modelo del operón», *Theoria* 26/70, pp. 69–82.
- (2011b), «The Old Man and the sea urchin genome. Theory and data in the work of Eric Davidson (1969-2006)», *Hist. Phil. Life Sci.* 33, pp. 147–164.
- García, Vivette y Edna Suárez (2010), «Switches and batteries: Two models of gene regulation and a note on the historiography of 20th century biology», in A. Barahona, H.-J. Rheinberger y E. Suárez (eds.), *The Hereditary Hourglass. Genetic and Epigenetics 1868–2000*, MPIWG Preprint 392, Berlín, pp. 59–84.
- Gaudillière, Jean-Paul (1993), «Molecular biology in the French tradition? Redefining local traditions and disciplinary patterns», *Journal of the History of Biology* 26/3, pp. 473–498.
- (2002), «Paris-New York roundtrip: Transatlantic crossings and the reconstruction of the biological sciences in post-war France», *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.* 33/3, pp. 389–417.
- Gaudillière, Jean-Paul, y Hans-Jörg Rheinberger (eds.) (2004), *From Molecular Genetics to Genomics: The Mapping Cultures of Twentieth Century Genetics*, Nueva York: Routledge.
- Gehring, Walter J. (1998), *Master Control Genes in Development and Evolution: The Homeobox Story*, New Haven: Yale University Press.
- Georgiev, Georgiy P. (1969), «On the structural organization of operon and the regulation of RNA synthesis in animal cells», *Journal of Theoretical Biology* 25/3, pp. 473–490.
- Gerson, Elihu (1983), «Scientific work and social worlds», *Knowledge, Creation, Diffusion, Utilization* 4/3, pp. 357–377.
- Giacomoni, Dario (1993), «The origin of DNA:RNA hybridization», *Journal for the History of Biology* 26/1, pp. 89–107.
- Giere, Ronald N. (1988), *Explaining Science: A Cognitive Approach*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Gilbert, Scott F. (ed.) (1991), *A Conceptual History of Modern Embryology. Developmental Biology*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press.

- Gilbert, Walter (1978), «Why genes in pieces?», *Nature* 271/5645 (Feb 9), p. 501.
- Gilbert, Walter, y Benno Müller-Hill (1966), «Isolation of the *lac* repressor», *PNAS* 56/6, pp. 1891–1898.
- Granovetter, Mark (1973), «The strength of weak ties», *The American Journal of Sociology* 78/6, pp. 1360–1380.
- Grene, Marjorie (1997), *A Philosophical Testament*, Chicago: Open Court.
- Griesemer, James (2002), «What is “epi” about epigenetics?», en G. Vandevijver, L. Vanspeybroeck y D. Dewaele (eds.), *From Epigenesis to Epigenetics: The Genome in Context, Annals of the New York Academy of Sciences*, 981, pp. 97–110.
- Griesemer, James, y Grant Yamashita (2005), «Zeitmanagement bei Modellsystemen. Drei Beispiele aus der Evolutionsbiologie», in H. Schmidgen (ed.), *Lebendige Zeit*, Berlin, Kulturverlag Kadmos, pp. 213–241.
- Groenewegen, Peter, y Paul Wouters (2004), «Genomics, ICT and the formation of R&D networks», *New Genetics and Society* 23/2, pp. 167–185.
- Gurdon, John B (1962), «The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles», *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 10/6, pp. 22–40.
- Hacking, Ian (1983), *Representing and Intervening: Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Hagen, Joel B. (2001), «The introduction of computers into systematic research in the United States during the 1960s», *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 32/2, pp. 291–314.
- Haour, Georges (1998), «The global village of innovation and R&D management—an introduction», *R&D Management* 28, pp. 1–4.
- Haraway, Donna J. (1997), *Modest_Witness@Second_Millennium. Female-Man@_Meets_OncoMouse: Feminism and Technoscience*, Nueva York: Routledge.
- Hayes, William (1952), «Recombination in *Bact. coli* K-12: Unidirectional transfer of genetic material», *Nature* 169, pp. 118–119.
- Hershey, Alfred D., y Martha Chase (1952), «Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage», *The Journal of General Physiology* 36/1, pp. 39–56.
- Hershey, Alfred D., y Raquel Rotman (1948), «Linkage among genes controlling inhibition of lysis in a bacterial virus», *PNAS* 34/3, pp. 89–96.
- Hilgartner, Stephen, y Sherry I. Brandt-Rauf (1994), «Data access, ownership, and control: Toward empirical studies of access practices», *Knowledge-Creation Diffusion Utilization* 15/4, pp. 355–372.

- Hilgartner, Stephen (1995), «Biomolecular databases: New communication regimes for biology», *Science Communication* 17/2, pp. 240–263.
- (2004), «Making maps and making social order: governing American genome centers, 1988–93», in Jean-Paul Gaudillière y Hans-Jörg Rheinberger (eds.), *From Molecular Genetics to Genomics: The Mapping Cultures of Twentieth Century Genetics*, Nueva York: Routledge, pp. 113–128.
- Hine, Christine (2007), «Connective ethnography for the exploration of e-science», *Journal of Computer-Mediated Communication* 12/2 (2007), Article 14. Disponible en: <http://jcmc.indiana.edu/vol12/issue2/hine.html> [Consulta: 12/09/2011].
- Holland, John H (1996), *Hidden Order: How Adaptation Builds Complexity*, Nueva York, Addison-Wesley.
- Holmes, Frederic L. (1997), «Claude Bernard and animal chemistry», *The British Journal for the History of Science* 10/12, pp. 179–180.
- (2001), Meselson, Stahl, and the Replication of DNA: A History of «The most Beautiful Experiment in Biology», New Haven: Yale University Press.
- (2006), *Reconceiving the Gene: Seymour Benzer's Adventures in Phage Genetics*, ed. William C. Summers, New Haven: Yale University Press.
- Hoyningen-Huene, Paul (1987), «Context of discovery and context of justification», *Studies in History and Philosophy of Science* 18, pp. 505–515.
- Hughes Agatha C., y Thomas P. Hughes (2000), *Systems, Experts and Computers. The System Approach in Management and Engineering, World War II and After*, Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Hughes, Thomas P. (1989), «The evolution of large technological systems», in Wiebe Bijker, Thomas P. Hughes, y Trevor E. Pinch (eds.), *The Social Construction of Technological Systems: New Directions in the Sociology and History of Technology*, pp. 51–82. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Hwu, Huey Ru, John W. Roberts, Eric H. Davidson, y Roy J. Britten (1986), «Insertion and/or deletion of many repeated DNA sequences in human and higher ape evolution», *PNAS* 83/11, pp. 3875–3879.
- Jackson, David A., Robert H. Symons, y Paul Berg (1972), «Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of simian virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*», *PNAS* 69/10, pp. 2904–2909.
- Jacob, François (1998), *El ratón, la mosca y el hombre*, trad. Antoni Martínez Riu, Barcelona: Crítica.
- (1990 [1970]), *La lógica de lo viviente. Una historia de la herencia*, trad. J. Senet y M. R. Soler, Barcelona: Tusquets.

-
-
- (1954), *Les bactéries lysogènes et la notion de provirus*. Tesis doctoral, París, Masson.
 - (1984), Testimonio oral en *Web of Stories* (antes *Peoples Archive*). Disponible en: <http://www.webofstories.com> [Consulta: 14/09/2011].
 - (1988), *The Statue Within*, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
 - (1979), «The switch», en Agnes Ullmann (ed.), *Origins of Molecular Biology. A Tribute to Jacques Monod*, Nueva York: Academic Press, pp. 117–132.
 - Jacob, François, y Jacques Monod (1961), «Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins», *Journal of Molecular Biology* 3, pp. 318–356.
 - Jong, Hidde de, y Arie Rip (1997), «The computer revolution in science: Steps towards the realization of computer-supported discovery environments», *Artificial Intelligence* 91/2, pp. 225–226.
 - Judson, Horace (1979), *The Eighth Day of Creation. Makers of the Revolution in Biology*, Nueva York: Simon and Schuster.
 - Karström, Henning (1938), «Enzymatische Adaption bei Mikroorganismen», *Ergebnisse der Enzymforschung* 7, pp. 350–376.
 - Kauffman, Stuart (1995), *At Home in the Universe*, Oxford: Oxford University Press.
 - Kay, Lily E. (1997), «Cybernetics, information, life: The emergence of scriptural representations of heredity», *Configurations* 5/1, pp. 23–91.
 - (1993), *The Molecular Vision of Life: Caltech, the Rockefeller Foundation, and the Rise of the New Biology*, Nueva York: Oxford University Press.
 - (2000), *Who Wrote the Book of Life? A History of the Genetic Code*, Palo Alto, Stanford University Press..
 - Keating, Peter, Camille Limoges, y Alberto Cambrosio (1997), «The automated laboratory», en Michael Fortun y Everett Mendelsohn (eds.), *The Practices of Human Genetics*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, pp. 125–142.
 - Keller, Evelyn Fox (2003), *Making Sense of Life: Explaining Biological Development with Models, Metaphors, and Machines*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
 - (2000), «Models of and models for: theory and practice in contemporary biology», *Philosophy of Science*, 67, no. supl. (2000), pp. S62–S86.
 - (2002), *The Century of the Gene*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
 - Kellis, Manolis, Nick Patterson, Matthew Endrizzi, Bruce Birren, y Eric S. Lander (2003), «Sequencing and comparison of yeast species to identify genes and regulatory elements», *Nature* 423/6937, pp. 241–254.

- Kleiner, Scott A (1993), *The Logic of Discovery*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Knorr-Cetina, Karen (1999), *Epistemic Cultures*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
- Kohler, Robert E. (2005), «A generalist's vision», *Isis* 96/2, pp. 224–229.
- (1991), *Partners in Science: Foundations and Natural Scientists, 1900–1945*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Kourilsky, Philippe, y Pierre Chambon (1978), «Ovalbumin gene: amazing gene in 8 pieces», *Trends in Biochemical Sciences* 3/11, pp. 244–247.
- Kuhn, Thomas S. (1962), *The Structure of Scientific Revolutions*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Latour, Bruno (1991), *Nous n'avons jamais été modernes*, Paris: La Découverte.
- (1987), *Science in Action: How to Follow Scientists and Engineers Through Society*, Milton Keynes: Open University Press.
- (1988), *The Pasteurization of France*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
- Latour, Bruno, y Steve Woolgar (1981), *Laboratory Life. The Social Construction of Scientific Facts*, Beverly Hills: Sage.
- Laubichler, Manfred (2009), «From Darwin to Davidson: Episodes in the history of a mechanistic theory of evolution and development», ponencia presentada el 11 de julio de 2009 en el congreso bianual de la ISHPSSB, Brisbane, Australia.
- Laudan, Larry (1977), *Progress and its Problems: Towards a Theory of Scientific Growth*, Berkeley: University of California Press.
- Lavallé, F. «Portail Institut Pasteur». Disponible en: http://www.pasteur.fr/infosci/archives/mon/im_laval.html [Consulta: 12/09/2011].
- Law, John (1984). «Sur la tactique du contrôle sociale: une introduction a la théorie de l'acteur réseau», *Cahiers du STS*, pp. 106–126.
- Lederberg, Joshua (1946), «CSHL: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology». Disponible en: <http://library.cshl.edu/symposia/1946/index.html> [Consulta: 14/09/2011].
- (1947), «Gene recombination and linked segregations in *Escherichia coli*», *Genetics*, 32/5, pp. 505–525.
- (s/f) *How DENDRAL was conceived and born. Stanford technical reports 048087-54, Knowledge Systems Laboratory report no. KSL 87-54*, Stanford, Stanford University Press, s/f.
- Ledley, Robert S. (1959), «Digital electronic computers in biomedical science», *Science* 130, pp. 1225–1234.
- Lenoir, Timothy (1999). «Shaping biomedicine as an information science», in Mary Ellen Bowden, Trudi Bellardo Hahn y Robert V. Williams

- (eds.), *Proceedings of the 1998 Conference on the History and Heritage of Science Information Systems*, Medford: Information Today, pp. 27–45.
- Levine, Michael, y Robert Tjian (2003), «Transcription regulation and animal diversity», *Nature* 424/6945, pp. 147–151.
- Levins, Richard (1966), «The strategy of model building in populational biology», *American Scientist* 54/4, pp. 421–431.
- Lewis, Edward B. (1978), «A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*», *Nature* 276/5688, pp. 565–570.
- Lewis, I. M. (1934), «Bacterial variation with special reference to behavior of some mutable strains of colon bacteria in synthetic media», *Journal of Bacteriology* 28/6, pp. 619–639.
- Li, Enhu, y Eric H. Davidson (2009), «Building developmental gene regulatory networks», *Birth Defects Res. C Embryo Today* 87/2, pp. 123–130.
- Longabaugh, William (2005), *BioTapestry User's Guide. Revision A*, s/l, Bolouri Group, Institute for Systems Biology.
- Luhmann, Niklas (2005), *El derecho de la sociedad*, trad. Javier Torres Nafarrate, México: Universidad Iberoamericana/Herder.
- (2007), *La sociedad de la sociedad*, trad. Javier Torres Nafarrate, México: Universidad Iberoamericana/Herder.
- Luna, Matilde (2004), «Redes sociales», *Revista Mexicana de Sociología*, año LXVI, no. esp. Octubre, pp. 59–75.
- Luria, Salvador, Max Delbrück, y Thomas F. Anderson (1943), «Electron microscope studies of bacterial viruses», *Journal of Bacteriology* 46/1, pp. 57–77.
- Lwoff, André (1979), «Jacques Lucien Monod 1910–1976», in Agnes Ullmann (ed.), *Origins of Molecular Biology. A Tribute to Jacques Monod*, Nueva York: Academic Press, pp. 1–23.
- (1953), «Lysogeny», *Bacteriological Reviews* 17, pp. 269–337.
- Lwoff, André, y Antoinette Gutmann (1950), «Recherches sur un *Bacillus megatherium* lysogène», *Annales de l'Institut Pasteur* 78, pp. 711–739.
- Lwoff, André, y Marguerite Lwoff (1937), «Sur la nature du facteur V. Studies on codehydrogenases I & II», *Proceedings of the Royal Society of London* 122, p. 352.
- Lwoff, André, Louis Siminovitch, y Niels Kjeldgaard (1950), «Induction of the production of bacteriophages in lysogenic bacteria», *Annales de l'Institut Pasteur* 79/6, pp. 815–859.
- Machamer, Peter K., Lindley Darden, y Carl F. Craver (2000), «Thinking about mechanisms», *Philosophy of Science* 67/1, pp. 1–25.
- Mainzer, Klaus (2003), *Thinking in Complexity*, Nueva York: Springer, 2003.

- Marcos, Alfredo (2010), *Ciencia y acción: Una filosofía práctica de la ciencia*, México: Fondo de Cultura Económica.
- Marks, Jonathan (2002), *What it Means to be 98% Chimpanzee: Apes, People, and their Genes*, Berkeley: University of California Press.
- Marks, Jonathan, C. W. Schmid, y Vincent Sarich (1988), «DNA hybridization as a guide to phylogeny: Relations of the Hominoidea», *Journal of Human Evolution* 17, pp. 769–786.
- Martínez, Sergio F. (2003), *Geografía de las prácticas científicas*, México: Instituto de Investigaciones Filosóficas-UNAM.
- Martínez, Sergio F., y Edna Suárez (2008), *Ciencia y tecnología en sociedad*, México: Limusa/UNAM.
- Massini, Rudolf (1907), «Über einen in biologischer Beziehung interessanten kolistamm (*Bacterium coli mutabile*)», *Arch. F. Hygiene* 61, pp. 256–299.
- McCarthy, B. J., y B. H. Hoyer (1964), «Identity of DNA and diversity of messenger RNA molecules in normal mouse tissues», *Proc. Natl. Acad. Sc.i USA* 52, pp. 915–922.
- McShea, Daniel (2002), «A complexity drain on cells in the evolution of multicellularity», *Evolution* 56/3, pp. 441–452.
- (1996), «Metazoan complexity and evolution: is there a trend?», *Evolution*, 50/2, pp. 477–492.
- Medawar, Peter M. (1967), *The Art of the Soluble*, London: Methuen.
- Mendelsohn, Everett (1992), «The social locus of scientific instruments», in Robert Bud y Susan E. Cozzens (eds.), *Invisible Connections. Instruments, Institutions, and Science*, Washington: SPIE Optical Engineering Press, pp. 5–22.
- Mirsky, Alfred E., y Linus Pauling (1936), «On the structure of native, denatured, and coagulated proteins», *PNAS* 22/7, pp. 439–447.
- Mitchell, Sandra (2003), *Biological Complexity and Integrative Pluralism*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Monod, Jacques (1965), «From enzymatic adaptation to allosteric transitions», Nobel Lecture, 11 de diciembre, 1965, *Science*, 154/3748 (1966), pp. 475–483. Disponible en: <http://www.zjubiolab.zju.edu.cn/lesson/userfiles/file/quick/1965%20monod-lecture.pdf> [Consulta: 14/09/2011].
- (1941), *Recherches sur la croissance des cultures bactériennes*, París: Hermann.
- (1949), «The growth of bacterial cultures», *Annual Review of Microbiology* 3, pp. 371–394.
- (1947), «The phenomenon of enzymatic adaptation and its bearing on problems of genetics and cellular differentiation», *Growth Symposium* XI, pp. 150–151.

- Monod, Jacques, y Ernest Borek (1971), *Of Microbes and Life*, Nueva York: Columbia University Press.
- Monod, Jacques, Jean-Pierre Changeux, y François Jacob (1963), «Allosteric proteins and cellular control systems», *Journal of Molecular Biology*, pp. 306–329.
- Monod, Jacques, Jeffries Wyman, y Jean-Pierre Changeux (1965), «On the nature of allosteric transitions: a plausible model», *Journal of Molecular Biology* 12, pp. 88–118.
- Moody, Glyn (2004), *Digital Code of Life*, Hoboken: Wiley.
- Morange, Michel (1998), *A History of Molecular Biology*, Cambridge, Mass., Harvard University Press.
- (2008), «Boris Ephrussi's continuing efforts to create a genetics of differentiation», *Journal of Biosciences* 33, pp. 21–25.
- (2009), «What history tells us XVII. Conrad Waddington and *The nature of life*», *Journal of Biosciences* 34/2, pp. 195–198.
- Morgan, Mary, y Margaret Morrison (1999), *Models as Mediators*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Morgan, Thomas H. (1943), *Embryology and Genetics*, Nueva York: Columbia University Press.
- Müller, Hermann J. (1927), «Artificial transmutation of the gene», *Science* 66/1699, pp. 84–87.
- Müller-Hill, Benno (1996), *The Lac Operon: A Short History of a Genetic Paradigm*, Berlín: Walter de Gruyter.
- Myers, Greg (1990), «Making a discovery: narratives of split genes», in Christopher Nash (ed.), *Narrative in Culture: The Uses of Storytelling in the Sciences, Philosophy and Literature*, Londres: Routledge, pp. 102–126.
- Newell, Allen, y Herbert A. Simon (1972), *Human Problem Solving*, Englewood Cliffs, Prentice-Hall.
- Nirenberg Marshall W., y J. Heinrich Matthaei (1961), «The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides», *PNAS* 47/10, pp. 1588–1602.
- Norris, Christopher (2000), *Quantum Theory and the Flight From Realism*, Nueva York: Routledge.
- November, Joseph A. (2006), «Digitizing life: the introduction of computers to biology and medicine», tesis doctoral, Universidad de Princeton, 2006.
- (2004), «LINC: biology's revolutionary little computer», *Endeavour* 28/3, pp. 125–131.
- Olby, Robert C. (1974), *The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA*, Seattle: University of Washington Press. (Versión en castellano: *El camino hacia la doble hélice*, trad. Natividad Sánchez, Madrid, Alianza, 1991.)

- Orgel, Leslie E., y Francis Crick (1980), «Selfish DNA: the ultimate parasite», *Nature*, 284/5757, pp. 604–607.
- Orsenigo, Luigi, Fabio Pammolli, y Massimo Riccaboni (2001), «Technological change and network dynamics: lessons from the pharmaceutical industry», *Research Policy*, 30/3, pp. 485–508.
- Oyama, Susan (1985), *The Ontogeny of Information*, Durham: Duke University Press.
- Pallen, Mark (2006), «*Escherichia Coli*: From genome sequences to consequences (Or “Ceci n’est pas un éléphant”)», *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 17/2, pp. 114–116.
- Pardee, Arthur B, François Jacob, y Jacques Monod (1959), «The genetic control and cytoplasmic expression of “inducibility” in the synthesis of β -galactosidase by *E. coli*», *Journal of Molecular Biology* 1, pp. 165–178.
- Paul, John (1972), «General theory of chromosome structure and gene activation in Eukaryotes», *Nature* 238/5365, pp. 444–446.
- Peyrieras, Nadine, y Michel Morange (2002), «The study of lysogeny at the Pasteur Institute (1950–1960): An epistemologically open system», *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.* 33/3, pp. 419–430.
- Pickering, Andrew (1995), *The Mangle of Practice*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Polanyi, Michael (1957), «Problem solving», *British Journal for the Philosophy of Science* 8/30, pp. 89–103.
- Ptashne, Mark (2004), *A Genetic Switch*, 3a. ed. rev., Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- (1967), «Isolation of the lambda phage repressor», *PNAS* 57/2, pp. 306–313.
- Rabinow, Paul (1996), *Making PCR: A Story of Biotechnology*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Ramillon, Vincent (2007), *Les deux génomiques*, tesis doctoral, París, École des Hautes Études en Sciences Sociales.
- Rasmussen, Nicolas (1997), *Picture Control. The Electron Microscope and the Transformation of Biology in America, 1940–1960*, Stanford: Stanford University Press.
- Reichenbach, Hans (1938), *Experience and Prediction. An Analysis of the Foundations and the Structure of Knowledge*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Reiser, Leonore, Lukas A. Mueller, y Seung Yon Rhee (2002), «Surviving in a sea of data: a survey of plant genome data resources and issues in building data management systems», *Plant Molecular Biology* 48/1–2, pp. 59–74.

- Rheinberger, Hans-Jörg (1997a), «Experimental complexity in biology: Some epistemological and historical remarks», *Philosophy of Science* 64, pp S245–S254.
- (2009), «Recent science and its exploration: the case of molecular biology», *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40/1, pp. 6–12.
- (1997b), *Toward a History of Epistemic Things. Synthesizing Proteins in the Test Tube*, Stanford: Stanford University Press.
- Robins, Kevin, y Frank Webster (1999), *Times of the Technoculture: From the Information Society to the Virtual Life*, Londres: Routledge.
- Rogers, John (1978), «Genes in pieces», *New Scientist*, 5 de enero, pp. 18–20.
- Rorty, Richard. (1979), *Philosophy and the Mirror of Nature*, Princeton: Princeton University Press.
- Rouse, Joseph (1996), *Engaging Science*, Nueva York: Cornell University Press.
- Rubinstein, Ariel (1998), *Modeling Bounded Rationality*, Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Saget, Hubert (1978), *L'essor de la biologie moléculaire, 1950–1965. Cahiers d'histoire et de philosophie des sciences*, París: Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Centre de Documentation Sciences Humaines (CDSH).
- Sambrook, Joe (1977), «Adenovirus amazes at Cold Spring Harbor», *Nature* 268/5616, pp. 101–104.
- Sanger, Frederick, S. Nicklen, y A. R. Coulson (1977), «DNA sequencing with chain-terminating inhibitors», *PNAS* 74/12, pp. 5463–5467.
- Sarasin, Philipp (2003), *Geschichtswissenschaft und Diskursanalyse*, Frankfurt: Suhrkamp..
- Sarich, Vincent M, C. W. Schmid, y Jonathan Marks (1989), «DNA hybridization as a guide to phylogeny: A critical appraisal», *Cladistics* 5, pp. 3–32.
- Shampo, Marc A., y Robert A. Kyle (2003), «Richard J. Roberts—Nobel Laureate for discovery of split genes», *Mayo Clinic Proceedings* 78/2 (feb.), p. 132.
- Shapin, Steven (2008), *The Scientific Life: A Moral History of a Late Modern Vocation*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Shapin, Steven, y Simon Schaffer (1985), *Leviathan and the Air Pump: Hobbes, Boyle, and the Experimental Life*, Princeton: Princeton University.
- Sharp P. A. (2005), «The discovery of split genes and RNA splicing», *Trends Biochem. Sci.* 30/6, pp. 279–281.
- Shatzki, Theodore R., Karin Knorr Cetina, y Eike Von Savigny (eds.) (2001), *The Practice Turn in Contemporary Theory*, Nueva York: Routledge.

- Sibley, Charles G., y Jon E. Ahlquist (1987), «DNA hybridization evidence of hominoid phylogeny: results from an expanded data set», *Journal of Molecular Evolution* 26/1-2, pp. 99-121.
- (1990), *Phylogeny and Classification of Birds: a Study in Molecular Evolution*, New Haven: Yale University Press.
- (1984), «The phylogeny of the hominoid primates, as indicated by DNA-DNA hybridization», *Journal of Molecular Evolution* 20/1, pp. 2-15.
- Simon, Herbert A. (1977), *Models of Discovery*, Dordrecht: Reidel.
- (1969), *Sciences of the Artificial*, Cambridge, Mass.: MIT Press.
- (1962), «The architecture of complexity», *Proceedings of the American Philosophical Society* 106/6, pp. 467-482.
- Smith, Lloyd M. (1989), «Automated DNA sequencing and the analysis of the human genome», *Genome* 31/2, pp. 929-937.
- Smith, Lloyd, y Leroy Hood (1987), «Mapping and sequencing the human genome: how to proceed», *Bio/Technology* 5/9, pp. 933-939.
- Solé, Ricard, y Brian Goodwin (2002), *Signs of Life: How Complexity Pervades Biology*, Princeton: Princeton University Press.
- Spinrad, R. J. (1967), «Automation in the laboratory. On-line computers are providing new freedom in the design and conduct of experiments», *Science* 158/797, pp. 55-60.
- Stacey, Ralph D., Douglas Griffin, y Patricia Shaw (2000), *Complexity and Management. Fad or Radical Challenge?*, Londres: Routledge.
- Stent, Gunther S (1968), «That was the molecular biology that was», *Science* 160/3826, pp. 390-395.
- (1965), «The operon: On its third anniversary», *Science* 150/3702, p. 1408.
- Stent, Gunther, James Watson, y John Cairns (eds.) (1966), *Phage and the Origins of Molecular Biology*, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Stephenson, Marjory, y Ernest F. Gale. «The adaptability of glucozymase and galactozymase in *Bacterium coli*», *Biochemical Journal* 31/8 (1937), pp. 1311-1315.
- Stephenson, Marjory y John Yudkin. «Galactozymase considered as an adaptive enzyme», *Biochemical Journal*, 30/3 (1936), pp. 506-514.
- Stephenson, Marjory, y Leonard H. Strickland. «Hydrogenlyases, bacterial enzymes liberating molecular hydrogen», *Biochemical Journal* 26/3 (1932), pp. 712-724.
- Suárez, Edna (1996), «El origen de disciplinas científicas como integración de tradiciones: el caso de la evolución molecular», tesis de doctorado, Facultad de Ciencias, México, UNAM, 1996.

- (2010), «Making room for new faces: evolution, genomics, and the growth of bioinformatics», *History and Philosophy of the Life Sciences* 32/1, pp. 65–90.
- (2009), «Molecular evolution: Concepts and the origin of disciplines», *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40/1, pp. 43–53.
- (2007), «The rhetoric of informational molecules: Authority and promises in the early study of molecular evolution», *Science in Context* 20/4, pp. 649–677.
- (2001), «Satellite-DNA: A case study for the evolution of experimental techniques», *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 32/1, pp. 31–57.
- Suárez, Edna, y Víctor H. Anaya (2008), «History, objectivity, and the construction of molecular phylogenies», *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 39/4, pp. 451–468.
- Tatum, Edward L., y Joshua Lederberg (1947), «Gene recombination in the bacterium *Escherichia coli*», *Journal of Bacteriology* 53/6, pp. 673–684.
- Taylor, Peter J (2005), *Unruly Complexity: Ecology, Interpretation, Engagement*, Chicago: The University of Chicago Press.
- The International Human Genome Mapping Consortium (2001), «A physical map of the human genome», *Nature* 409/6822, pp. 934–941.
- The White House Office of the Press Secretary (2000), «Remarks made by the President, Prime Minister Tony Blair of England (via satellite), Dr. Francis Collins, Director of the National Human Genome Research Institute, and Dr. Craig Venter, President and Chief Scientific Officer, Celera Genomics Corporation, on the completion of the first survey of the entire Human Genome Project», 26 junio, 2000.
- Thieffry, Denis, y Sahotra Sarkar (1998), «Forty years under the central dogma», *Trends in Biochemical Sciences* 23, pp. 312–316.
- Thompson, Michael, y Alex Trisoglio (1997), «Managing the unmanageable», in L. Anathia Brooks y Stacey D. Vandever (eds.), *Saving the Seas: Values, Scientists, and International Governance*, Centreville: University of Maryland/Sea Grant Publications, pp. 107–127.
- Tsanev, Roumen, y Blagovest Sendov (1971), «Possible molecular mechanism for cell differentiation in multicellular organisms», *Journal of Theoretical Biology* 30/2, pp. 337–393.
- Turner, Stephen (1994), *The Social Theory of Practices*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Van Fraassen, Bas. (1976), «To save the phenomena», *Journal of Philosophy*, pp. 623–632.
- Venter, J. Craig, et al. (2001), «The sequence of the human genome», *Science* 291/5507, pp. 1304–1351.

- Venter, J. Craig, Mark D. Adams, Granger G. Sutton, Anthony R. Kerlavage, Hamilton O. Smith, y Michael Hunkapiller (1998), «Shotgun sequencing of the human genome», *Science* 280/5369, pp. 1540–1542.
- Von Bertalanffy, Ludwig (1968), *General Systems Theory*, Nueva York: George Braziller.
- Waddington, Conrad Hal (1959), «Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters», *Nature* 183/4676, pp. 1654–1655.
- (1969), «Gene regulation in higher cells», *Science* 166/3905, pp. 639–640.
- Waring, Michael, y Roy J. Britten (1966), «Nucleotide sequence repetition: A rapidly reassociating fraction of mouse DNA», *Science* 154/3750, pp. 791–794.
- Watson, James D. (1977), «Molecular biologists and political realities», *Director's Report in the Annual Report of Cold Spring Harbor Laboratory*, pp. 5–13.
- (1970), *Molecular Biology of the Gene*. 2a ed., Menlo Park: W. A. Benjamin.
- (1980), *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of DNA*, ed. Gunther S. Stent, Nueva York: Norton.
- Watson, James D., y Francis Crick (1953), «A structure for deoxyribose nucleic acids», *Nature* 171/4356, pp. 737–738.
- Wellman, Barry (2001), «Computer networks as social networks», *Science* 293/5537, pp. 2031–2034.
- Wigley, Mark (2001), «Network fever», *Grey Room* 4, pp. 82–122.
- Wimsatt, William C. (1974), «Complexity and organization», *Philosophy of Science* 1, pp. 67–86.
- (1980), «Reductionist research strategies and their biases in the units of selection controversy», in Thomas Nickles (ed.), *Scientific Discovery: Case Studies*, Dordrecht: D. Reidel, pp. 213–259.
- Winnacker, Ernst-Ludwig (2003), «Interdisciplinary sciences in the 21st century», *Current Opinion in BioTechnology* 14/3, pp. 328–331.
- Wollman, Élie, y François Jacob (1961), *Sexuality and the Genetics of Bacteria*, Nueva York: Academic Press.
- (1955), «Sur le mécanisme du transfert de matériel génétique aux cours de la recombinaison chez *Escherichia coli*», *Comptes Rendus Acad. Sci.* 240, pp. 2449–2451.
- Wollman, Eugène, y Elisabeth Wollman (1921), «Fixité et variabilité des caractères chez les bactériophage: propriétés antigènes», *Compt. Rend. Soc. Biol.* 84, p. 332.
- Wouters, Paul, Anne Beaulieu, y Han Woo Park (2002), *Knowledge Production in the New Digital Networks*, Network Research and Digital

- Information (Nerdi) NIWI-KNAW. Disponible en: http://www.niki.knaw.nl/en/nerdi2/research_programme/toon.
- Wright, Susan (1994), *Molecular Politics*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Yoxen, Edward (1982), «Giving life a new meaning: The rise of the molecular biology establishment», in Norbert Elias, Herminio Martins, y Richard Whitley (eds.), *Scientific Establishments and Hierarchies. Sociology of the Sciences*, vol. 6, Dordrecht: Reidel, pp. 123–143.
- Yuh, Chiou-Hwa, y Eric H. Davidson (1996), «Modular cis-regulatory organization of Endo16, a gut-specific gene of the sea urchin embryo», *Development* 122/4, pp. 1069–1082.
- Yuh, Chiou-Hwa, Hamid Bolouri, y Eric H. Davidson (1998), «Genomic cis-regulatory logic: Experimental and computational analysis of a sea urchin gene», *Science* 279/5358, pp. 1896–1902.
- Zuckerkindl, Emile (1974), «A possible role of “inert” heterochromatin in cell differentiation. Action of and competition for “locking” molecules», *Biochimie* 56/6–7, pp. 937–954.
- (1997), «Junk DNA and sectorial gene repression», *Gene* 205, pp. 323–343.

**ALGUNOS TÍTULOS DE LA COLECCIÓN
ESLABONES EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA**

LA MENTE ESTÉTICA

LOS ENTRESIJOS DE LA PSICOLOGÍA DEL ARTE

Gisèle Marty

LAS ANDANZAS DEL CABALLERO INEXISTENTE

REFLEXIONES EN TORNO AL CUERPO

Y LA ANTROPOLOGÍA FÍSICA

José Luis Vera Cortés

NATURALEZA Y DIVERSIDAD HUMANA

Editores: María I. Gutiérrez Lombardo

George Martínez Contreras, José Luis Vera Cortés

ARQUEOLOGÍA COGNITIVA PRESAPIENS

ACERCARSE A LA MENTE DE NUESTROS ANCESTROS.

UNA APROXIMACIÓN HISTÓRICA AL CASO OLDOWAN

Aura Ponce de León

FUEGO Y VIDA

FUENTES DEL PENSAMIENTO QUÍMICO DE BUFFON

Violeta Aréchiga

EPISTEMOLOGÍA Y PSICOLOGÍA COGNITIVA

UN ACERCAMIENTO AL ESTUDIO DE LA JUSTIFICACIÓN

Jonathan García Campos

LA SEGUNDA AGENDA DARWINIANA

CONTRIBUCIÓN PRELIMINAR A UNA HISTORIA

DEL PROGRAMA ADAPTACIONISTA

Gustavo Caponi

DE GENES, DIOSES Y TIRANOS

LA DETERMINACIÓN BIOLÓGICA DE LA MORAL

Camilo José Cela Conde

RETRATOS DEL CEREBRO COMPASIVO

UNA REFLEXIÓN EN LA NEUROCIENCIA SOCIAL,

LOS POLICÍAS Y EL GÉNERO

Roberto Emmanuele Mercadillo

RÉQUIEM POR EL CENTAURO

APROXIMACIÓN EPISTEMOLÓGICA

A LA BIOLOGÍA EVOLUCIONARIA

DEL DESARROLLO

Gustavo Caponi

LAS CIENCIAS COGNITIVAS:

UNA CONSTELACIÓN EN EXPANSIÓN

Editores: Jonathan García Campos

Juan C. González González

Paola Hernández Chávez

De las tres metáforas utilizadas para describir los procesos de regulación genética en los seres vivos los interruptores, las baterías y las redes, sólo la primera ocupa un lugar preponderante en la historia de la biología molecular. Al operón, modelo que se basa en el mecanismo de un interruptor, se le han dedicado, desde su publicación en 19 1, varios volúmenes, mientras que el modelo de genes en batería, publicado por primera vez en 19 9, ha recibido muy poca atención de los historiadores de la ciencia. Las redes de regulación genética, en cambio, son un tema en boga que ha capturado la atención de biólogos, historiadores y filósofos de la ciencia. A qué se debe este tratamiento diferencial de los modelos de regulación genética en los estudios de la ciencia Este libro propone una respuesta a la interrogante. En él se ofrece una historia de la regulación genética, y del cambio de enfoque del gen al genoma en los modelos de regulación, desde la mirada historiográfica de la gestión de la complejidad.

SEP

SECRETARÍA DE
EDUCACIÓN PÚBLICA

ESLABONES EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA