



166
2 ej^o

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

EL MODELO DE REGULACION GENETICA
DE JACOB Y MONOD: UN ESTUDIO
HISTORICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

B I O L O G A

P R E S E N T A :

LUISA FERNANDA ROBLES DIAZ DE LEON



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

M. en C. Virginia Abrín Batule
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

El modelo de regulación genética de Jacob y Monod: un estudio histórico
realizado por Luisa Fernanda Robles Diaz de León

con número de cuenta 8955286-3 , pasante de la carrera de Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis

Propietario M. en C. Edna María Suárez Díaz *Edna M. Suarez D.*

Propietario Dra. Ana Rosa Parahena Echeverría *[Firma]*

Propietario Dr. Carlos López Beltrán *Carlos López B.*

Suplente M. en C. Laila Gutiérrez Kobeh *Laila Gutiérrez K.*

Suplente M. en C. Graciela Zamudio Varela *Graciela Zamudio Varela*

FACULTAD DE CIENCIAS

Consejo Departamental de Biología

M. en C. Alejandro *[Firma]*

DEPARTAMENTO DE
BIOLOGIA

Para mi papá
Para Alfredo

**EL MODELO DE REGULACION GENETICA DE JACOB Y MONOD:
UN ESTUDIO HISTORICO**

INDICE:

AGRADECIMIENTOS	4
INTRODUCCION	5
CAPITULO I. EL ENFOQUE DE LOS SISTEMAS EXPERIMENTALES EN LA HISTORIA DE LA CIENCIA	8
1.- Introducción.	8
2.- Los sistemas experimentales.	15
a) ¿Qué es un sistema experimental?	15
b) Objeto técnico y objeto científico.	18
c) La historicidad de los estudios científicos.	24
d) Los modelos científicos.	25
e) La coyuntura.	29
CAPITULO II. LA INSTITUCIÓN Y LOS PROTAGONISTAS	32
1.- Introducción.	32
2.- El sistema científico europeo de fines del siglo XIX a mediados del XX.	33
3.- El papel del Instituto Pasteur en Francia de los años 50's a los 60's.	41
4.- De cómo se hicieron llamar Biólogos Moleculares o la crisis económica.	51
5.- Los protagonistas.	56
a) Jacques Lucien Monod: Un científico heterodoxo.	58
b) François Jacob y la búsqueda de un objetivo.	70
CAPITULO III. LOS SISTEMAS EXPERIMENTALES DE JACOB Y MONOD	84
1.- La investigación de Monod y su equipo sobre la inducción enzimática.	84

2.-El trabajo de Jacob y Wollman sobre la inducción del fago.	98
3.-Los experimentos PaJaMo.	112
4.-El modelo del Operon Lactosa.	126
CONCLUSIONES	148
EPILOGO	151
BIBLIOGRAFIA	152

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres por las oportunidades y la educación que me brindaron.

A Edna por ser tan paciente.

La Chata, el Chato, Viqui y Fer, saben todo lo que me ayudaron con este trabajo.

Agradezco también a mis familiares y amigos que de algún modo colaboraron con la elaboración de esta tesis: Alito, Oscar, Pepe, Manuel, Morris, Ricardo, Nanín y Cano.

A mis hermanos, por las buenas intenciones.

Y finalmente, pero no por eso menos, sino más, a Alfredo.

Quiero agradecer también a todos aquellos, familiares, maestros y amigos, que influyeron en este trabajo de tesis y que por falta de minutos y segundos no aparecen aquí por sus respectivos nombres, a todos ellos, gracias.

INTRODUCCION

En la actualidad ya no parece necesario justificar una tesis en biología cuyo enfoque sea histórico y filosófico. Sin embargo quisiera, antes que nada, referirme a algunas de las razones por las cuales considero importante realizar una tesis de este tipo. En primer lugar porque aún hoy día, la ciencia se enseña como si fuera algo estático, como si fuera una verdad inamovible. Los libros de texto mencionan los "descubrimientos" de los científicos sin explicar su historia, ni el camino que se siguió para llegar a ellos; esto provoca un alejamiento entre los científicos y las personas que no hacen ciencia, siendo que los investigadores son personas como cualquier otra con las cualidades de la curiosidad y la perseverancia. La ciencia, como intentaré mostrar en esta tesis, no es estática, sino dinámica, está en continuo movimiento; y puesto que es generada por individuos que viven y trabajan bajo circunstancias históricas y sociales específicas, es también, al menos en parte, una actividad que se presta a ser realizada bajo diferentes estilos y buscando diferentes objetivos. Esto explica, en parte, que teorías que antes se pensaban concluyentes y verdaderas, con el paso del tiempo se demuestra que estaban equivocadas. Incluso aún las teorías que hoy se creen verdaderas en un futuro tal vez serán refutadas por nuevas teorías.

En segundo lugar, considero importante realizar un estudio de este tipo ya que anteriormente la historia de la ciencia se hacía partiendo por el resultado, esto es, por el final de la historia, trazando una línea recta de antecedentes que se construyen como si inevitablemente llevaran al descubrimiento en cuestión. Como veremos más adelante, han

el capítulo uno, hablaré brevemente de cómo se hacía historia de la ciencia hasta hace unos diez años; de los sistemas experimentales, sus componentes y su dinámica. En el capítulo dos, me referiré a la estructura "tradicional" de la enseñanza y la investigación científica en Europa en la primera mitad del siglo XX, así como a la originalidad del Instituto Pasteur en ese contexto y época, y en específico del laboratorio de Lwoff y Monod. Haré también una pequeña reseña de las vidas y algunas características del trabajo temprano de Jacob y de Monod. Finalmente, en el capítulo tres, me referiré al desarrollo del sistema experimental montado y llevado a cabo a partir de la conjunción de los trabajos de Jacob y Monod, esto es, los experimentos (incluso las malas interpretaciones) que los llevaron a la construcción de un modelo para el operón lactosa.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres por las oportunidades y la educación que me brindaron.

A Edna por ser tan paciente.

La Chata, el Chato, Viquí y Fer, saben todo lo que me ayudaron con este trabajo.

Agradezco también a mis familiares y amigos que de algún modo colaboraron con la elaboración de esta tesis: Alito, Oscar, Pepe, Manuel, Morris, Ricardo, Nanín y Cano.

A mis hermanos, por las buenas intenciones.

Y finalmente, pero no por eso menos, sino más, a Alfredo.

Quiero agradecer también a todos aquellos, familiares, maestros y amigos, que influyeron en este trabajo de tesis y que por falta de minutos y segundos no aparecen aquí por sus respectivos nombres, a todos ellos, gracias.

INTRODUCCION

En la actualidad ya no parece necesario justificar una tesis en biología cuyo enfoque sea histórico y filosófico. Sin embargo quisiera, antes que nada, referirme a algunas de las razones por las cuales considero importante realizar una tesis de este tipo. En primer lugar porque aún hoy día, la ciencia se enseña como si fuera algo estático, como si fuera una verdad inamovible. Los libros de texto mencionan los "descubrimientos" de los científicos sin explicar su historia, ni el camino que se siguió para llegar a ellos; esto provoca un alejamiento entre los científicos y las personas que no hacen ciencia, siendo que los investigadores son personas como cualquier otra con las cualidades de la curiosidad y la perseverancia. La ciencia, como intentaré mostrar en esta tesis, no es estática, sino dinámica, está en continuo movimiento; y puesto que es generada por individuos que viven y trabajan bajo circunstancias históricas y sociales específicas, es también, al menos en parte, una actividad que se presta a ser realizada bajo diferentes estilos y buscando diferentes objetivos. Esto explica, en parte, que teorías que antes se pensaban concluyentes y verdaderas, con el paso del tiempo se demuestra que estaban equivocadas. Incluso aún las teorías que hoy se creen verdaderas en un futuro tal vez serán refutadas por nuevas teorías.

En segundo lugar, considero importante realizar un estudio de este tipo ya que anteriormente la historia de la ciencia se hacía partiendo por el resultado, esto es, por el final de la historia, trazando una línea recta de antecedentes que se construyen como si inevitablemente llevaran al descubrimiento en cuestión. Como veremos más adelante, han

surgido nuevas tendencias en la historia de la ciencia que no sólo intentan contextualizar al científico y a su trabajo en la sociedad, sino que cuestionan esta manera "teleológica" de escribir la historia de la ciencia. Este trabajo se apoya en estas tendencias para reconstruir un caso de la historia reciente de la biología: la construcción del modelo de regulación génica del operón lactosa realizado por Francois Jacob y Jacques Monod.

Y, finalmente porque además de que el descubrimiento de Jacob y Monod ha sido considerado uno de los más relevantes de la biología molecular, al leer acerca de la vida de los personajes me pareció que ilustraban un aspecto social y personal poco conocido de la ciencia.

Así pues, como más adelante se verá, la reconstrucción que aquí presento del trabajo de Jacob y Monod, que culminó con el modelo del operón, parte de una cierta manera de ver y estudiar a la ciencia.

A reserva de que explicaré con más detalle esta perspectiva, es importante adelantar que se caracteriza por su aspecto descriptivo o naturalista. De manera más específica, he tratado de centrarme en las prácticas (no sólo científicas sino de convivencia social) y en la cultura de un grupo de investigadores de las ciencia. Desde esta perspectiva, me he propuesto como objetivo central de esta tesis mostrar el papel que jugaron, en la construcción del modelo de regulación génica del operón, dos fuentes de lo que Rheinberger (1992-I;1992-II) llama "diferencias": a) El papel de la estructura social y académica del Instituto Pasteur, y en específico de los laboratorio de Lwoff y Monod. b) La importancia de la introducción de nuevas técnicas provenientes de diversos sistemas experimentales.

Para ello, he organizado este trabajo de la siguiente manera: En

el capítulo uno, hablaré brevemente de cómo se hacía historia de la ciencia hasta hace unos diez años; de los sistemas experimentales, sus componentes y su dinámica. En el capítulo dos, me referiré a la estructura "tradicional" de la enseñanza y la investigación científica en Europa en la primera mitad del siglo XX, así cómo a la originalidad del Instituto Pasteur en ese contexto y época, y en específico del laboratorio de Lwoff y Monod. Haré también una pequeña reseña de las vidas y algunas características del trabajo temprano de Jacob y de Monod. Finalmente, en el capítulo tres, me referiré al desarrollo del sistema experimental montado y llevado a cabo a partir de la conjunción de los trabajos de Jacob y Monod, esto es, los experimentos (incluso las malas interpretaciones) que los llevaron a la construcción de un modelo para el operón lactosa.

CAPITULO I. EL ENFOQUE DE LOS SISTEMAS EXPERIMENTALES EN LA HISTORIA DE LA CIENCIA.

1.-Introducción.

A finales de la década de los setenta e inicios de la década de los ochenta, aparece una nueva manera de ver a la ciencia,. Anteriormente, la mayoría de los estudios de la ciencia hacían hincapié sólo en ese producto de la investigación al que llamamos "conocimiento científico". Para ellos, la ciencia era fundamentalmente conocimiento teórico y por tanto, el estudio de la ciencia se enfocaba en el análisis (histórico y filosófico) de los conceptos y las teorías científicas. La nueva corriente comenzó a dar importancia a otros aspectos de la ciencia y partió del reconocimiento de que la ciencia, es un producto social. Los historiadores y filósofos comenzaron a estudiar qué es lo que hacen los científicos, esto es, cómo producen el conocimiento. A este movimiento se le ha llamado, de manera amplia, "sociología del conocimiento científico" (sociology of scientific knowledge, SCK) (Pickering, 1992).

La sociología del conocimiento científico se diferencia de las posiciones de la filosofía de la ciencia contemporáneas a ésta, en que este nuevo enfoque ve a la ciencia como algo enteramente social. Los conceptos y teorías de la ciencia, sus técnicas e instrumentos, son el resultado de complejas relaciones e intercambios sociales. La sociología del conocimiento científico se diferencia también en que es empírica y naturalista. Esto quiere decir que el conocimiento

Entre los trabajos que ejemplifican esta nueva tendencia destacan Latour y Woolgar (1979), Shapin y Schaffer (1984), Collins (1988), entre otros.

científico, como un producto social, debe ser explorado tomando y retomando a las prácticas reales de la ciencia del pasado y del presente. También implica dejar de lado por completo el a-priorismo normativo de los estereotipos filosóficos que hasta entonces habían estado en boga (Pickering, 1992).

Según Pickering (1992), en un principio, la sociología del conocimiento científico podía, fácilmente, ser representada por dos grupos. El grupo que se encontraba en Edimburgo, con B. Barnes, D. Bloor, y S. Shapin, a la cabeza de lo que era conocido como el enfoque macrosocial. Y el grupo localizado en Bath, con H. Collins, como su máximo exponente, quien defendía una aproximación microsocia de la sociología del conocimiento científico. El enfoque macrosocial busca encontrar las conexiones causales entre las variables sociológicas como los "intereses" de grupos importantes, y el contenido del conocimiento sustentado por estos grupos (por ejemplo Shapin y Schffer, 1984). En cambio, el enfoque microsocia estudia diferentes controversias científicas con el objeto de mostrar la producción de conocimiento consensual como el producto de "negociaciones" contingentes entre actores científicos (por ejemplo, Collins, 1988).

Esta división de la sociología del conocimiento científico fue perdiendo claridad en la década de los ochenta. Comenzaron a surgir nuevos enfoques del estudio de la ciencia, cuyos intereses se traslapaban con aquellos de la sociología del conocimiento científico, sin pertenecer a este grupo o sin haber derivado del mismo. Eran nuevas tendencias que, en forma independiente, comenzaban a surgir.

Un ejemplo importantísimo, fue la aparición en 1979, del libro "Laboratory Life" de Bruno Latour y Steve Woolgar. Este es un estudio

etnográfico de cómo los científicos producen conocimiento. La idea surgió de Latour, un antropólogo francés que decidió estudiar a un grupo de científicos en un laboratorio, utilizando los mismos métodos que emplearía si estuviese estudiando algún grupo de aborígenes en África.

Para principios de los ochenta ya muchas personas comenzaban a realizar estudios etnometodológicos de lo que ocurre en un laboratorio. Se formaron muchas nuevas y pequeñas escuelas de estudios de la ciencia y de las actividades de los científicos que, aunque diferentes, convergían en algunos puntos con la sociología del conocimiento científico. Una de las cosas en las que estaban de acuerdo todas estas corrientes era en su rechazo al a-priorismo filosófico y una sensibilidad a las dimensiones sociales de la ciencia.

Para Pickering (1992), lo más importante de todos estos estudios de la ciencia, estuvo en el hecho de estudiar las *prácticas* científicas, esto es, lo que los científicos hacen, día con día; así como el estudiar su *cultura*, o sea, el campo de recursos del cual se valen los científicos para hacer su trabajo, y que pueden ser instrumentos, técnicas, materiales, etc.

Prestar atención ahora a la práctica científica es muy importante ya que, como señalé, tradicionalmente los historiadores y filósofos de la ciencia se concentraban principalmente sólo en el producto de esas prácticas: el conocimiento. Como nos lo hace notar Pickering (1992), en décadas anteriores muy pocas fueron las personas que sustentaron un interés por la práctica científica: Ludwik Fleck (1935), Michael Polanyi (1958), y Thomas Kuhn (1962), por ejemplo.

Así pues, la sociología del conocimiento científico se distingue por su énfasis en el hecho de que el conocimiento científico es constitutivamente social. Dentro de este contexto, la práctica científica es una extensión creativa de una red conceptual que se ajusta a nuevas circunstancias. El conocimiento científico es visto, no como una representación de la naturaleza, como tradicionalmente se hacía, sino como conocimiento relativo a una cultura en particular.

Ahora bien, es interesante también ver ahora cómo éstos nuevos enfoques de la "ciencia como práctica", pueden ser contextualizados de vuelta en la problemática del conocimiento. Podemos leer estudios de práctica de la ciencia "de regreso" a la teoría social y a la historiografía. Así, encontramos ahora un sinnúmero de publicaciones en las que se trata de exponer cómo debe llevarse a cabo un estudio científico, esto es, un estudio de la ciencia como práctica.

Más aún, algunos historiadores y filósofos de la ciencia se han concentrado en el estudio de los grandes aparatos tecnológicos empleados en el laboratorio, como el microscopio electrónico y la ultracentrífuga. O en cómo se dio la movilización de recursos, ya fuesen financieros, institucionales o intelectuales para que fuera posible que los intereses de tan diversos grupos fueran "traducidos" y que convergieran en la construcción, desarrollo y utilización de estos grandes artefactos (ver Suárez, 1995).

Otro grupo de estudiosos de la ciencia como práctica, ha preferido concentrar su atención, no en los grandes aparatos (o técnicas "duras"), sino en las técnicas "blandas" que carecen del carácter monumentalista de las primeras. Muchas técnicas de las desarrolladas y utilizadas en campos como la biología molecular son del tipo

"suave". Al no ser tan costosas, no requieren de la movilización de tantos recursos y la traducción de los intereses de diferentes grupos tiende "a concentrarse en una sólo comunidad: la tradición científica pertinente" (Suárez, 1995 pg.8).

Otra corriente de pensadores (Rheinberger 1992-I, 1992-II; Stillwell,1994; Lowy,1994; Cambrosio,1994), en cambio, consideran a los "sistemas experimentales" como la unidad básica para estudiar a la ciencia. Con la reconstrucción de los sistemas experimentales, utilizados en diferentes circunstancias por un gran número de científicos, estos autores buscan explicar la relación que existe entre los productos tecnológicos y el conocimiento generado. Este enfoque de estudio de la ciencia es muy utilizado en el análisis de la biología experimental, donde las técnicas experimentales y los objetos de estudio van de la mano. Crecen y se modifican juntos. Se generan conjuntamente.

Es este último, sobre todo, el enfoque que predomina en este trabajo. A pesar de que estoy convencida de que en la ciencia hay muchas cosas más además de los "sistemas experimentales", este enfoque es particularmente apropiado para el tipo de estudio y el caso que aquí me interesan. En este primer capítulo expondré algunas de las ideas en que me he apoyado para hacer el seguimiento de la construcción del modelo de regulación genética del operón lactosa realizado por François Jacob y Jacques Monod a lo largo de más de una década de trabajo. Los puntos de partida que he elegido fueron seleccionados exprofesamente por adecuarse al caso que me ocupa y a la idea que yo tengo de cómo debe estudiarse a las ciencias experimentales. Mi punto de vista retoma, pues, aspectos del trabajo

de distintos autores, como Rheinberger 1992-I, 1992-II; Latour, 1987; Burian, 1993; Fantini, 1990 y Jacob, 1989 principalmente.

Al igual que Rheinberger y Jacob creo que la mejor manera de abordar un estudio de este tipo es tomando en cuenta a "los sistemas experimentales". Así pues, en el primer apartado explicaré lo que es un sistema experimental y su importancia en el estudio de la ciencia. Para ello, utilizaré como base la terminología y el enfoque de Rheinberger, ya que ha sido un autor muy influyente (ver, por ejemplo, Stillwell, 1994; Cambrosio, 1994 y Suárez, 1995) y sus ideas han sido fructíferas para el análisis de otros casos de investigación experimental en la biología molecular. Utilizaré también algunos aspectos del enfoque de Burian (1993) y Latour (1987) que me parece que complementan las ideas de Rheinberger.

En el apartado dos de este mismo capítulo, proseguiré explicando las partes que constituyen a un sistema experimental: el objeto técnico (inciso a) y el objeto científico, (inciso b) así como la dinámica de un sistema experimental. Este debe ser "una máquina de fabricar porvenir" (Jacob, 1989), debe ser flexible y estar en constante "reproducción diferencial". En el momento en que un sistema experimental se vuelve rígido, ya no produce "futuro", esto es, conocimiento nuevo, entonces se convierte en técnica o tecnología.

En el inciso c), comentaré la perspectiva que se tomará para hacer el seguimiento de los sistemas experimentales en este estudio. Esto es, que partiré del comienzo de las carreras científicas de Jacob y Monod, para seguir junto con ellos el hilo conductor que los fue llevando a la generación de sus sistemas experimentales, a base de aciertos y errores. Veremos, por tanto, cómo se construye el laberinto

de la ciencia hasta llegar a la proposición del modelo de regulación génica para el aprovechamiento de la lactosa. Esta perspectiva enfatiza el proceso de construcción junto con los protagonistas, que los condujo a la creación de nuevas técnicas y conocimiento. No se trata de hacer ver un camino recto que teleológicamente los llevó a un descubrimiento dado. En palabras de Latour (1987), haremos un estudio de la "ciencia en acción" y no de la "ciencia acabada".

En el siguiente inciso me referiré a cómo un sistema experimental crea la posibilidad de hacer representaciones o "modelos" del objeto científico y que, en base a esto, se puedan idear más experimentos para seguir conformando esta representación. En este inciso (d) mencionaré cómo el objeto científico se da a conocer, qué es lo que el investigador ve, cuáles son los rastros visibles o medibles que el investigador puede incluir como parte de su representación del objeto científico.

Finalmente, en el último apartado, veremos lo que sucede cuando los datos obtenidos se conjugan para dar un arreglo mayor al modelo en estudio y cómo entonces, la representación hecha por el investigador (o el grupo de investigadores) puede ser extrapolada a otros sistemas experimentales, o bien, conducir al mismo sistema experimental en otra dirección.

² El estilo teleológico de hacer historia de la ciencia fijando un evento como el fin predeterminado de la historia, se ilustra en el libro clásico de Olby (1974), cuyo título: "The Path to the Double Helix" (El camino hacia la hélice doble), delata la intención del autor, otro ejemplo es el conocido libro del periodista H. Judson (1979) "El Octavo día de la creación".

2.-Los sistemas experimentales.

a) ¿Que es un sistema experimental?

Un sistema experimental, en palabras de Rheinberger, es la unidad funcional mas pequeña de la investigación científica. Un sistema experimental no consiste en un experimento único sino en una serie de experimentos, que se van ideando y modificando dependiendo de los resultados producidos. Para entender mejor qué es un sistema experimental, debemos hacer una pequeña comparación entre cómo se consideraban anteriormente a los experimentos en la historia de la ciencia y cómo se les percibe ahora dentro del sistema experimental.

Tradicionalmente, en la filosofía de la ciencia, los experimentos han sido considerados como instancias singulares, se hablaba de "un experimento tipo", o "crucial" diseñado y ejecutado con el objeto de corroborar o refutar alguna teoría. Rheinberger argumenta que en la ciencia experimental ocurre, más bien, lo contrario: Un sólo experimento no puede corroborar o refutar una teoría. Los científicos experimentalistas saben lo poco que un sólo experimento puede probar o convencer. Para establecer una prueba, es necesario construir todo un sistema de experimentos y controles, planteados en función de una suposición, y llevados a cabo por un experto (Rheinberger, 1992-I).

Si uno quiere saber cómo funciona en realidad la investigación científica, se tiene que comenzar con la caracterización de un sistema experimental, en vez de dirigirse hacia la teoría, o a la relación de teoría y experimento como punto de partida del análisis. (Rheinberger,

3 Richard Burian, en su artículo de 1993 también destaca la importancia de la elección del sistema experimental en el desarrollo de la ciencia, especialmente en la creación de nuevas tradiciones o disciplinas (Burian, 1993).

Ver también Cambrosio et al, 1994; Löwy, 1994 y Stillwell, 1994.

1992-I).

Al igual que Rheinberger, Jacob (1989), uno de los protagonistas de esta historia, ha roto con la visión tradicional de cómo se hace supuestamente la ciencia. En "La Estatua Interior", su autobiografía, menciona que tardó mucho en descubrir la verdadera naturaleza de la ciencia, su manera de proceder, y los hombres que la producen. Antes de dedicarse a la investigación, Jacob creía que la ciencia consistía en una serie de conquistas ineluctables; que la ciencia recorría el camino real de la razón humana; que era el resultado necesario, el producto inevitable de observaciones inapelables, impuestas por la experimentación y el razonamiento. Al comenzar a hacer investigación, se dio cuenta que todas estas ideas eran falsas, que no había tal cosa como una teoría clara en base a la cual se formularan los experimentos. Jacob reconoció que no todos los experimentos son exitosos, que no siempre la primera interpretación es "la buena" y, se dio cuenta de que a veces la ciencia se sirve un poco del instinto para poder proceder, pues no todo está regido inexorablemente por la razón.

Jacob encontró en el campo de la investigación "un mundo de juego e imaginación" (Jacob, 1989 pg. 13). Se dió cuenta de que el trabajo del científico no consiste sencillamente en observar, en acumular datos experimentales para elaborar a partir de ellos una teoría. El investigador debe iniciar por la *invención de un mundo posible*, o de un fragmento de un mundo posible, para irlo confrontando, a través de la experimentación, con el mundo exterior. O sea, que para analizar un problema, el científico está obligado a concentrar su atención en un fragmento de la realidad, en un pedazo de universo que él aísla

arbitrariamente para poder definir una serie de parámetros.

En las ciencias experimentales, por lo tanto, cualquier estudio debe empezar por la elección de un 'sistema'. De esta elección dependen el margen de maniobra del que dispone el experimentador, la naturaleza de las preguntas y la amplitud de los problemas que se puede plantear, y , a menudo, hasta el tipo de respuesta que puede obtener (Rheinberger, 1992-I; Jacob, 1989).

Quienes realizan investigación científica no proyectan experimentos aislados que sirvan para probar una teoría, sino que trabajan con un conjunto experimental completo, diseñado para producir conocimiento que *todavía no se tiene*. Esto es, cuando un investigador está comenzando a estudiar algo, no sabe con exactitud qué es lo que está investigando, tiene pistas con las cuales puede jugar e idear experimentos que le darán más información acerca de lo que quiere investigar (que todavía no sabe lo que es). Las respuestas que se van obteniendo, por lo general, no son claras. El sistema experimental está diseñado para responder a preguntas que ni siquiera podemos todavía formular con claridad. Tenemos entonces, que en nuestro sistema ni las preguntas ni las respuestas están claras, sino que se van aclarando conforme se va perfeccionando el sistema experimental, a base de ir tanteando y probando. De hecho, las preguntas se aclaran al mismo tiempo que las respuestas, o sea, cuando un nuevo descubrimiento ha pasado ya por las rigurosas pruebas de la experimentación.

Para Jacob, su trabajo, el generar un sistema experimental, era una "carrera sin fin", una "persecución enloquecida del mañana", en donde las preguntas y la manera de formularlas importaban más que las

respuestas, pues en el mejor de los casos la respuesta obligaba a plantear nuevas preguntas. Su investigación científica se convirtió en un sistema de estimular la expectación. El sistema experimental es, en conclusión, "como una máquina de fabricar porvenir" (Jacob, 1989 pg. 14; también citado por Rheinberger, 1992-I).

Así pues, un sistema experimental no solo es un dispositivo que genera preguntas; al mismo tiempo y como requisito, moldea y da forma a estas preguntas que tienen que ser resueltas. Un sistema experimental es un dispositivo para *materializar preguntas*. Genera simultáneamente a los fenómenos o entidades materiales y a los conceptos que comprende (Rheinberger, 1992-I).

Un sistema experimental es un laberinto, cuyas paredes, en el proceso de ser erguidas, en uno y el mismo movimiento, cegan y guían al experimentador. Este laberinto no puede ser planeado, avanza en virtud de comprobaciones y tanteos (Rheinberger, 1992-I).

El proceso de construcción de un sistema experimental está gobernado por un tipo de razonamiento que es mejor descrito como un "juego de posibilidades", o "juego del rastreo" respecto al objeto científico. Y por parte del experimentador, se requiere una "intuición adquirida" para poder jugar el juego (Rheinberger, 1992-I). Diríamos con Jacob: "Un mundo en el que jugaba incansablemente a bosquejar un fragmento de universo que se venía brutalmente abajo corregido por la experimentación" (Jacob, 1989 pg. 239).

b) Objeto tecnológico y objeto científico.

Al inspeccionar un sistema experimental más de cerca, Rheinberger (1992-I) distingue dos componentes diferentes pero inseparables y cuya

caracterización es importante para clarificar la noción, arriba presentada, de lo que es un sistema experimental. El primero de estos componentes puede ser llamado el "objeto científico" que se está investigando, o la "cosa epistémica". El segundo, puede ser referido como el o los "objetos tecnológicos", o sea, los elementos de identidad tecnológica.

La diferenciación de estos dos componentes tiene una utilidad meramente funcional, no material; sin embargo, dicha diferencia se percibe claramente en la práctica científica, y no simplemente sirve como criterio de la organización del proceso del trabajo en el laboratorio, sino que también sirve para organizar el texto científico. En los artículos científicos los "objetos tecnológicos" es lo que generalmente encontramos bajo el título de "materiales y métodos", mientras que la "cosa epistémica" se trata en la sección de "resultados y discusión" (Rheinberger, 1992-I).

Los objetos científicos pueden ser entidades muy diferentes; puede ser una estructura física, una reacción química o una función biológica, cuya elucidación es el centro del esfuerzo científico. Como no está bien definido, se presenta a sí mismo con una vaguedad característica irreductible, la cual es inevitable, ya que traduce el hecho de que uno no sabe exactamente lo que está buscando.

Los objetos tecnológicos, al contrario, están bien definidos; ellos actúan, al menos para los propósitos y dentro de las condiciones de su uso, de acuerdo con regularidades conocidas. Sabemos qué es lo

§ Bruno Latour hace una diferenciación análoga en el contexto de su teoría de las redes de tecnociencia; al objeto científico o "cosa epistémica" bajo estudio la llama "una controversia"; y al objeto tecnológico le llama "caja negra" (Latour, 1987). Las diferencias entre ambos autores se encuentra fuera de los objetivos de esta tesis.

que los objetos tecnológicos producen, responden a la o las preguntas que están implementadas en su construcción, se trata de máquinas para responder preguntas. Los objetos tecnológicos contienen al objeto científico en el doble sentido de la palabra: lo sostienen y lo restringen. Los objetos tecnológicos determinan la manera de representar a la cosa epistémica. Los objetos científicos son máquinas generadoras de preguntas, son productores de "diferencias". En el momento en que ya no generan nuevas preguntas, se dice que el objeto científico ha sido estabilizado, que ha dejado de producir diferencias, y pasa, por lo general, a ser transformado en una parte constitutiva de la estructura experimental y a su vez comienza a determinar las preguntas que la máquina de hacer futuro puede formular y responder; es decir, un objeto científico estabilizado pasa entonces a ser parte del objeto tecnológico.

Las preguntas que surgen enseguida, a la luz de este nuevo objeto

* Renato Dulbecco, con quien Lwoff pasó un tiempo en Pasadena, dice al respecto lo siguiente: "However, there was still a big gap between what we wanted to do and what we could do. We were acutely aware that progress was strictly dependent on the available means of investigation, and that the problems chosen must take full advantage of our technology but would be limited by it also" (Dulbecco, 1971 pg. 111).

(De todas maneras, todavía había un gran espacio entre lo que queríamos hacer y lo que podíamos hacer. Estábamos agudamente conscientes que el progreso era estrictamente dependiente de los medios de investigación al alcance, y que los problemas elegidos debían de aprovechar al máximo la tecnología pero que a la vez serían limitados por ésta).

6. Latour indica, en el mismo sentido, que en el laboratorio el objeto nuevo, el objeto científico, es nombrado según lo que hace: 'algo que inhibe la liberación de la hormona del crecimiento' [o 'partícula que queda en el sobrenadante', o 'sustancia que induce la producción de galactosidasa pero que no es metabolizada por la bacteria', etc.]...los investigadores están buscando objetos científicos o "actantes" que no conocen y lo único que pueden hacer es dar la lista de las acciones de los actantes bajo prueba... (Latour, 1987 pg. 87). La "lista de pruebas", con el tiempo, se convierte en una "cosa", literalmente, se "reifica". Todo objeto nuevo es formado importando simultáneamente muchos objetos viejos en su forma reificada...el objeto nuevo emerge de un sistema de elementos sedimentados, cada uno de los cuales ha sido un objeto nuevo en algún punto en el tiempo y en el espacio" (idem, pg. 91-92). Jacob da un buen ejemplo de esta reificación, los interesados pueden leer la página 287 de La Estatua Interior: "En cuanto se les ponía nombre, las cosas adquirirían enseguida una nueva realidad. ¡Existían!" (Jacob, 1989 pg. 287).

tecnológico, "las diferencias", se convierten en el nuevo objeto científico. Cuando este objeto científico quede estabilizado, entonces pasará a ser parte del objeto tecnológico que a su vez ayudará a producir nuevas diferencias que se convertiran en el nuevo objeto científico, y así sucesivamente (Rheinberger, 1992-I).

Ahora bien, cuando un sistema experimental es muy rígido, deja de ser una máquina para producir futuro; se convierte en un dispositivo para probar, en el sentido de réplicas o normas. Pierde su función como instrumento de investigación. Sin embargo, se puede integrar, como un subsistema estable, o tecnológico, en otro sistema experimental aún en crecimiento y ayudar a producir nuevos resultados dentro de un campo más amplio (Rheinberger, 1992-I).

El sistema experimental debe ser, por lo tanto, lo suficientemente maleable como para permitir "eventos sin precedentes", pero lo suficientemente estable como para permitir reconocerlos (Rheinberger, 1992-I). Para Burian, el sistema experimental debe tener fronteras "con fugas", para permitir el intercambio entre grupos; debe ser lo suficientemente flexible como para que sus herramientas y formulación de problemas puedan ser "dobladas" por estas interacciones y así surja la posibilidad de crear nuevas tradiciones y disciplinas. Este proceso es parte importante en la "dinámica de las disciplinas". (Burian, 1993).

Rheinberger comenta que un deslizamiento o dislocamiento dentro de un marco experimental puede ser activado desde fuera o desde dentro del sistema. Puede ser reconocido súbitamente o paulatinamente. Puede

* Comparese la similitud de este término con el de "reproducción diferencial" de Rheinberger en el párrafo siguiente.

ser iniciado por meras suposiciones, propósitos técnicos, predilecciones educativas, posibilidades instrumentales, suerte, señales extrañas del sistema, etc... Pero en cualquier caso, las instancias que crean las "diferencias" de las cuales dependen los acontecimientos científicos, tienen que ser *incorporadas* al sistema mismo. Tienen que convertirse en instancias de su "reproducción diferencial" (Rheinberger, 1992-I).

Como veremos en el caso del sistema experimental de Jacob y Monod, dos fuentes centrales de estas instancias generadoras de "diferencias" fueron, por un lado, la tradición de investigación "europea" a la que pertenecían y, por otro, la introducción de nuevas técnicas (objetos técnicos) previamente existentes. Es necesario, sin embargo, que antes de referirme a estas dos fuentes de "diferencias", me refiera a otros aspectos de los sistemas experimentales.

En su autobiografía, Jacob (1989) logra resumir esta dinámica de transformación de los objetos científicos en objetos tecnológicos diciendo: "Los resultados conseguidos habían dejado ya de interesarme. Lo único que importaba era qué íbamos a hacer con aquella herramienta" (Jacob, 1989 pg. 288). En efecto, los objetos tecnológicos son herramientas para la investigación. Es importante enfatizar que estas herramientas se convierten en parte de la frontera de las condiciones controladas del sistema experimental. El carácter de fluctuación y oscilación del objeto científico dentro del sistema experimental, como una máquina de fabricar porvenir, es entonces un resultado de la construcción tecnológica. Sin un sistema de "elementos de identidad", dado tecnológicamente, el carácter "diferencial" del objeto científico no tendría sentido, pasaría desapercibido (Rheinberger, 1992-I).

La "intercalación" de las condiciones tecnológicas y del objeto científico dentro del sistema experimental esta muy bien ilustrada por dos de los diseños experimentales que proveyeron las bases genéticas y bioquímicas para la biología molecular. Uno de ellos es el sistema *in vivo* bacteria-fago de regulación enzimática establecido por Jacob y Monod; el otro es el sistema *in vitro* de síntesis protéica desarrollado en el laboratorio de Paul Zamecnik. Cabe hacer notar que ninguno de los dos se inició como proyecto de investigación en biología molecular. Sin embargo, gradualmente, vinieron a formar el equipo básico (hardware) de la biología molecular: ellos crearon el espacio experimental dentro del cual las entidades centrales de la nueva ciencia podrían ser producidas, moldeadas y subsecuentemente usadas como herramientas de trabajo. Rheinberger (1992-I; 1992-II) trata en sus artículos, el desarrollo del sistema experimental de síntesis de proteínas *in vitro*. Esto es, cómo comenzó siendo un objeto epistémico hasta convertirse en un objeto técnico. En este trabajo trataré de seguir sus pasos para el caso del sistema de Jacob y Monod del Operón Lactosa. He elegido este descubrimiento de regulación genética puesto que, como ya había mencionado, ilustra muy bien la noción de sistema experimental. El proceso del descubrimiento del operón lactosa contiene elementos que forman parte de la dinámica de los sistemas experimentales como la coyuntura, que será explicada más adelante.

o. Se usa este término para destacar el hecho de que aunque interactuen, mantienen cierta autonomía. Rheinberger destaca el significado geológico de la palabra: una intercalación o inclusión es algo con una estructura diferente al material que incluye, y al mismo tiempo, está formado y penetrado por el material que incluye (Rheinberger, 1992-I).

c) La historicidad de los estudios científicos.

Un sistema experimental, con su objeto científico bajo investigación, es una estructura inherentemente abierta e inacabada. Un objeto científico no se puede imaginar siquiera cuando un sistema experimental se encuentra en curso de establecerse. Pero una vez que un resultado sorprendente ha emergido y ha sido estabilizado, es difícil escapar a la ilusión de un pensamiento lógico e incluso teleológico del proceso experimental (Rheinberger, 1992-I).

Es fácil para el historiador de la ciencia comenzar su estudio partiendo por el final, por el resultado, e ir siguiendo en retrospectiva cada uno de los experimentos que llevaron a dicho resultado, (ver la nota 2 más arriba). Este tipo de análisis da una visión teleológica de los hechos, cosa que buscaré evitar en este estudio. En la historia de las ciencias, las versiones teleológicas de descubrimientos importantes son cosa del pasado; como se mencionó ya en la introducción a este capítulo, la historia y filosofía de la ciencia han adoptado un punto de vista más descriptiva, en el que los científicos a menudo erran sus interpretaciones y donde no todos los experimentos salen bien, un punto de vista en el que al comienzo de una investigación no se tienen más que hipótesis vagas de aquello que quieren investigar. En esta nueva manera de hacer estudios de la ciencia se sabe que ésta no es un camino recto que conduce a verdades por la vía de la razón, sino, al contrario, un torcido laberinto, al final del cual se llega a base de ensayo y error, esto es, a base de

9. Burian también menciona que los problemas más interesantes en la ciencia son los abiertos, ya que generalmente se trabaja en la frontera entre disciplinas, grupos y tradiciones locales, y por lo tanto la movilización de técnicas, tradiciones, disciplinas y de sistemas experimentales es inminente para la resolución del problema (Burian, 1993).9

plantear posibilidades y de tratar de esclarecerlas con todo un conjunto de experimentos. Así pues, en este trabajo seguiré los experimentos de los investigadores en orden cronológico, pero "a su lado", buscando acompañar a los personajes en sus incertidumbres y en sus aciertos, en la construcción de sus sistemas experimentales, en la construcción de sus laberintos quitándonos de la mente el resultado de sus investigaciones, y no esperándolos al final de una historia por todos conocida.

De manera notoria, en su autobiografía Jacob coincide con esta postura y comparte con nosotros la dificultad de explicar un experimento en retrospectiva y recuperar las fases del pensamiento que se tenían al ir realizando dicho experimento, ya que en ese momento no se conocía el resultado y ahora sí. "¿Cómo describir una investigación? ¿Cómo recuperar una idea fija, una obsesión omnipresente? ¿Cómo recrear un pensamiento centrado en un fragmento de universo ínfimo, en un 'sistema' al que se le va dando vueltas y más vueltas? Y, sobre todo, ¿Cómo restituir ahora aquella sensación de laberinto sin salida, aquella búsqueda incesante sin hacer referencia a lo que, desde entonces, ha resultado ser la solución, imponiéndose con deslumbrante evidencia?" (Jacob, 1989 pg. 278).

d) Los modelos científicos.

Dado un sistema de investigación y dada su dinámica, como una máquina de fabricar porvenir, ¿cómo se desarrolla lo que Rheinberger llama el "juego del rastreo" y que Jacob llama "juego de posibles"? Rheinberger coincide con Jacob en que ésta es una cuestión de representación o de traducción: "...el juego de las hipótesis y

experimentos, las construcciones de la imaginación y las deducciones hechas a partir de ahí. A partir de una representación determinada del sistema, se elaboraba un experimento que ponía a prueba uno u otro aspecto de esta representación. En función de los resultados, se modificaba la representación para preparar otro experimento" (Jacob, 1989 pg. 227). "Todo se basaba, por lo tanto, en la representación que nos podíamos hacer de un proceso invisible y en la manera de traducirla a efectos visibles" (*idem*, pg. 282).

Así pues, un objeto científico investigado en un sistema experimental es articulado mediante una representación. Rheinberger señala, por eso, que un objeto científico se despliega dentro de un espacio de representación material. La estructura del objeto científico contenido y mantenido en la escena experimental constituye un *modelo*.

Para Rheinberger, el modelo es una estructura a través de la cual el "ruido" producido por el conjunto experimental se traduce en voz, rastro y escritura. Sin esta representación la pieza particular de la naturaleza que se está montando en el laboratorio permanece sin significado (Rheinberger, 1992-II). Así pues, Rheinberger no ve a los modelos como representaciones teóricas¹⁰. El modelo está incluido en la propia estructura del conjunto experimental; se materializa como el objeto científico bajo investigación, es también una parte del "juego de lo posible". No podemos considerar a la representación

¹⁰ Tradicionalmente una representación teórica, o "una teoría" es una representación matemática de las "leyes" naturales. Por ejemplo, la teoría de la conservación de la energía es un sistema de ecuaciones y principios (leyes) y lo que hace el investigador es confrontar a "la naturaleza" con "la teoría" para corroborarla o refutarla. Se dice entonces que un modelo es una representación teórica. Rheinberger y yo no estamos de acuerdo con este punto de vista. En la biología experimental, los modelos no tienen esta estructura abstracta o matemática, no están separados de la realidad experimental.

simplemente como una reflexión teórica -fuera cual fuere su significado- de una realidad -fuera cual fuere su significado-.

Lo que sucede en el proceso de investigación es la producción de objetos científicos, con la ayuda de cosas que ya son consideradas y manipuladas como cuerpos de conceptos, teorías o modelos suficientemente estables, esto es, de "objetos técnicos"¹¹.

Un sistema experimental, entonces, crea un espacio de representación para cosas que de otra manera no pueden ser comprendidas como objetos científicos. La representación bioquímica, por ejemplo, crea un espacio extracelular para procesos que normalmente ocurren en la célula. Generalmente se dice que estas representaciones son un modelo de lo que está pasando allá en la naturaleza. Entonces, los sistemas *in vitro* serían modelos de los sistemas *in vivo*. Pero, ¿qué es exactamente lo que pasa dentro de la célula? Algunos responderán que solamente lo sabremos cuando tengamos un modelo en el que podamos ver en el interior de una célula sin fraccionar.

De hecho, la naturaleza como tal, no es un punto de referencia para el experimento. Si trabajamos con un sistema *in vitro*, toda célula completa, a partir de este momento, será un artefacto. Por lo tanto, el punto de referencia de cualquier sistema controlado, no puede ser nada más que otro sistema controlado. El punto de referencia de un modelo no puede ser más que otro modelo (Rheinberger, 1992-II). Una sustancia modelo, una reacción modelo, un sistema modelo o un organismo modelo es una sustancia, una reacción, un sistema o un organismo que es particularmente apto para la producción de manejos

11. Con la ayuda de "cajas negras", en el lenguaje de Latour.

experimentales que pueden ser posteriormente extrapolados a sustancias similares, reacciones, sistemas u organismos parecidos, que sean menos propios o estén menos disponibles para la manipulación. El modelo es un objeto *ideal* de investigación en dos sentidos: primero, es muy apropiado para la manipulación experimental. Segundo, es un objeto *idealizado* en el sentido de que está, hasta cierto grado, estandarizado, reducido, purificado, aislado, acertado, construido... (Rheinberger, 1992-II; Jacob, 1989).

Ahora bien, ¿cómo se produce el modelo de un objeto científico? Un objeto científico se da a conocer como una especie de escritura, de trazo, como un "registro" (Rheinberger, 1992-II). Si el objeto científico no produce rastros directamente visibles, se le introducen *rastreadores*: marcadores radiactivos o fluorescentes, pigmentos; cualquier cosa que produzca, ya sea visualmente o de alguna otra manera, registros, trazos (Rheinberger, 1992-II) o "inscripciones" (como los llama Latour (1987), que puedan ser grabadas. Todas las técnicas utilizadas para medir y todos los conjuntos experimentales, están optimizados para reducir el "ruido" y producir rastros. El experimentador trabaja con señales materiales que son entidades de representación. Estas señales materiales pueden ser un cromatograma, un gel secuenciador de DNA, tubos de ensaye con distintas densidades ópticas, etcétera... Es el conjunto de estas inscripciones o registros en el espacio de representación con lo que el experimentador compone su modelo. 1:

12 Esta descripción del proceso de representación, basada en los trabajos de Rheinberger, se relaciona con lo que Latour llama un "instrumento" y una "inscripción": "Un instrumento, o dispositivo para crear inscripciones, es cualquier sistema, independientemente de su tamaño, naturaleza y costo, que provee una representación visual de cualquier tipo en un texto científico... esta inscripción es usada como la última 'capa' en el texto científico" (Latour, 1987

simplemente como una reflexión teórica -fuera cual fuere su significado- de una realidad -fuera cual fuere su significado-.

Lo que sucede en el proceso de investigación es la producción de objetos científicos, con la ayuda de cosas que ya son consideradas y manipuladas como cuerpos de conceptos, teorías o modelos suficientemente estables, esto es, de "objetos técnicos"¹¹.

Un sistema experimental, entonces, crea un espacio de representación para cosas que de otra manera no pueden ser comprendidas como objetos científicos. La representación bioquímica, por ejemplo, crea un espacio extracelular para procesos que normalmente ocurren en la célula. Generalmente se dice que estas representaciones son un modelo de lo que está pasando allá en la naturaleza. Entonces, los sistemas *in vitro* serían modelos de los sistemas *in vivo*. Pero, ¿qué es exactamente lo que pasa dentro de la célula? Algunos responderán que solamente lo sabremos cuando tengamos un modelo en el que podamos ver en el interior de una célula sin fraccionar.

De hecho, la naturaleza como tal, no es un punto de referencia para el experimento. Si trabajamos con un sistema *in vitro*, toda célula completa, a partir de este momento, será un artefacto. Por lo tanto, el punto de referencia de cualquier sistema controlado, no puede ser nada más que otro sistema controlado. El punto de referencia de un modelo no puede ser más que otro modelo (Rheinberger, 1992-II). Una sustancia modelo, una reacción modelo, un sistema modelo o un organismo modelo es una sustancia, una reacción, un sistema o un organismo que es particularmente apto para la producción de manejos

¹¹ Con la ayuda de "cajas negras", en el lenguaje de Latour.

experimentales que pueden ser posteriormente extrapolados a sustancias similares, reacciones, sistemas u organismos parecidos, que sean menos propios o estén menos disponibles para la manipulación. El modelo es un objeto ideal de investigación en dos sentidos: primero, es muy apropiado para la manipulación experimental. Segundo, es un objeto idealizado en el sentido de que está, hasta cierto grado, estandarizado, reducido, purificado, aislado, acortado, construido... (Rheinberger, 1992-II; Jacob, 1989).

Ahora bien, ¿cómo se produce el modelo de un objeto científico? Un objeto científico se da a conocer como una especie de escritura, de trazo, como un "registro" (Rheinbergerger, 1992-II). Si el objeto científico no produce rastros directamente visibles, se le introducen rastreadores: marcadores radiactivos o fluorescentes, pigmentos; cualquier cosa que produzca, ya sea visualmente o de alguna otra manera, registros, trazos (Rheinberger, 1992-II) o "inscripciones" (como los llama Latour (1987), que puedan ser grabadas. Todas las técnicas utilizadas para medir y todos los conjuntos experimentales, están optimizados para reducir el "ruido" y producir rastros. El experimentador trabaja con señales materiales que son entidades de representación. Estas señales materiales pueden ser un cromatograma, un gel secuenciador de DNA, tubos de ensaye con distintas densidades ópticas, etcétera... Es el conjunto de estas inscripciones o registros en el espacio de representación con lo que el experimentador compone su modelo.¹²

12 Esta descripción del proceso de representación, basada en los trabajos de Rheinberger, se relaciona con lo que Latour llama un "instrumento" y una "inscripción": "Un instrumento, o dispositivo para crear inscripciones, es cualquier sistema, independientemente de su tamaño, naturaleza y costo, que provee una representación visual de cualquier tipo en un texto científico... esta inscripción es usada como la última 'capa' en el texto científico" (Latour, 1987

Posteriormente, el objeto científico producido, el modelo, se compara con otros modelos para poder así determinar si son concordantes. Se utilizan entonces varios tipos de registros obtenidos de diversas formas (con diferentes técnicas, por ejemplo), y al compararlos se puede ver si todo armoniza con el modelo; si todo concuerda, el objeto científico queda conformado. Así pues, esta comparación no se realiza de ninguna manera, entre la naturaleza y el modelo, sino más bien entre diferentes registros o inscripciones. La concordancia entre ellos, también llamada "robustez" (Wimsatt, 1981; Martínez, 1993; Citados en Suárez, 1995) nos da el sentido de realidad que se le atribuye al objeto científico que se está estudiando. La *realidad científica* es un mundo lleno de registros, pero no por ello es un mundo sólo hecho de "ideas". Los registros o inscripciones y su concordancia son posibles gracias a la manipulación del objeto científico, con ayuda de los objetos técnicos, en el sistema experimental. Desde este punto de vista, el concepto de representación se amplía más allá del simple retrato, y asume también el sentido de productor de rastros. La representación no es la condición para la posibilidad de saber cosas, sino la condición para la posibilidad de que las cosas se conviertan en objetos científicos (Rheinberger, 1992-II).

e) La coyuntura.

Ahora bien, como Jacob señala, "Existe un momento único en la investigación, en el experimento, durante el cual se percibe que va a cambiar el panorama. Y es cuando los datos se conjugan para esbozar

una dirección nueva e imprevista" (Jacob, 1989 pg. 297).

El término "coyuntura" ha sido utilizado por Rheinberger (y lo retomaré también en esta tesis), para referirse a un "evento sin precedentes" que llega a una combinación o arreglo mayor entre o dentro de espacios dados de representación. Una coyuntura puede conducir hacia una nueva dirección a todo un sistema experimental y puede producir conexiones entre sistemas diferentes.

La coyuntura se puede producir dentro del marco de un sistema experimental dado. No existe una manera lógica para que un evento sin precedentes ocurra. En un sentido general, su producción se deriva de la estructura abierta del proceso de investigación, esto es, de la diversidad que puede generarse en los sistemas experimentales. Lo que aparece como ruido experimental con respecto a un objeto científico en particular, puede ser información con respecto a su transformación continua. Detectar ruido y transformarlo en información es cuestión de intuición adquirida y del diseño del proceso experimental. El juego del rastreo experimental tiene sus reglas heurísticas que no sólo sirven para discriminar errores y "artefactos", sino para organizar el "tanteo" experimental (Rheinberger, 1992-II). Veremos, por ejemplo en el capítulo III, cómo los sistemas experimentales (originalmente independientes) de Jacob y de Monod fueron produciendo "diferencias" y cómo fueron "desviados" por la aparición de coyunturas. Más aún, la coyuntura también se puede producir entre dos o más sistemas experimentales, como en el caso que aquí me interesa y veremos también cómo los distintos sistemas experimentales fueron "unidos" por la aparición de una coyuntura. Burian menciona que cuando esto se da, las preguntas originales de cada sistema experimental se transforman.

Según este autor, las preguntas se alteran y refractan por la interacción entre, y el intercambio a través de, fronteras de lo que él llama "tradiciones locales" o "culturas locales" (Burian, 1993). Esto lleva a extender el foco de atención desde un sistema experimental en particular a una "red" de sistemas organizados en una "superestructura experimental". Un ejemplo de acoplamiento de dos sistemas experimentales que en un principio manejaban diferentes objetos científicos, como ya lo mencioné, es el de Jacob y Monod. Monod trabajaba con un sistema metabolizador de azúcar y Jacob con la conjugación bacteriana y replicación del fago. Ambos produjeron un modelo de regulación de actividad enzimática, el "Operón Lactosa", así como lo que después fue conocido como el "RNA mensajero". En esta tesis me limitaré a analizar el caso del Operón Lactosa.

CAPITULO II. LA INSTITUCIÓN Y LOS PROTAGONISTAS

1.- Introducción.

Hacia los años 50's, el Instituto Pasteur era un establecimiento de investigación muy diferente a los demás institutos y universidades de Europa. Intentaré hacer ver en este trabajo, las características peculiares del Instituto Pasteur y en específico del laboratorio de André Lwoff, que es donde trabajaban Jacob y Monod. Haré hincapié en el ambiente internacional y de actividad intelectual constante de este laboratorio ya que parece constituir uno de los elementos más importantes en el desarrollo del trabajo de Jacob y Monod. Como ya mencioné, la situación del Instituto Pasteur era muy diferente a la del resto instituciones de educación superior e institutos de investigación en Europa. Diversos historiadores han señalado que antes de la Segunda Guerra Mundial, y todavía después de esta, la estructura de las instituciones de investigación y docencia en Europa era rígida, con jerarquías bien establecidas, y conservadora (Abir-Am, 1982; Harwood, 1993).

En este capítulo trataré también sobre algunos aspectos biográficos de Monod y de Jacob, así como de sus primeros experimentos. Considero importante el mencionar diversos aspectos de la vida de estos científicos ya que comúnmente se muestra al investigador como un ser extraño o especial. Mi intención es más bien mostrar a los protagonistas como personas interesadas en un sinnúmero de actividades además de la científica, como seres humanos comunes, que simplemente decidieron hacer de la ciencia su *modus vivendi*.

2.- El sistema científico europeo de fines del siglo XIX a mediados del XX.

Las universidades europeas de antes de la Segunda Guerra Mundial eran instituciones que poseían una gran tradición, ya fuese con respecto a los temas a enseñar o a investigar, a la manera de realizar las investigaciones o a las prioridades para reclutar nuevos alumnos o investigadores (Abir-Am, 1980).

En primer lugar, las instituciones de enseñanza superior eran tradicionales con respecto a los temas a enseñar o investigar ya que sus diferentes disciplinas estaban demarcadas con gran precisión, y era impensable atravesar estas fronteras o trabajar abarcando varios campos; cada uno era "leal" a la disciplina de su elección (Chargaff, 1978 en Abir-Am, 1980). Estas bien marcadas disciplinas eran, sin embargo demasiado amplias generales: botánica, zoología, fisiología, química, anatomía, etc... Era común que en las universidades se crearan determinadas cátedras o "plazas" para cada rama, los profesores de "tiempo completo" eran pocos y había muchos "ayudantes" mal pagados. Para llegar a ser profesor se tenía que recorrer un árduo camino. Dada la crítica situación económica de una Europa empobrecida por la Primera Guerra Mundial, en esos tiempos, no se podía considerar la creación de más puestos para profesores nuevos en disciplinas

¹² Monod hace énfasis en esta cuestión al relatar los tiempos en los que Lwoff comenzó su carrera científica en 1920: {Alors qu'elle, [la Biologie], ne constituait auparavant qu'une collection de disciplines étrangères les unes aux autres, entre lesquelles les idées ne circulaient guère, ni les hommes. Le destin, ou le génie d'André fut, au contraire, de beaucoup "circuler" et d'apporter à l'unification de la Biologie une contribution majeure (Monod, 1971 pg. 1).

{En aquel entonces ella, [la biología], no constituía anteriormente más que una colección de disciplinas extrañas las unas a las otras, entre las cuales las ideas circulaban poco, y los hombres también. El destino, o el genio de André, fue, al contrario, de mucho "circular" y de aportar a la unificación de la biología una contribución mayor.}

nuevas como la genética. De manera que los profesores antiguos se aferraban a sus puestos y a sus disciplinas dentro de esta rígida estructura institucional (Harwood, 1993 pg. 23-33; 142-169).

En segundo lugar, las universidades eran tradicionales en sus métodos de reclutamiento de nuevos colegas, ya que no sólo era importante el desempeño académico sino también la formación cultural de la persona y su posición social. Diversos historiadores y científicos han coincidido en señalar que los académicos eran personas de alcurnia o con un buen nivel económico, eran respetuosos y considerados con sus superiores y mayores, los buenos modales al hablar y conducirse se estimaban imprescindibles, los catedráticos debían además ser versados en las artes: música, literatura, ópera, ...¹⁵ (Abir-Am, 1980; Harwood, 1993 pg. 161). Los académicos

14. Ver el relato de cómo Monod reclutó a D. Perrin; Monod le preguntó a Perrin si tenía algún talento artístico, Perrin respondió que sabía cantar y Monod pareció quedar satisfecho, (Perrin, 1979 pg. 133).

15. Es interesante ver cómo estas características le eran atribuidas a Lwoff y a Monod, su refinamiento en un sinnúmero de campos. Para este aspecto ver: Monod y Borek (eds), 1971 y Lwoff y Ullman (eds), 1979. En específico Marc Girard (1971 pg. 124): "Ce jour-là, je fus introduit dans ce que je considérais alors comme le saint des saints, la célèbre salle à manger sous la verrière en quoi se transformait tous les jours à 13 heures la pièce annexe de la bibliothèque de Jacques Monod. L'ambiance était fort agréable et détendue. André et Marguerite se nourrissaient presque exclusivement de fruits, parfois d'un yaourt. André était très admiré d'ailleurs pour l'élégance qu'il montrait à peler poire, pêche, ou banane avec fourchette et couteau, et il n'hésitait pas à l'occasion à entreprendre l'éducation de la personne qui se trouvait à côté de lui. Bien peu, il est vrai, parvenaient à le suivre dans ce difficile chemin de bonnes manières".

(Ese día, fui llevado a eso que yo consideraba entonces ser lo santo de santos, el célebre comedor bajo el vitral en que se transformaba todos los días a las 13 horas el cuarto anexo de la biblioteca de Jacques Monod. El ambiente era muy agradable y relajado. André y Marguerite se alimentaban casi exclusivamente de frutas, algunas veces de un yogourt. André era muy admirado, además, por la elegancia que mostraba al pelar una pera, un durazno, o un plátano con tenedor y cuchillo, y no dudaba en la ocasión de emprender la educación de la persona que se encontrara al lado de él. Muy pocos, es cierto, llegaron a seguirlo en ese difícil camino de los buenos modales).

Ver también a Dale Kaiser (1971 pg. 107) y Ernest Borek (1971 pg. 159). Así como Pardee (1979 pg. 114), hablando de Monod: "He was a man of broad talents. One of our most pleasurable activities outside the laboratory involved music. Jacques was an excellent cellist [...]".

eran personas pertenecientes a una clase social que se preciaba de ser la "sustentadora" de la cultura. En Alemania eran llamados *bildungs*, esto quiere decir "los que poseían una formación"; eran ellos quienes tenían el conocimiento y la sabiduría de la Antigua Grecia, eran versados en lenguas clásicas, en filosofía, ética y estética. Valoraban por encima de las "especializaciones técnicas" al conocimiento amplio, general, comprensivo; al conocimiento que los acercase a un entendimiento total de la naturaleza y a la vida en general (Harwood, 1993). Por la exigencia de todos estos requisitos, sólo un número reducido de personas tenían acceso a las universidades, sólo esta pequeña élite podía aspirar a una educación superior. Todo esto sucedía incluso bien entrado el siglo XX. (Abir-Am, 1980; Harwood, 1993).

Por último, estas instituciones eran tradicionales también en la manera de realizar investigación, ya que los científicos trabajaban en sus temas como artesanos, puliendo solitariamente sus métodos y experimentos, publicando trabajos perfectamente terminados y sin prisas. Llamar "artístico" al logro de un científico era la forma más alta de tributo que se le pudiera rendir. La imaginación en un gran científico tenía siempre un tinte de sentimiento artístico, al estar los investigadores tan inmersos en el mundo de las artes, hacer ciencia era simplemente otra manera de expresión creativa. Harwood menciona que la admiración por el arte de los científicos de esta

(El era un hombre de amplios talentos. Una de nuestras actividades más placenteras fuera del laboratorio implicaba la música. Jacques era un excelente chelista (...)).

época constituye un punto importante en su estilo de pensamiento (Harwood, 1993 pg. 256; Chargaff, 1978 citado en Abir-Am, 1980; Abir-Am, 1980; Monod, 1971).

Un buen ejemplo de lo anterior, es el análisis de la autobiografía de Erwin Chargaff¹⁷, en el que Abir-Am (1980) describe este ambiente conservador en las universidades europeas de antes de la Segunda Guerra. Chargaff, según Abir-Am, comulgaba con este ambiente, y era patente su descontento al ver cómo fueron cambiando todas estas tradiciones, y por lo tanto, los científicos mismos: "[T]he previously, quiet, modest, and dignified student of nature is being replaced by a new type of scientist, a noisy, arrogant and vulgar entrepreneur"¹⁸ (Chargaff, 1978, citado en Abir-Am, 1980 pg. 30).

¹⁶. "The enormous respect for art among comprehensives, reflected an epistemological ideal in which insight demanded not only analytical skill but an artist's intuition" (Harwood, 1993 pg.256) (El enorme respeto por el arte entre los [científicos] comprensivos, reflejaba un ideal epistemológico en el que el discernimiento intelectual demanda no sólo habilidades analíticas, sino también la intuición de un artista). "The comprehensives admiration for art and the artists thus constitutes a kind of nodal point in their style of thought" (Harwood, 1993 pg. 257) (La admiración de los comprensivos por el arte y los artistas, constituye una especie de punto clave en su estilo de pensar).

"...science is truly one of the highest expressions of human culture - dignified and intellectually honest, and withal a never ending adventure. Personally, I feel much the same with regard to the more ecstatic moments in science as I do with regard to music. I see little difference between the thrill of scientific discovery and what one experiences when listening to the opening bars of the Ninth Symphony." (Astbury, 1948 pg. 278,279; citado en Olby, 1974 pg.48). (...la ciencia es verdaderamente una de las más altas expresiones de la cultura humana -dignificada e intelectualmente honesta, y además es una aventura sin fin. Personalmente, tengo el mismo sentimiento con respecto a los momentos más extáticos en la ciencia y con respecto a la música. Veo poca diferencia entre la emoción de un descubrimiento científico y lo que uno experimenta cuando se escuchan las barras de apertura de la Novena Sinfonía.)

¹⁷. Erwin Chargaff fue un bioquímico de los ácidos nucleicos que encontró la equivalencia de los pares de bases esto es, que, en el DNA había la misma cantidad de Adenina que de Timina, (A-T) y la misma cantidad de Guanina que de Citosina (G=C). Chargaff nació en 1905 en una capital de provincia del Imperio Austro-Húngaro y pertenecía a la clase media alta.

¹⁸. (El anteriormente callado, modesto y digno estudiante de la naturaleza está siendo reemplazado por un nuevo tipo de científico, un ruidoso, arrogante y

La diferencia entre las circunstancias de las instituciones norteamericanas y las europeas había venido observándose conforme el desarrollo de la ciencia y la organización del trabajo científico se habían transformado. A mediados del siglo XIX comenzaron a haber especializaciones en las ciencias biológicas. En los Estados Unidos, estos cambios y una "fragmentación" de la biología, fueron en general, bien recibidos. En Europa no. Hubo muchos científicos que criticaban esta fragmentación y se oponían a ella. La objeción a la especialización consistía en sostener que el biólogo estaba perdiendo el punto de vista general de los seres vivos y se estaba perdiendo coherencia. Aunque en ambos países había gente a favor y en contra, en Alemania, al igual que en el resto de Europa, la gente que estaba en contra de la especialización tenía más fuerza y eran mayoría. Por lo tanto las especializaciones se establecían con más dificultad que en los Estados Unidos (Harwood, 1993 pg. 30-31). Por ejemplo, uno de los mecanismos que permitieron una mayor flexibilidad en los planes de estudio de las universidades norteamericanas, así como el establecimiento más rápido de las nuevas disciplinas y especializaciones en Estados Unidos, consistió en la posibilidad de cursar "materias optativas", una idea que surge por primera vez en Harvard en los 1860's (Harwood, 1993).

Para el primer cuarto del siglo XX, en el período entre guerras, se puede identificar en Europa el cambio que tanto repudia Chargaff,

vulgar emprendedor).

Otros investigadores y filósofos europeos tienen apreciaciones similares. "For the biologist Jacob von Vexküll Americanism meant the use of wealth as the sole measure of social status... Heidegger dismissed America as a land without history in which quantity prevailed over quality" (Harwood, 1993 pg. 280).

(Para el biólogo Jacob von Vexküll, Americanismo significaba el uso de la riqueza como la única medida de estato social... Heidegger repudiaba a América como una tierra sin historia en la que la cantidad prevalecía sobre la calidad).

y con él, la mayoría de los académicos de su mismo estrato social. Las universidades e institutos europeos interesados en el conocimiento general, amplio y básico, paulatinamente pasaron a crear especialidades y a aplicar más sus conocimientos. Al permitirse el acceso a la universidad, ya no solo a *bildungs* (mandarines), sino también a la clase de comerciantes e industriales, el estilo del académico refinado y culto dejó, poco a poco, el paso a un tipo de académico más especializado y práctico, al estilo de Los Estados Unidos.

Aunque en este tipo de comparaciones entre los "estilos" de diferentes culturas resulta fácil esquematizar, diferentes autores, tanto historiadores como científicos, han señalado algunas diferencias importantes entre los "estilos" europeo y norteamericano. Los norteamericanos, en general, se caracterizaban por resolver problemas bien delimitados que prometían respuestas rápidas y prácticas. Los europeos en cambio, por lo general, tenían la tradición de interesarse por problemas de carácter más general o más complejos¹⁹. Parece ser

19 "[...] The rapid expansion of American research institutions, along with a university structure that encourage specialization, created institutional conditions in which practitioners in new fields were free to demarcate that terrain as narrowly as they wished. In Germany, however, a different pattern of expansion prior to the First World War, aggravated by financial crisis and stagnation after 1918, hindered the establishment of new universities or departments. Moreover, since the structure of the German university discouraged specialization, it was in the [investigators] career interests to define their discipline very broadly" (Harwood, 1993 pg.142).

[...] La expansión rápida de los institutos de investigación norteamericana, junto con la estructura universitaria que promovía la especialización, crearon las condiciones institucionales en las que los partidarios de los nuevos campos quedaban libres para delimitar su terreno tan angostamente como quisieran. En Alemania, sin embargo, un patrón distinto de expansión antes de La Primera Guerra Mundial, empeorada por la crisis financiera y la recesión después de 1918, impidieron el establecimiento de universidades nuevas o departamentos nuevos. Aún más, como la estructura de las universidades alemanas desalentaba la especialización, quedaba en el interés de su carrera [de los investigadores] definir a su disciplina muy ampliamente).

"The most important difference between these two university

que en parte esto se daba porque en Estados Unidos, en las primeras décadas del siglo XX, diferentes ramas se habían separado ya de las ramas generales originales, pudiendo investigar con más detalle. En Alemania los institutos no crearon nuevos puestos para estas disciplinas y por lo tanto estaban subordinados a las ramas antiguas más generales. "German chose to pursue more broadly biological or chemical problems... The Germans seemed to place greater emphasis on breath of scientific knowledge and general cultivation (e.g. in the arts) than the Americans" (Harwood, 1993 pg.142 y 7 respectivamente).

Abir-Am (1980) y Harwood (1993), sin embargo, también se refieren al hecho de que, a principios del siglo XX, algunos institutos de investigación europeos eran un poco más flexibles en cuanto a la interdisciplinariedad, aunque mantenían, claro, el resto de las tradiciones. Uno de tales institutos era el Kaiser Wilhelm Institute (KWI) en Berlín y el Institute for Breeding Research en Múnich, Alemania o el Laboratoire de l'Hôpital des Enfants Malades y el Institut Pasteur en París, Francia. En estos institutos era común un

systems, was a qualitative one: The ways in which German and American universities were organized [sic] made the former far less adaptable than the latter. Metaphorically speaking, adolescent specialities in Germany were kept at home within the parent discipline well into young adulthood, while their American counterparts were setting up their own households" (Harwood, 1993 pg.156).

(La diferencia más importante entre estos dos sistemas universitarios era cualitativa: la manera en la que las universidades norteamericanas y alemana estaban organizadas [sic] hacía a la última mucho menos adaptable que la primera. Hablando metafóricamente, las especialidades adolescentes en Alemania eran mantenidas en casa con la disciplina progenitora hasta bien avanzada la juventud adulta, mientras sus contrapartes Americanas estaban poniendo su propia casa).

20. (Los alemanes elegían procurar problemas biológicos o químicos más amplios... Los alemanes parecían dar más énfasis a la amplitud del conocimiento científico y a la cultivación en general (e.g. en las artes) que los Americanos).

tipo de investigación más libre, se permitía a los científicos que se especializaran en el área de su interés, y podían abarcar técnicas y conocimientos de otras áreas (i.e. geneticistas usaban técnicas de bioquímicos) (Harwood, 1993; Abir-Am, 1980; Gaudillière, 1992-II). A pesar de ello, al igual que las universidades, la mayoría de estos institutos eran sostenidos por el estado, por lo que era restringida su libertad, en cierta medida, a la voluntad del gobierno. (Gaudillière, 1992-II; Monod, 1971; Harwood, 1973; Olby, 1974).

En general, y debido a las características mencionadas, el nivel académico de las universidades y de la mayoría de los institutos en Europa, estaba, en muchas de las disciplinas, muy por debajo del nivel de algunos institutos selectos como los anteriormente mencionados (que incluyen al Instituto Pasteur), lo cual colocaba a los investigadores de éstos institutos en una posición ventajosa para incorporar los más recientes avances experimentales y las nuevas tendencias de la Biología.

Después de la Segunda Guerra, como vimos anteriormente, varios de estos institutos comenzaron a relajar sus tradiciones y un mayor número de personas con distinta formación, tenía ahora acceso a la educación superior. También comenzó a haber una apertura hacia las universidades e instituciones americanas, de manera que los códigos con respecto a la delimitación de fronteras disciplinarias y excesiva jerarquización se fueron diluyendo (Monod, 1971; Jacob, 1987; Abir-Am, 1980; Gaudillière, 1992-II). Los investigadores ya no eran "lobos

11. Al grado de que en los años treinta, con el surgimiento del nazismo muchos investigadores del KWI y de otras instituciones tuvieron que huir de Alemania (Abir-Am, 1980; Olby, 1974; Harwood, 1993) y el trabajo de investigación comenzó a ser supervisado muy de cerca por el estado Nazi (Olby, 1974; Harwood, 1993 pg. 259 y 219).

solitarios" a la manera de Chargaff, sino que comenzaron a trabajar en grandes grupos. No hay que perder de vista, sin embargo, que esta lenta apertura en un principio no fué la regla sino la excepción, y que se dió en un número reducido de institutos en Europa (Abir-Am, 1980; Monod, 1971; Chargaff, 1978 citado en Abir-Am, 1980; Harwood, 1993).

Cabe señalar, además, que una de las razones por las que esta apertura de institutos e universidades pudo darse, fue el apoyo de La Fundación Rockefeller a distintos programas de investigación. La Fundación Rockefeller fue instituída en 1913 en Estados Unidos, con el propósito de promover a la ciencia y a la tecnología. En el período entre las dos guerras, y después de la Segunda Guerra Mundial, se comenzó a apoyar fuertemente a proyectos de biología experimental. Este apoyo incluía trabajos de bioquímica, genética y cristalografía, entre otros. Ello permitió que muchos investigadores que realizaban sus experimentos en las fronteras de las ya mencionadas bien demarcadas disciplinas, tuvieran el apoyo necesario para su trabajo, y a la vez ayudó al cambio de las instituciones en las que se encontrarán los científicos.

3.- El papel del Instituto Pasteur en Francia de los años 50's a los 60's.

Hacia los años cincuenta, el Instituto Pasteur ya era un centro de investigación muy diferente a los demás institutos y universidades de Europa. El Instituto Pasteur, gracias a la producción y venta de vacunas, era económicamente independiente del gobierno, y por lo mismo, escapaba a muchos vicios propios de la burocratización, la

centralización y los efectos conservadores de la administración gubernamental, de manera que los científicos pasteurianos tenían una mayor libertad para elegir problemas a investigar con tal de que tuvieran que ver con fenómenos bacteriológicos. La organización interna del Instituto permitía y alentaba la investigación desde una variedad de perspectivas disciplinarias. A diferencia de la Sorbona, la cual estaba estructurada según un orden rígido de disciplinas científicas, el Instituto Pasteur favorecía la colaboración transdisciplinaria y la síntesis de conocimientos. (Abir-Am, 1982; Gaudillière, 1993-II, 1992-II; Judson, 1979).

El Instituto Pasteur era quizá la institución de investigación francesa más parecida a las universidades e institutos de los Estados Unidos (D. Perrin, 1979 pg. 134; Gaudillière, 1992-II). El Instituto Pasteur fue fundado en 1888, en París, con el propósito de llevar a cabo investigación, prevención y tratamiento de la rabia. Se construyó con las donaciones hechas por el público. Personas de todo el mundo,

22 Gaudillière resalta cómo escaseaban las buenas instituciones para la investigación, sobre todo en lo que después sería la Biología Molecular: "Le laboratoire des *Enfants Malades* est l'un des rares à pouvoir envisager une collaboration avec les chercheurs pasteurien" (Gaudillière, 1992-II pg. 127).

(El laboratorio de *Les Enfants Malades* es uno de los raros que pueden contemplar una colaboración con los investigadores pasteurianos).

23. Monod hacía frecuentes críticas a la Sorbona y al sistema universitario en Francia en general, e.g. "He opposed [the Pasteur Institute] to the medieval organization of the French university that he bitterly attacked in several public interviews", H. Buc citando a Monod (1979 pg. 218).

(El oponía [al Instituto Pasteur] a la organización medieval de la Universidad Francesa a la cual atacó agríamente en varias entrevistas públicas).

Ver también Monod (1965): "Jusqu'en 1960, c'est-à-dire jusqu'au moment où une chaire a été créée pour le Pr. Lwoff, la microbiologie n'existait pas à la Faculté des Sciences! La première chaire de génétique a été créée en France en 1945!... Les Facultés de province n'ont commencé à avoir de chaire de biochimie que très tardivement depuis la guerre." (Citado en Gaudillière, 1993-II).

(Hasta 1960, esto es, hasta el momento en que una cátedra fué creada para el profesor Lwoff, ¡la microbiología no existía en la Facultad de Ciencias! ¡La primer cátedra de genética fué creada en Francia en 1945!... Las Facultades de provincia no comenzaron a tener cátedra de bioquímica sino hasta mucho después de la guerra.

ricos y pobres aportaron con su contribución. Luis Pasteur, su fundador, compró un terreno en la entonces Rue Dutot. Ahí mandó construir un primer edificio para los laboratorios de "Microbia". Tiempo después compró otro terreno, del otro lado de la calle. Poco después de la muerte de Pasteur se construyó ahí otro edificio, de "Química", idéntico al anterior. Era en este edificio donde se encontraba el laboratorio de André Lwoff.

En el Instituto Pasteur, existían, después de la Segunda Guerra Mundial y la Liberación, condiciones para que investigadores de otros países y universidades pasaran ahí sus años sabáticos y colaboraran con los investigadores franceses (Gaudillière, 1992-II; Monod, 1971); esto se dió especialmente en el laboratorio de André Lwoff, llamado "Service de Physiologie Microbienne", donde al término de la guerra comenzaron a acudir científicos de Estados Unidos e Inglaterra a realizar experimentos o pasar años sabáticos (Gaudillière, 1992-II; Judson, 1979 pg. 379; Monod, 1971).

Jacob (1987) ha descrito en su autobiografía, "La estatua interior", el ambiente de trabajo y convivencia social que se vivía en el Instituto Pasteur en esos años: "En Francia, el desván de Lwoff parecía ser uno de los escasos laboratorios capaces de desempeñar un papel en la aventura [(refiriéndose al nacimiento de lo ahora llamado "Biología Molecular")²⁴], debido a su orientación y a su alto nivel de competencia. Gracias sobre todo a la conjunción de los dos equipos y a la originalidad de los dos personajes que los impulsaban. Junto a André Lwoff, Jacques Monod era la figura dominante del grupo" (Jacob,

24 Agnes Ullman se refiere a la fundación de la Biología Molecular en la misma manera: "La gran aventura" (Ullman, 1979 pg. 165; la traducción es mía LFR).

1987 pg. 230).

Ahora bien, el laboratorio de Lwoff se encontraba en el ático del edificio de química. El desván se extendía a lo largo de un pasillo al que daban, a ambos lados, los laboratorios. En una punta del pasillo operaban Lwoff y su equipo, compuesto por Wollman y Jacob, entre otros. En la otra punta del pasillo se encontraba Monod y su grupo, compuesto por investigadores extranjeros en su mayoría, algunos de los cuales llegaron a permanecer ahí por varios años, como Melvin Cohn.

"Para acceder al despacho de Lwoff, había que seguir los meandros de un largo pasillo, lleno de aparatos de todo tipo" (*idem*, pg. 214). Era en este pasillo donde muchas de las ideas se generaban gracias a las amplias discusiones que aquí se mantenían, al grado de llamarlo "el pensatrón" (M. Brunerie, 1979 pg. 38). "Aquel amplio laboratorio, con el techo inclinado, como todas las habitaciones del desván, tenía un encanto un poco pasado de moda [...] Sus dimensiones y la mesa grande lo convertían en el único lugar suficientemente amplio para dar cabida, a la hora de comer, al conjunto de ambos equipos. A partir de la una del mediodía, uno por uno iban llegando, con un bocadillo, una rodaja de carne o una fiambra, todos los investigadores del desván, que se iban situando de cualquier manera en los taburetes alrededor de la mesa. En aquel laboratorio que la universidad menospreciaba había pocos investigadores permanentes, pocos estudiantes. Con Monod estaban Germaine Cohen-Bazire (después Stanier) y Anna-Maria Torriani, una italiana residente en Francia. Con Lwoff, Marguerite Lwoff, mujer y colaboradora del jefe, [François Jacob], Pierre Schaeffer y Elie Wollman. Éste acababa de volver entonces de un *stage* de dos años en

Pasadena, en el laboratorio de Delbrück, la meca del Grupo del Fago. En Pasadena, no sólo había aprendido a manipular el bacteriófago: también había conocido a investigadores activos en este campo. Durante dos años había vivido la vida de una universidad americana, menos jerarquizada, menos formalista, menos petrificada que una universidad europea [...]. Aunque el desván apenas despertaba interés en la universidad francesa, gozaba, sin embargo, de una sólida fama en el extranjero, en Estados Unidos particularmente. Cosa que no carecía de importancia, ya que, a raíz de la guerra, el centro de gravedad de la ciencia se había desplazado de Europa a Estados Unidos. Cada año el laboratorio acogía a profesores en su año sabático que venían de universidades de todo el mundo y a estudiantes en período de prácticas después de la tesis. Destacaban, entre esos últimos, algunos miembros del Grupo del Fago como Seymour Benzer, o Gunther Stent. Uno de ellos, Melvin Cohn, llegó incluso a quedarse durante más de cinco años trabajando con Monod. Había un intercambio continuo, en ambos sentidos, entre el desván y determinados laboratorios extranjeros. Un flujo constante de cartas, visitas y observadores invitados. Un movimiento en el ambiente y en las ideas necesario en un laboratorio

25 Germaine Stainer (Cohen-Bazire) relata también cómo este laboratorio era la excepción en Francia, y , paradójicamente, reconocido en el extranjero e ignorado en su país. "I was indeed fortunate to meet André Lwoff and Jacques Monod; but the matter rested on pure chance. In respectable, French academic circles their names and work were completely ignored" (Stainer, 1979 pg. 51).

(FUI, en efecto, afortunada de conocer a André Lwoff y a Jacques Monod; pero el asunto se debió a pura suerte. En los círculos académicos franceses respetables, sus nombres y trabajo eran completamente ignorados)

En la misma línea, H. Cohn, 1979 pp. 84-85; D. Perrin, 1979 pg. 136; H. L. Horecker, 1979 pp. 144-145.

A. Ullman, hablando de Monod (1979 pg. 169): "[...] a unique institution which had given him and many others the opportunity to do the kind of research which could have been done nowhere else in France at this time."

([...] una institución única que le dió a él y a muchos otros, la oportunidad de hacer un tipo de investigación que no podía ser hecha en ningún otro lugar en Francia en este momento).

para evitar el polvo y el enclaustramiento. Además, el talante de libertad en los modales y en la expresión de nuestros visitantes americanos, y su espíritu crítico que no respetaba instituciones ni jerarquías, impregnaban el desván con un sello particular, totalmente distinto del que reinaba en la mayoría de laboratorios franceses" (Jacob, 1987 pg.232)

Monod tiene un relato similar en el que cuenta cómo, en un principio, antes de la guerra, el desván era un laboratorio ordenado, reservado, puntual, a la manera de André Lwoff; y poco después se convirtió en un laboratorio repleto de gente e instrumentos, ruidoso y desaliñado. Monod comenta cómo fueron llegando, uno a uno, Elie Wollman, Pierre Shaeffer y François Jacob. Después de 1947 comenzaron a acudir científicos de ultramar entre los que menciona a S.S. Cohen, Mel Cohn, A.M. Torriani, Gunther Stent, Seymour Benzer, A. Pappenheimer, Mike Doudoroff, Germaine (después Stainer), Martin Pollock, Dale Kayser y Dave Hogness (Monod, 1971 pg. 14).

Algunos de los científicos que trabajaron en el desván narran ditirámbicamente sus experiencias científicas y personales; ya fuera

26 "Entre temps le grenier que j'avais connu réservé, ponctuel, ordonné, s'était empli à craquer. J'y étais entré, avec ravissement, secouant la poussière sorbonnarde, en 1945. Elie Wollman, Pierre Shaeffer, François Jacob suivaient à quelques années d'intervalle. Notre premier hôte d'outre-atlantique, S. S. Cohen, arrivait en 1947, le second, Mel Cohn, en 1948. Puis A. M. Torriani, Gunter Stent, Seymour Benzer, A. Pappenheimer, Mike Doudoroff, Germaine (future Stainer), Martin Pollock, Dale Kayser, Dave Hogness et bien d'autres que je ne puis tous nommer. Le grenier craquait. Sa belle ordonnance, réservée, discrète et un peu hautaine, à la manière d'André, faisait place à un bruyant débraillé. (Monod, 1971 pg. 9).

(Entre tanto, el granero que yo había conocido reservado, puntual, ordenado, se había llenado a reventar. Yo había entrado con alborozo, sacudiéndome el polvo de la Sorbona, en 1945. Elie Wollman, Pierre Shaeffer, François Jacob siguieron con algunos años de intervalo. Nuestro primer huésped del otro lado del Atlántico, S.S. Cohen, llegó en 1947, el segundo, Mel Cohn, en 1948. Después, A.M. Torriani, Gunter Stent, Seymour Benzer, A. Pappenheimer, Mike Doudoroff, Germaine (futura Stainer), Martin Pollock, Dale Kayser, Dave Hogness y muchos otros que no puedo nombrarlos a todos. El granero crijía. Su bella ordenanza, reservada, discreta y un poco altiva, a la manera de André, dejaba lugar a un desaliñado ruidoso).

que estuviesen en el laboratorio de Lwoff o en el de Monod, siempre se reunían a la hora del almuerzo donde participaban de ardientes conversaciones acerca de política, arte, cualquier cosa. Jacob (1987) expresa de manera singular estas experiencias: "En el desván, Lwoff y Monod supieron crear y desarrollar un ambiente en el que etremezclaban el entusiasmo, la lucidez intelectual, el anticonformismo y la amistad. La hora del almuerzo representaba un momento excepcional en el transcurso de la jornada. Uno de los escasos instantes en los que se mezclaba el trabajo con el descanso, la vida personal con la vida científica. En él se proseguían las discusiones iniciadas en el pasillo: sobre un resultado cosechado aquella misma mañana; sobre un seminario (...sobre) política, que constituía para los científicos, con su tendencia a la ironía y a la polémica, una fuente inagotable de temas variados. Se peroraba interminablemente sobre el papel y la responsabilidad de los científicos en el empleo de las bombas atómicas contra Japón. Sobre lo que habían hecho y sobre lo que hubieran debido hacer. Sobre la Guerra Fría y las posibilidades de supervivencia que tenía la humanidad. Sobre el maccartismo y la caza de brujas, que también afectaba a los científicos, ya que muchos, y de los más relevantes, tenían problemas con las comisiones de encuesta. Sobre el caso Lysenko y el comportamiento de los intelectuales y científicos franceses. Sobre la luz nueva que este asunto arrojaba en torno a los métodos y fines del estalinismo. También se debatía sin descanso acerca de la política francesa, de sus variaciones y sutilezas, que nuestros amigos anglosajones apenas conseguían entender. Extraña escuela de dialéctica, aquellos almuerzos. Todo lo que uno podía decir era enseguida cogido al vuelo

por otro, que lo amasaba, retorció, trituraba, tamizaba, troceaba a cachitos antes de que se desvaneciera entre risas y bromas" (Jacob, 1989 pp. 233-235). Neal Groman (1971, pg. 115) recuerda también estos almuerzos y sus discusiones que "promovían el crecimiento y desarrollo" de los participantes. A. B. Pardee (1979, pg. 114) agrega que muchas de sus ideas fueron generadas en estas emocionantes discusiones.

Numerosos personajes han construido relatos similares en lo que respecta al ambiente intelectual tan activo que se vivía en el laboratorio de Lwoff y en lo propicio que éste era para las investigaciones que se estaban llevando a cabo. Narran, así mismo, sus experiencias en los seminarios que organizaban Lwoff y Monod para discutir los avances científicos de cada investigador en particular. Martin Pollock (1971, pg. 80) los llamaba "Los Seminarios Aterrorizantes". Eran densos y difíciles; algunas veces crueles aunque estimulantes, emocionantes y, a fin de cuentas, justificados. En estos seminarios era imposible el poderse escabullir con algo "cocinado a medias o impreciso", gracias a lo cual los asistentes aprendieron mucho de ellos. Georges Cohen (1971, pg. 94) recuerda también estos

27 "Everyone who has been at the Pasteur will remember the lunches downstairs. This genial meeting was a reflection of Lwoff's capacity to encourage the growth and development of others." (Neal Gorman, 1971 pg. 115)

(Todos los que han estado en el Pasteur recordaran los almuerzos abajo. Este encuentro genial era un reflejo de la capacidad de Lwoff para promover el crecimiento y desarrollo de otros).

28 "During my visit in 1952-1953 work at the laboratory was more prolific and scientifically more exciting [...] those were the days of the Terrifying Seminars [...] They were tough going, those seminars. Though some times rather cruel, they were, however, exhilarating and stimulating and, I believe, on the whole justified. It just was not possible to 'get away' with something half-baked or imprecise, and we all learned a great deal from them." (Pollock, M., 1971 pg. 80)

(Durante mi visita en 1952-1953 el trabajo en el laboratorio era más prolífico y científicamente más emocionante [...] esos eran los días de los Seminarios Aterrorizantes [...]) Eran duros, esos seminarios. Aunque algunas

seminarios y las discusiones que tenían después, a menudo en algún restaurante o café .

Es interesante el observar, que en relatos escritos por varios científicos provenientes de distintos países y en diferentes años, se transmite un sentimiento de gran actividad científica y de efervescencia intelectual, un sentimiento de unidad, de alegría y trabajo, un sentimiento de que este laboratorio fue algo singular en sus vidas y de la gran repercusión que tuvo en sus investigaciones y

veces algo crueles, ellos eran, sin embargo, exitantes y estimulantes, y, creo, justificados en total. Simplemente, no era posible 'escabullirse' con algo medio cocinado
(o impreciso, y todos aprendimos mucho de ellos.).

29 "J'avais environ vingt-cinq ans quand j'ai connu André Lwoff. Jacques Monod m'avait introduit au Club de Physiologie Cellulaire (qui devait adopter par la suite le nom plus rutilant de Club de Biologie Moléculaire). Après les réunions mensuelles, où nous écoutions et discutons le travail d'un conférencier dans la Bibliothèque de l'Institut de Biologie Physico-Chimique, nous allions dîner à la Brasserie Alsacienne du Boulevard Saint-Michel. Les diners réunissaient souvent plus de vingt personnes autour d'une table du premier étage. André et Marguerite Lwoff étaient des commensaux de ces repas où l'on pouvait également rencontrer Jacques Monod, Elie Wollman, Louis Rapkine, Boris Ephrussi, Raymond Latarjet, Pierre Schaeffer, Germaine Cohen-Bazire, Pitor Slonimski, Alain Bussard, Luigi Gorini et des chercheurs étrangers venus passer une ou plusieurs années de stage à Paris: Seymour Cohen, Kits von Heyningen, Martin Pollock, Michael Dourodoff, Roger Steiner, Melvin Cohn, Aaron Novick, Seymour Benzer, Günther Stent et bien d'autres encore. Une franche gaité régnait autour de la table où fusaient force plaisanteries. Après le dîner, la soirée se terminait dans un café du Quartier Latin où l'on reformait le monde tout en vouant Lysenko au gémoines." (Cohen, G., 1971 pg. 44)

(Yo tenía alrededor de veinticinco años cuando conocí a André Lwoff. Jacques Monod me había presentado al Club de Fisiología Celular (que después adoptaría el nombre más rutilante de Club de Biología Molecular). Después de las reuniones mensuales, donde escuchábamos y discutíamos el trabajo de un conferencista en la Biblioteca del Instituto de Biología Físicoquímica, nos íbamos a cenar a la Cervecería Alsacienne en el Boulevard Saint-Michel. Las cenas reunían a menudo a más de veinte personas alrededor de una mesa del primer piso. André y Marguerite Lwoff eran los comensales de estas comidas donde igualmente se podía encontrar a Jacques Monod, Elie Wollman, Louis Rapkine, Boris Ephrussi, Raymond Latarjet, Pierre Schaeffer, Germaine Cohen-Bazire, Pitor Slonimski, Alain Bussard, Luigi Gorini y a algunos investigadores extranjeros que venían a pasar uno o varios años de "stage" a París: Seymour Cohen, Kits von Heyningen, Martin Pollock, Michael Dourodoff, Roger Steiner, Melvin Cohn, Aaron Novick, Seymour Benzer, Günther Stent y muchos otros más. Una alegría franca reinaba alrededor de la mesa donde se hacían gran cantidad de bromas. Después de cenar, la noche terminaba en un café del Barrio Latino en donde se reformaba al mundo deseando presentar a Lysenko a las gemonías).

experiencias docentes posteriores así como en sus vidas cotidianas.

Niels Ole Kjeldgaard (1971, pg. 90) resalta que aunque los miembros de estos laboratorios estuviesen trabajando con problemas diferentes, el grupo era lo suficientemente pequeño como para permitir un contacto cercano entre todos, e incluso para permitir la entrada a "la familia" a gente de otros laboratorios. Para Kjeldgaard, esta "apertura de la comunidad científica es uno de los aspectos más notables de las tradiciones del Service de Physiologie Microbienne, que, evidentemente, ha sido de gran importancia para la Biología Francesa".

Dentro de este grupo o "familia" se incluía también a las secretarías y técnicos, en el ático trabajaban más mujeres en promedio que en el resto de los laboratorios del Pasteur y de Francia (Abir-Am, 1982). Eran ellas quienes daban al ático ese ambiente tan agradable y como de familia que muchos científicos recuerdan. De hecho, el suave

30 Algunos de estos relatos se encuentran en: Monod y Borek (eds, 1971) y en Lwoff y Ullman (eds, 1979) en específico Monod (1971, pg. 9); M. R. Pollock (1971, pp. 78-80; 1979, pg. 63); Niels Ole Kjeldgaard (1971, pg. 90); Georges Cohen (1971, pg. 94; 1979, pg. 90); Dale Kaiser (1971, pg. 107-108); Neal Gorman (1971, pg. 115-116); Marc Girard (1971, pg. 124); Ernest Borek (1971, pg. 159); A. M. Pappenheimer (1971, pg. 174; 1979, pg. 56); Abir-Am (1982); A. B. Pardee (1979, pp. 114-116); M. Brunerie (1979, pg. 38); M. Jolit (1979, pp. 32-33); A. M. Torriani (1979, pg. 44); G. Stanier (Cohen-Bazire) (1979, pg. 51); Melvin Cohn (1979, pg. 76); D. Perrin (1979, pg. 134); M. H. Buc (1979, pp. 180-181); R. L. Baldwin (1979, pg. 205).

21 "Although its members were working with many different problems, the group was sufficiently small to allow a close contact between everyone and also to include outsiders in the family [people visiting from other laboratories], [...] This openness to the scientific community seems to me one of the most remarkable aspects

of the traditions of the Service de Physiologie Microbienne, which obviously has been of great importance to French Biology." (Kjeldgaard, N., 1971 pg. 90)

(Aunque sus miembros estaban trabajando con problemas muy diferentes, el grupo era lo suficientemente pequeño como para permitir un contacto cercano entre todos y para incluir foráneos en la familia [gente que venía de visita de otros laboratorios], [...] Esta apertura hacia la comunidad científica me parece uno de los aspectos más notables de las tradiciones del Servicio de Fisiología Microbiana, que evidentemente ha sido de gran importancia para la Biología Francesa).

funcionamiento del laboratorio dependía no sólo del gran flujo de ideas y experimentos cruciales que pasaban por la cabeza de Lwoff, Monod, Jacob y demás colaboradores, sino también de la gran capacidad y lealtad del personal técnico a su cargo, el cual, ya antes dicho, estaba conformado en su mayoría por mujeres. (Abir-Am, 1982; A. M. Torriani, 1979 pg. 44). Considero importante mencionar el ambiente familiar que se sentía en estos laboratorios, ya que como sugieren algunos historiadores y comentan los científicos mismos, esto favorecía a la convivencia y a las discusiones de los trabajos que se estaban llevando a cabo, aparte de que permanecían más tiempo trabajando en los laboratorios ya que no salían a comer.

Para una representación esquemática de los personajes y los años que trabajaron en el Instituto Pasteur, ver Tabla 1.

4.- De cómo se hicieron llamar *Biólogos Moleculares* o la crisis económica.

Como vimos en la introducción, en el período de entre guerras comenzó a haber, en algunos institutos europeos, cierta apertura a la especialización en las ciencias biológicas y una ligera apertura en cuanto a la excesiva jerarquización de las universidades europeas. Después de la Segunda Guerra, esta apertura todavía no era muy grande. Contadas instituciones, como el Instituto Pasteur, en Francia o el

31 El sistema científico francés es bien conocido por sus "parejas" de científicos, como Pierre y Marie Curie, Frederic e Irene Julliot-Curie, (Instituto del Radio); René y Sabine Wurmser, Louis y Sarah Rapkine, (Instituto de Biología Físico-Química); y el Instituto Pasteur se caracterizaba sobre todo por las parejas formadas por Eugen y Elisabeth Wollman, y de André y Marguerite Lwoff. Quizá por ello en Francia se reconocía un poco más el trabajo científico de la mujer que en otros países como Inglaterra. Sin embargo, debe notarse que las mujeres ocupaban preferentemente puestos de "técnico" y no eran directoras científicas de proyectos de investigación (Abir-Am, 1982 pg. 300).

Kaiser Wilhelm Institute, en Alemania habían logrado avanzar en este sentido.

El Instituto Pasteur, y en específico los laboratorios de Lwoff y Monod podían jactarse de haber logrado una gran interdisciplinaria y apertura a formas más modernas de hacer ciencia; tomando técnicas y conocimientos de varias disciplinas, trabajando en grandes grupos e invitando a científicos extranjeros a trabajar con ellos.

Como ya hemos mencionado, el Instituto Pasteur siempre había gozado de gran independencia, pues gracias a la producción de vacunas había podido independizarse de la mano del gobierno. Después de la Segunda Guerra, con el descubrimiento de la penicilina, la venta de vacunas disminuyó gradualmente y la urgencia de descubrir nuevas

tabla 1






























ys en	Alvin Pappenheimer	Gronthier Stent	Martin Follock	Roger Stainer	Dane Hagness	Sol Spiegelman
						
						
						
						
						
						
						
						
						
						
						
						
						
						
						
						

tabla 1

	André Lwoff	Jacques Monod	François Jacob	Elie Wollman	Arn M. Tomani	Melvin Cohn	Germaine Coron-En- zird...	Arthur Pardee	Georges Conen	Alvin Pappenheimer	Geoffrey Stent	Martin Fislock	Roger Stauffer	Dave Hogness	Sol Spiegelman
1945															
1946															
1947															
1948															
1949															
1950															
1951															
1952															
1953															
1954															
1955															
1956															
1957															
1958															
1959															
1960															
1961															
1962															

vacunas pasó a segundo plano. El Instituto comenzaba a verse en apuros económicos (Harwood, 1993; Gaudillière, 1992-II).

Con la subida al poder de De Gaulle en la primavera de 1958, la política francesa experimentó una sacudida. El nuevo gobierno estaba deseoso de movilizar la administración estatal y de modernizar al país, de manera que se aumentaron considerablemente los fondos para la investigación científica y tecnológica. Se estableció entonces una nueva agencia gubernamental: *La Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique* (DGRST) que estaba enfocada a dar apoyo a la investigación aplicada y al desarrollo tecnológico (Gaudillière, 1993-I, 1992-II).

La DGRST propuso un programa de "Biología Molecular", del cual Monod y sus colegas fueron "informalmente" puestos a cargo ya que su trabajo era reconocido en el extranjero dentro de esta rama (i.e. eran invitados a participar en las conferencias de Cold Spring Harbor, mantenían contacto con otras universidades y con investigadores, etc).

El grupo del Instituto Pasteur era el responsable de sugerir nombres de científicos para formar un comité que sería después el encargado formal. Monod estaba también a cargo de hacer el borrador del plan general del presupuesto. Las nominaciones se hicieron más o menos en base a lo propuesto por los miembros del Instituto Pasteur. El comité estaba formado por científicos provenientes de diferentes disciplinas (microbiología, bioquímica, genética, fisicoquímica, inmunología y embriología) y de diferentes instituciones (*Centre National de la Recherche Scientifique* CNRS, varias universidades, Instituto Pasteur e Instituto Rotschild) (Gaudillière, 1993-I; 1993-II). "Los 'Biólogos Moleculares' de la DGRST fueron muy activos en la construcción, en la

formación de jóvenes investigadores o de contratos de investigadores..." (Gaudillière, 1992-II; 1993-I; 1993-II).

Ahora bien, debe notarse que, como una estrategia política, se comenzó a llamar "Biología Molecular" a lo que muchos investigadores estaban haciendo, y de esta manera conseguirían los necesitados fondos. El nombre de Biología Molecular entró al Instituto Pasteur por referencia a los estudios de la estructura del DNA que se estaban haciendo en Cambridge, Inglaterra. A Lwoff y a Monod, este instrumento retórico les sirvió para contender con las dificultades nacionales y económicas manteniendo vínculos con fundaciones Norteamericanas como la Rockefeller, la NSF (National Science Foundation) y la NIH (National Institute of Health) y con laboratorios en varias partes del mundo, los cuales proveían con becas de investigación para ellos y para los estudiantes que quisieran formar parte de su grupo.³⁴ (Gaudillière, 1993-I, 1992-II).

Para la DGRST, en los 60's, Biología Molecular era sinónimo de lo que hacían los bioquímicos y genetistas del Instituto Pasteur, quienes habían sufrido una "aculturización" al formar una "cadena" o "red" de colaboraciones con otros laboratorios; al intercambiar estudiantes de posdoctorado, así como materiales, instrumentos y técnicas, y colaborar en la realización de experimentos. De manera que en el Instituto Pasteur se creó una red de trabajo en torno a la Biología

³³ Por ejemplo, en los 50's Jacob y Wollman se llamaban geneticistas, Monod bioquímico y Lwoff zoólogo de microorganismos. Pero a principios de los 60's se llamaban ya biólogos moleculares.

³⁴ Cabe hacer notar que quien acuñó el término de "biología molecular" fue Warren Weaver, jefe de la división de Biología Experimental de la Fundación Rockefeller, quien en su Reporte Anual de 1938 se refirió así a un nuevo enfoque de la biología experimental. W Atsbury de la Universidad de Leeds (Inglaterra), retomaría después este término y fue quien lo popularizó.

Molecular con muchas otras instituciones, cosa que, como ya hemos mencionado, no sucedía a tal grado en universidades e instituciones conservadoras, jerarquizadas y totalmente dependientes del gobierno (Gaudillière, 1993-I). Y fue este intercambio de ideas y estudiantes, junto con la posibilidad de recibir fondos, lo que permitió, en parte, la generación de los sistemas experimentales de varios investigadores como Jacob y Monod y con ello el esclarecimiento de muchas preguntas planteadas por la naciente disciplina.

5.- Los protagonistas.

Generalmente, cuando se quiere hacer homenaje a algún científico, ya sea éste escrito por sus compañeros de trabajo o por historiadores, se tiende a olvidar muchos aspectos de la vida del sujeto en cuestión para destacar el carácter puramente científico. Lo que al final resulta es una imagen deificada, un "científico ideal", y se olvida una buena parte de la personalidad y de las actividades del individuo; el resultado es un retrato incompleto de la persona homenajeada, una imagen tendenciosa que distorsiona la realidad. Abir-Am (1982) analiza el libro conmemorativo a Monod para ejemplificar cómo los científicos alimentan el mito de lo que supuestamente es la ciencia y los científicos. Menciona cuatro mitos, a saber: Uno: Los científicos sólo hacen ciencia, están totalmente inmersos en ella y no se interesan por nada más. Toda su vida la dedican a la ciencia; Dos: En ciencia, todas las personas son iguales y tratadas equivalentemente; Tres: Es sólo

*) Ver el prólogo a "The Origins of Molecular Biology, a Tribute to Jacques Monod" (Lwoff y Ullman, eds. 1979, pg. x) donde se especifica que algunos aspectos de las actividades de Monod han sido omitidos, como su afición al alpinismo, y a la música, su participación en la Resistencia, su papel como defensor de derechos humanos, su interés por la filosofía; ya que su meta fue representar sólo al científico.

el "genio" del científico lo que genera resultados, (no se toma en cuenta el papel que juegan las instituciones y los equipos de trabajo) ; Y, cuatro: La ciencia es independiente y ajena al contexto político y social.

El lector interesado puede ver cómo Abir-Am va señalando cada uno de los mitos y sitúa a Monod en una posición más real, más humana; lo convierte en una persona inmersa en su cultura y sus circunstancias y nos permite ver que nuestro personaje no es sólo un hombre de ciencia.³⁶

Abir-Am, hace hincapié también en el hecho de que este volumen (*The Origins of Molecular Biology, a tribute to Jacques Monod*) tiene varias colaboraciones hechas por mujeres de ciencia, incluyendo también a su secretaria y a su ayudante técnica, hecho poco común en este tipo de homenajes en los que generalmente sólo se incluye a renombrados científicos. Estas mujeres, dice Abir-Am, dan a este libro conmemorativo una visión mucho más sensible de la interacción humana entre los distintos personajes en el laboratorio de Monod en comparación con los relatos de los científicos varones, quienes "habitualmente se aperciben de resultados en vez de personas". Abir-Am sugiere que este toque cálido que daban las mujeres al laboratorio fue uno de los factores que hacían único al ambiente de los laboratorios de Lwoff y Monod, ambiente que era propicio para las discusiones abiertas y para el trabajo. Aún contando con algunas

36 Pina Abir-Am hace una crítica de este fenómeno en su artículo de 1982 "Essay review: How scientists view their heroes: Some remarks on the mechanism of myth construction" y trata, en especial el caso de Monod. Menciona que, aunque su homenaje *post mortem* da una visión más global de su personalidad que los homenajes a otros científicos, de todas formas se queda corto en explicar la complejidad y totalidad de la persona que era Monod.

colaboraciones que dan a conocer otros aspectos de la vida de Monod, aparte de la científica, Abir- Am considera que el retrato del sujeto en cuestión permanece incompleto.

Tomando esto en cuenta, entonces, el pequeño retrato de Monod y de Jacob que yo hago aquí no es más que un mero esbozo, unos simplísimos trazos que nos dan una tenue idea de la vida y personalidades de estos hombres.

Comenzaré por la vida de Monod y trataré de resaltar a lo largo del apartado muchas de las actividades en las que se ocupaba, al mismo tiempo en que realizaba investigación científica. La primer etapa experimental de Monod será relatada en este capítulo sin hacer un análisis al estilo de Rheinberger ya que esta etapa experimental es sumamente compleja y realizar un análisis a fondo queda fuera de los objetivos de esta tesis.

En el segundo apartado de este capítulo me referiré a algunos aspectos de la vida de Jacob resaltando una importante característica de su personalidad: el buscar siempre, en todo lo que hacía, un objetivo, una meta que estimulara su intelecto, cosa que lo llevó a inclinarse por la investigación científica.

a) Jacques Lucien Monod: Un científico heterodoxo.

Jacques Lucien Monod (1910 - 1976) nació en París el 9 de febrero de 1910. Cuando tenía siete años, su familia se mudó a Cannes por lo que Monod siempre se sintió más provenzal que parisino (Monod, 1971). Se entregó de joven a la geología, la paleontología, la zoología y las matemáticas. En su temprana adolescencia estudió también el violonchelo, llegándolo a tocar tan bien, que pudo haberse dedicado

a la música en vez de a la ciencia (Lwoff, 1979).

En 1928, Monod terminó el liceo y se fue a París a estudiar biología a la Sorbona. Como he dicho por esta época la Sorbona era una típica universidad europea, rígida, jerarquizada y renuente a las especializaciones; en algunas áreas, al comparársele con universidades americanas y con algunos institutos europeos podría decirse que la enseñanza en la Sorbona estaba atrasada unos veinte años (Lwoff, 1979; Monod, 1965 citado en Gaudillière, 1993-II; H. Buck, 1979 pg. 218; Judson, 1979 pg. 382).

Para esta época, Monod se había dado cuenta, -señala Judson (1979)-, de que la existencia de los seres vivos planteaba un problema epistemológico básico: o que bien los seres vivos se podían explicar en términos que no contradijeran o superaran las leyes físicas, o había que interpretar al universo entero en forma diferente. Por esta razón se decidió a ser biólogo (Judson, 1979 pg. 380).

Monod agrega que en esa época pensaba que la manera de atacar los problemas de la biología era empezar estudiando el comportamiento de los seres vivos, tratar de resolver el problema mente-cuerpo. Pronto se percató de que abordar la cuestión de esta manera no proporcionaría la solución a sus dudas, y para entonces, había caído en cuenta del rezago académico de la Sorbona. Por fortuna, encontró sus modelos a seguir en otras instituciones. (Judson, 1979 pg. 382; Lwoff, 1979).

En el año de 1929, como muchos estudiantes de zoología solían hacer, Monod pasó el verano trabajando en la estación marina de Roscoff, en Bretaña. Varios veranos los pasó allí donde conoció a los cuatro científicos que más influyeron sobre él: George Teissier, jefe de la estación de Roscoff y profesor en la Sorbona, cuyas

especialidades eran los insectos y la zoología marina, de quien Monod decía haber adquirido el gusto por la descripción cuantitativa; Louis Rapkine, bioquímico, del cual recibió la idea de que solamente las descripciones químicas y moleculares pueden dar una interpretación completa de las funciones de los seres vivos; André Lwoff, con quien más adelante compartiría su laboratorio en el Instituto Pasteur y de quien recibió la iniciación a los poderes de la microbiología; y, el más importante: Boris Ephrussi, quien le confirmó en su convencimiento de que "la genética era la clave de todo", aunque la genética era una materia que se no enseñaba por entonces en Francia (Monod, 1965 tomado de Les Prix Nobel 1965; Lwoff, 1979; Judson, 1979).

Monod terminó la licenciatura en 1931. En octubre de ese mismo año le fue otorgada una beca para trabajar con Edouard Chatton, el gran protistólogo de sus tiempos y profesor de biología en la Universidad de Estrasburgo. Aquí, Monod se familiarizó con técnicas y disciplinas de microbiología, aprendió a cultivar ciliados en cultivos sin bacterias. En octubre de 1932, se le otorgó otra beca por lo que regresó a París donde estuvo durante dos años en el "Laboratoire d'Évolution des Êtres Organisés" a cargo de Maurice Caullery (Lwoff, 1979).

En el verano de 1934, Monod se embarcó en el "Pourquoi pas?", un velero de exploración. En él, realizó un crucero por Groenlandia, en el cual tenía el puesto de naturalista y publicó un recuento preliminar de sus observaciones concernientes a la historia natural (Lwoff, 1979; Judson, 1979).

En la primavera de 1936, gracias a Ephrussi, Monod obtuvo una beca para aprender genética en el Instituto Tecnológico de California (Cal

Tech) en Pasadena. Boris Ephrussi había trabajado en el Cal Tech en 1934, con una beca de la Fundación Rockefeller, haciendo estudios con la mosca de la fruta junto con T.H. Morgan. La fundación Rockefeller propuso sostener a Ephrussi para que desarrollara la genética en Francia. Ephrussi pidió entonces volver al Cal Tech pero con un ayudante para instruirlo; dicho ayudante era Monod (Lwoff, 1979; Judson, 1979. pg.383).

Monod fué a Cal Tech y trabajó con Calvin Bridges, alumno de Morgan. Sin embargo, como él recordaría años después, -"no pude entenderme con él"- . En Pasadena Monod aprendió algo de genética, pero especialmente formó un grupo de música, la Sociedad Bach, y dirigía conciertos como lo había hecho antes en París. El retrato de Monod comenzó a aparecer en los diarios de la región y para cuando terminó su cargo le ofrecían el puesto de director en un grupo coral, y una plaza para enseñar apreciación musical a estudiantes del Cal Tech.

Algo muy importante que también aprendió en su estancia en Cal Tech fué el estilo norteamericano de hacer ciencia, las discusiones libres intensamente críticas, las relaciones fáciles y abiertas entre colegas de distintas edades y rangos. Monod observa que "No podía ser mayor el contraste con el aire teutónico de la ciencia francesa. Fue entonces cuando me enteré de qué trataba la ciencia" (Lwoff, 1979; Judson, 1979. pg.383-384).

Cuando Monod regresó a París, volvió a trabajar con Ephrussi en el Instituto de Biología Físicoquímica. Realizó algunos experimentos en genética fisiológica con *Drosophila*, sin embargo, "esto no correspondía para nada con el gusto de Monod ni con sus tendencias" (Lwoff, 1979 pg.3).

Volvió entonces al laboratorio de Zoología en la Sorbona donde, bajo la influencia de Georges Teissier comenzó a trabajar con modelos de crecimiento, con ciliados *Glaucoma* (ahora *Tetrahymena*) *pyriformis* (Lwoff, 1979). Lwoff trabajaba entonces en los aspectos de la nutrición de *Tetrahymena*, por lo que Monod fue a discutir su trabajo con él. Lwoff le propuso que trabajara mejor con *Escherichia coli*, ya que los ciliados "eran el peor material para atacar problemas de crecimiento y las bacterias se podían cultivar en un medio sintético, controlado" (Lwoff, 1979 pg. 4).

¿Es patógena? -preguntó Jacques-. Siendo negativa la respuesta, Monod comenzó, en 1937 a jugar con *E. coli* y éste fué el origen de todo, pues es el análisis sistemático de varios parámetros de crecimiento de esta bacteria, el que llevó al estudio de la síntesis inducida de enzimas -antes llamada adaptación enzimática-, un estudio que permitió el desarrollo de la investigación de la fisiología del gen y las leyes de la biología molecular" (Lwoff, 1979 pg. 4).

Al regresar a París, Monod continuó también con su grupo de música clásica "La Cantante", con el cual dio varias temporadas de Bach. Odette Bruhl, una vieja amiga que había conocido en uno de sus veranos en Roscoff., se unió al grupo. Se casaron en 1938 y tuvieron gemelos en 1939, justo antes de que comenzara la Segunda Guerra Mundial.

Bajo la ocupación alemana, Monod continuó con sus estudios de crecimiento de *Escherichia coli* en la Sorbona. Estos constituían en análisis bioquímicos y de requerimientos nutricionales de las bacterias, a las que suministraba diferentes tipos y concentraciones

³¹ Era la cuñada de Georges Teissier, el jefe de la estación y profesor en la Sorbona. Odette era arqueóloga y se especializó en el arte de Tíbet y Nepal.

de azúcares. Ensayó también los efectos de diferentes vitaminas sobre el crecimiento. Monod comenzó estudiando el crecimiento neto y la tasa de crecimiento de las bacterias. Observó (1942) que el crecimiento está limitado por una sola condición: la concentración de las sustancias alimenticias en el medio. La tasa de crecimiento expresa la actividad de las reacciones de síntesis. Monod (1942), estudió los caracteres generales del crecimiento de los cultivos de bacterias así como las variaciones de los parámetros en función de la concentración de las sustancias alimenticias (en especial de fuentes de carbono) y de la temperatura.

Monod (1942) estudió detalladamente las tasas de crecimiento bacteriano, cuando se les proporcionaba una sola fuente de carbono a la vez, con varios azúcares. Después de haber considerado el crecimiento en presencia de un sólo azúcar, le pareció de interés estudiar la interacción de dos fuentes de carbono. Probó con varias mezclas, en la mayoría de las pruebas, las bacterias se multiplicaban hasta que los azúcares se agotaran, el rendimiento del crecimiento era la suma del rendimiento de cada azúcar (Monod, 1941).

Pero en algunas mezclas de dos azúcares, (como glucosa con lactosa; o sacarosa con maltosa) observó dos ciclos de crecimiento bacteriano separados por una fase "lag", esto es, una fase de latencia en la que las bacterias dejaban de crecer. A esto lo llamó "diauxia", del griego "doble crecimiento". En la primera fase de crecimiento, las bacterias siempre consumían primero un azúcar (por ejemplo, la

²⁸ Monod realizó el mismo tipo de estudios con varios tipos de bacterias para comprobar que los resultados eran aplicables a una gran gama de especies bacterianas. Entre otras, realizó experimentos con: *E. subtilis*, *E. typhimurium* y *E. coli*. (Lwoff y Ullman, eds. 1978)

glucosa) y después de la pausa comenzaban a consumir el otro azúcar (por ejemplo, la lactosa). Al probar con varias cepas y con distintas especies bacterianas estas mismas combinaciones de glúcidos, Monod observó siempre este fenómeno de la diauxia. Ver figura 1. (Monod, 1941; Monod, 1942; Lwoff, 1979; Monod en Les Prix Nobel 1965).

En diciembre de 1940 Monod fué al Instituto Pasteur a mostrarle a Lwoff sus curvas de diauxia y le preguntó qué podían significar. Lwoff respondió que parecía un caso de "adaptación enzimática" y explicó a Monod lo que por ese entonces se sabía al respecto. El fenómeno había sido observado por primera vez en 1900 en la levadura y sucedía cuando un microorganismo comienza a consumir un azúcar que no emplea normalmente; el microorganismo pasa por una etapa de no crecimiento en lo que se "adapta" a este nuevo azúcar, y no se multiplica en el tiempo que necesita para producir las enzimas necesarias para metabolizar al carbohidrato nuevo. Según cuenta Monod (1965) él le comentó a Lwoff que jamás había oído hablar de la adaptación enzimática, y que sus curvas con fase lag le parecían más bien una inhibición en el crecimiento que una adaptación (Lwoff, 1979).

A finales de 1942 Monod obtuvo su doctorado con la tesis "Recherches sur la croissance des cultures bactériennes", parte de la cual contenía los experimentos e interpretaciones de sus curvas de diauxia. Sin embargo, la importancia del ahora clásico trabajo de Monod no fue percibida por los miembros del jurado (Lwoff, 1979 pg.5).

En el contexto del trabajo que presento aquí, es importante señalar, a grandes rasgos, la estructura de la tesis de Monod. En la primera parte, al estudiar las tasas de crecimiento de distintas

bacterias, con distintos carbohidratos, Monod construyó una herramienta u objeto técnico el cual pudo después realizar sus estudios de la diauxia. Monod construyó un sistema experimental generador de preguntas, siendo la primera, el problema de la diauxia. Es interesante el hacer notar que el mismo Monod se percató de la importancia de la herramienta que acababa de generar, pues él mismo lo menciona en la introducción a su tesis: "Au cours de cette seconde partie on aura constamment l'occasion d'utiliser et d'appliquer les résultats généraux consignés dans la première. On pourra ainsi se rendre compte des services que peut rendre l'analyse quantitative de la croissance en physiologie bactérienne." (Monod, 1942 pg.2)

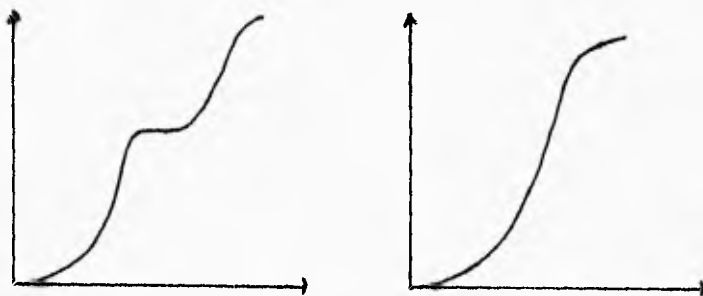


Figura 1. En la gráfica de la derecha se observa el crecimiento bacteriano normal, en forma sigmoideal, en la gráfica de la izquierda se observa el efecto de la "diauxia".

Un poco antes de obtener su doctorado, Monod se había unido a un grupo de resistencia en la universidad, donde circulaban folletos clandestinos de noticias. Existían varios grupos clandestinos de

3^o (En el curso de la segunda parte tendremos constantemente la ocasión de utilizar y de aplicar los resultados generales consignados en la primera. Podremos, de la misma manera, darnos cuenta de los servicios que puede entregar el análisis cuantitativo del crecimiento en la fisiología bacteriana).

resistencia en la parte de Francia ocupada por los alemanes. El que tenía reputación de ser el más efectivo era el de los "francs-tireurs", un movimiento armado. En la primavera de 1943, Monod se incorporó a este grupo, cuyos organizadores y planificadores eran comunistas, y no cedían puestos de esta índole a personas que no perteneciesen al partido. Monod decidió entonces unirse a los comunistas. Como Odette era judía, se tuvo que ir a vivir al campo con los niños. Monod fue pronto hecho el responsable de la organización y de la información de los francs-tireurs y su seudónimo era Marchal (Judson, 1979 pg. 386)⁴⁰.

Poco después, la Gestapo arrestó a un agente secundario de una de las principales redes de la resistencia francesa que conocía las actividades e identidad de Marchal, por lo que Monod tuvo que pasar a la clandestinidad total, teniendo que mantenerse alejado de la Sorbona. Todo este tiempo, Monod había continuado trabajando en el crecimiento de las bacterias, en especial con sus curvas de diauxia. La hipótesis que construyó, basándose en la bioquímica de la época, planteaba que para metabolizar cada azúcar se necesitaban enzimas diferentes, pero que en algunos casos estas enzimas provenían de un precursor común por el que competían los azúcares o sustratos. En el caso de la glucosa y la lactosa, el precursor era más afín a la glucosa, por lo que en un principio utilizaba primero todo este carbohidrato, y una vez terminado, la lactosa podía unirse al precursor y se formaba la enzima para degradarla, pudiendo entonces metabolizarse la lactosa (Fantini 1990; Lwoff, 1979).

⁴⁰ Para el lector interesado en saber más detalles sobre Monod en la Resistencia, ver Judson, 1979 pg. 385 y sigs.

Ahora bien, de acuerdo a las técnicas bioquímicas predominantes, todas las enzimas se formaban a partir de precursores que se encontraban en el citoplasma. Enzimas y precursores mantenían un equilibrio dinámico en la célula. Se sabía que la mayoría de las enzimas son de carácter "constitutivo", esto significa, que las células las producen en forma permanente independientemente del medio en que se encuentren.

En el caso de las enzimas "constitutivas", la reacción de conversión de precursor en enzima se consideraba más fácil que la reacción inversa, por lo que el equilibrio de la reacción se desplaza naturalmente hacia la formación de enzimas. Sin embargo, en la célula hay también otro tipo de enzimas: las enzimas "adaptativas", donde la reacción de conversión de precursor en enzima no se da fácilmente, el equilibrio de la reacción se inclina por la no formación de enzima, por lo que se encuentra en la célula sólo una cantidad muy pequeña de enzima adaptativa. Cuando entra en la célula el sustrato de la enzima adaptativa (en las investigaciones de Monod, la lactosa) y se encuentra con la enzima, de alguna manera la reacción de transformación del precursor en enzima se puede dar fácilmente, por lo tanto, se tiene formación de enzima en grandes cantidades, o sea que la formación del complejo enzima-sustrato desplaza el equilibrio de la reacción en favor de la formación de la enzima adaptativa. La hipótesis de Monod era, que diferentes enzimas pueden ser obtenidas a partir de un precursor común dependiendo del sustrato, que estos sustratos compiten por el precursor y que algunos son más afines al precursor que otros (Fantini, 1990; Lwoff 1979; Judson 1979).

Cuando Lwoff se enteró de que Monod no podía seguir trabajando

en la Sorbona por temor a que la Gestapo lo fuese a buscar allá, le ofreció trabajar de incógnito en el Instituto Pasteur. En el invierno de 1943, Monod comenzó una serie de nuevos experimentos junto con Alice Audureau. Algunas cepas de *E. coli*, no son capaces de consumir lactosa, pero dentro de estas mismas, se pueden encontrar algunas bacterias que gracias a una mutación pueden consumir lactosa. Audureau había aislado una de estas cepas de los intestinos de Lwoff, la *Escherichia coli* ML (mutabile Lwoffii), y enseñó a Monod a aislar mutantes bacterianos. Monod y Audureau demostraron que la capacidad de metabolizar lactosa por *E. coli* implica dos fenómenos: Primero, una mutación, de L- a L+ y luego una adaptación. Esta adaptación queda muy bien ejemplificada con los experimentos de Monod en los que emplea glucosa y lactosa en cuyas gráficas puede observarse el efecto de la diauxia, dos etapas de crecimiento unidas por una fase lag de alrededor de una hora.

Monod fue ascendido rápidamente a ocupar puestos de comando dentro de los franc-tireurs. Su trabajo fue importante en el logro de la liberación de París. Después de la liberación comenzó a haber fricciones entre los diferentes grupos de la Resistencia. Los miembros regulares de las Forces Francaises Libres del general De Gaulle asumieron el comando y estaban en pugna constante con las otras organizaciones. "Monod siguió en su puesto anterior, con grado de comandante, pero vio que su eficacia, y la de sus colaboradores, disminuía progresivamente" (Judson 1979 pg.394). En diciembre de 1944 Monod se unió al ejército en el cuartel general de Lattre Tassigny,

1. Para una descripción detallada de los experimentos ver Judson 1979 pg.389 y Lwoff and Ullman (eds), 1978.

donde fue puesto a cargo de la integración de las unidades armadas de la Resistencia. Fue aquí también donde Monod tuvo oportunidad de leer varias publicaciones periódicas científicas americanas. Leyó los artículos de Luria y Delbrück acerca del carácter espontáneo de las mutaciones bacterianas; y el artículo de Avery, McLeod y Mc Carthy en el cual se identificaba el ácido desoxirribonucleico como el principio transformante. (Monod 1965, Lwoff.1979).

Al terminar la guerra, en 1945, Monod regresó a Paris y Lwoff le invitó formalmente a trabajar en el Instituto Pasteur como jefe del "Service de Physiologie Microbienne". Años más tarde, en 1954, Monod fué nombrado director del "Service de Chimie biologique" por lo que ya no trabajaría mas en el granero, sino que se mudó a la planta baja del mismo edificio. Los equipos de ambos laboratorios continuaron manteniendo un estrecho contacto, los famosos almuerzos se realizaban ahora en los cuarteles de Monod.



Jacques Monod ayudando a un estudiante en la revuelta estudiantil de 1968.

Podemos ver que a lo largo de su vida, Monod, no mantuvo un interés único por la ciencia. Las actividades que ocuparon su vida fueron muchas, dos de ellas, aparte de la ciencia, son la música y la política. Esta diversidad de intereses fue una constante a lo largo de su vida; opinó públicamente acerca del caso Lysenko; siguió dirigiendo y tocando música clásica; incursionó en deportes como el alpinismo y el veleo; apoyó a los estudiantes en el movimiento del 68; escribió un libro de filosofía; aceptó un puesto administrativo como Director del Instituto Pasteur... (Ver Judson 1979, Cap.7 y 10).

Toda la primera etapa de la vida de Monod, científicamente hablando, consistió en la creación de las herramientas que utilizaría en sus subsecuentes investigaciones. Estas herramientas, en su momento, fueron objeto científico; pero yo comenzaré el análisis formal de los experimentos de Monod a partir de este punto en el que el antes objeto científico del crecimiento bacteriano, pudo ser ya utilizado como objeto técnico. El análisis del resto de los trabajos científicos de Monod se llevará a cabo en los capítulos III y IV. Por ahora proseguiré a relatar un poco de la vida de François Jacob y de su incursión en la ciencia.

b) François Jacob y la búsqueda de un objetivo.

François Jacob (1920 -) nació en Nancy el 17 de junio de 1920. Cuando tenía tres años, su familia se trasladó a París donde pasó toda su infancia y realizó sus estudios medios y superiores, en la escuela "Lycée Carnot". Desde pequeño, como cuenta el mismo Jacob (1989), no soporta la falta de objetivos, día con día Jacob sufre una renovación: cada mañana piensa qué será capaz de lograr en esa

jornada; goza del presente sólo en la medida en que es promesa del futuro.

"De niño no soportaba la falta de objetivos y con cualquier cosa me inventaba lo que llamaba 'lucecitas' para iluminar el día o la semana que comenzaba" (Jacob, 1989 pg.13). En su infancia, Jacob estuvo inmerso en lecturas clásicas sobre dioses griegos y nobles romanas y egipcias. Pasaba largos veranos con sus abuelos en la provincia francesa. Su abuelo se encargó de su educación clásica y de enseñarle matemáticas y cálculo. Uno de sus pasatiempos favoritos era jugar con las palabras, repetir en el pensamiento una misma palabra por largo tiempo, luego ir la descomponiendo en sus distintos sonidos y formar nuevas palabras con éstos. Repetía las palabras incesantemente, puliéndolas, rumiándolas, deformándolas poquito a poco. Jacob aprendió a leer muy pronto y desde que lo hizo ha disfrutado leer todo cuanto se le pone en mano. Es un amante del lenguaje, de la palabra, de la escritura. "Cualquier cosa es para mí, primero, una palabra, con su secuencia de letras, con su ortografía... Nada hay que me induzca tanto a soñar como las frases de un libro, las palabras que hay escritas en él, lo que veo detrás de estas palabras" (Jacob, 1989 pg.43).

Estas características de la personalidad de Jacob que se manifestaron desde pequeño considero que fueron un factor importante para su carrera científica, ya que, como veremos más adelante, Jacob necesitó de mucha persistencia, y hasta me atrevería a decir, terquedad, para poder ser admitido en el laboratorio de Lwoff. La forma de ser de Jacob, como comentaría el mismo Lwoff y algunos de los discípulos de Jacob, le permitía también ejecutar largos

experimentos y buscar "la diferencia" y el modo de emplear algún nuevo resultado para generar una pregunta nueva.

En 1938 comenzó sus estudios de medicina en la Sorbona con la intención de formarse como cirujano. Al estallar la Segunda Guerra Mundial y al ser Francia invadida por los alemanes, Jacob, quien tenía un gran sentimiento de nacionalismo y justicia, se fijó el objetivo de luchar por la libertad de su patria, así como lo habían hecho antes que él su padre y su abuelo. De modo que decidió posponer su carrera de cirujano para después.

En junio de 1940, Jacob zarpó de Francia a Inglaterra y al poco tiempo se unió a las Fuerzas Francesas Libres. En los años de la guerra estuvo en las campañas del Chad, Fezzan, Libia, Trípoli, Túnez y Francia. En agosto de 1944, ya de regreso a su tierra natal, fué gravemente herido en Normandía una semana después de haber desembarcado, por lo que recibió la Cruz de la Liberación en 1945 (Prix Nobel, 1965; Jacob, 1989).

Terminada la guerra, Jacob acabó sus estudios de medicina apresuradamente, en algunos casos sólo presentando los exámenes sin haber cursado la materia ya que, debido a sus lesiones de guerra, ya no estaba en condiciones de ser cirujano. Este, su primer objetivo, había quedado fuera de su alcance. Ahora sólo quería recibir su título y posteriormente, tal vez, dedicarse a la investigación (Jacob, 1989).

Para graduarse como médico, realizó su tesis sobre un antibiótico llamado tirotricina en el Centro Nacional de la Penicilina, en París. Este era un centro de investigación y producción de antibióticos. En aquellos tiempos, fabricar penicilina no era nada fácil, y según lo cuenta Jacob, los franceses estaban muy rezagados en este campo. Sin

embargo, el trabajo en este lugar no era excitante para Jacob y menos con el antibiótico que le asignaron, el cual era poco conocido. "El proyecto de tesis consistía en fabricar un poco de tirotricina y estudiar después sus propiedades terapéuticas en determinadas enfermedades" (Jacob, 1989 pg. 196).

Jacob se graduó en la primavera de 1947, pero no se sentía "capacitado para ejercer de médico de una manera decente" (*idem*, pg. 197). En el Centro le ofrecieron un puesto, bajo contrato, para producir y vender tirotricina, el cual por falta de otras opciones aceptó. Jacob (1989) describe el tedio y el aburrimiento que sufría al estar trabajando en este centro. La fabricación de la tirotricina era algo mecánico, rutinario, el proyecto no estimulaba en lo más mínimo a su intelecto. Sus compañeros de trabajo eran personas autómatas, totalmente carentes de incentivos y entusiasmo. Relata Jacob cómo varias veces pensó en dejar al Centro, hasta que el Centro lo dejó a él ya que no era redituable y tuvo que ser cerrado.

A Jacob le atraía muchísimo la investigación en biología, pero sentía que tenía muchas carencias en su formación como para dedicarse a ella y no se atrevía a probar. Gracias al ejemplo y aliento que recibió en una conversación con Herbert Marcovitch⁴², Jacob comenzó a investigar posibles laboratorios a los que podría incorporarse. Por un lado, las bacterias eran el único material biológico que le era familiar, y por otro, en una conferencia de Microbiología en Copenhague había escuchado hablar de mutaciones, de conjugación, de transformación bacteriana por medio de ácidos nucleicos de otra

⁴² Primo político que tenía una historia académica parecida a la de Jacob y que en ese momento trabajaba con Boris Ephrussi (Jacob, 1989 pg. 209).

bacteria. De modo que, a pesar de no saber nada acerca de los ácidos nucleicos, "le oía una especie de próxima promesa de efervescencia en este campo" (Jacob, 1989 pg. 211- 212).

Jacob cuenta cómo se decidió a visitar al profesor Terroine, director de Ciencias de la Vida en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas, el cual presidía también el Consejo Científico en el Centro de la Penicilina. Le explicó "su ignorancia, su buena voluntad y sus deseos de consagrarse a la genética. El profesor Terroine le recibió con cortesía. Le escuchó con benevolencia. Le despidió con buenos modales". Sin embargo, Jacob no obtuvo el puesto (*idem*, pg. 212), y corrió con la misma suerte cuando fué a ver al profesor Bugnard, director del Instituto Nacional de Higiene, y al profesor Tréfoüel, director del Instituto Pasteur, sólo que este último le ofreció una beca de investigación, con la condición de que primero tendría que tomar algunas materias de biología (*idem*, 213).

En octubre de 1949 se encontraba listo para tomar sus clases, pero aún no encontraba un laboratorio de investigación orientado en la dirección que él deseaba. Sabía por unos amigos que en París existían dos "laboratorios de calidad excepcional. Uno, dirigido por Boris Ephrussi en el Instituto de Biología Físico-Química, en la Rue Pierre-Curie. El otro, dirigido por André Lwoff y donde trabajaba Jacques Monod, en el Instituto Pasteur" (Jacob, 1989 pg. 213). Era este último el que le interesaba.

Según su propio relato, Jacob concertó una cita con Lwoff, "le expuso su ignorancia, su buena voluntad y sus deseos" (Jacob, 1989 pg. 214). Lwoff lo rechazó. Jacob volvió a visitarlo varias veces y la

respuesta era siempre negativa. En el mes de junio de 1950, fué a hacer el último intento y "antes de que Jacob pudiera explicar su ignorancia, su buena voluntad, sus deseos, Lwoff le anunció: 'Sabe usted, acabamos de encontrar la inducción del profago'⁴³. Jacob recibió la noticia con un 'oh', en el que intentó mostrar toda la sorpresa, todo el deslumbramiento y toda la admiración que era capaz de expresar, pensando para sus adentros: '¿Qué puede querer decir eso? ¿Qué debe ser un profago? ¿En qué lengua me habla?'" (*idem*, pg. 214). Entonces Lwoff le preguntó si quería trabajar con el profago, a lo que Jacob respondió: "Precisamente es lo que más desearía". Según Jacob, al salir del Instituto Pasteur, encantado y desorientado, corrió a la primera librería para consultar los diccionarios y tratar de averiguar qué era la inducción y qué era un profago (Jacob, 1989 pg. 214).⁴⁴

* * *

Considero que ahora es necesario hacer una disgresión para explicar lo que es una bacteria lisógena y un profago. Y para recontar a vuelo de pájaro algunos de los recientes descubrimientos hechos en microbiología que Jacob emplearía después como herramientas para su trabajo.

⁴³ Para un buen relato de Lwoff sobre cómo se descubrió la inducción del profago ver :A. Lwoff "El profago y yo" en : *Antología de Biología Molecular*. Lecturas universitarias. UNAM. México D. F. 275 pp.

⁴⁴ Existen otros relatos acerca del empeñamiento de Jacob para entrar a trabajar con Lwoff, todos similares. Lo curioso del caso es que al final, ni Lwoff supo cómo él mismo cambió de opinión y aceptó a Jacob en su laboratorio. Ver Monod y Borek (eds., 1971), en especial a Neal Gorman (1971, pg.116) : "Lwoff often spoke of Jacob's stubborn and finally successful efforts to work at the Institut with him. It seemed to constitute something of a miracle in his eyes, one easily understood in the light of subsequent history".

(Lwoff hablaba seguido de los esfuerzos obstinados y finalmente exitosos por parte de Jacob para trabajar en el Instituto con él. Parecía ser, a sus ojos, una especie de milagro, milagro entendible fácilmente a la luz de la historia subsecuente).

En 1945 Lwoff comenzó a trabajar con bacterias lisógenas, es decir, bacterias que están infectadas con fagos pero que no se lisan. Estas bacterias pueden multiplicarse durante varias generaciones sin mostrar fago, pero de vez en cuando se pueden encontrar partículas virales en el caldo del cultivo. Existían dos hipótesis de por qué sucedía esto. Una de ellas planteaba que la lisogenia era una mutación bacteriana de manera que generaban virus espontáneamente. La otra hipótesis decía que las bacterias lisógenas están produciendo el virus constantemente, pero que lo liberan paulatinamente, de manera que la célula no estalla.

Para ver qué era lo que sucedía, Lwoff cultivó bacterias lisógenas una por una, en una microgota observada al microscopio. Cada vez que una bacteria se dividía, extraía a uno de los individuos con una micropipeta. Lwoff logró mostrar que lo que sucedía es que de vez en cuando, sin razón aparente, una bacteria se lisaba y liberaba fagos. Lwoff procedió a abrir bacterias con lisozima (enzima que degrada la pared bacteriana) y encontró que dentro de ellas no había fago alguno.

La siguiente hipótesis de Lwoff fue que en las bacterias lisógenas, los genes del fago se mezclan con los genes de la bacteria desde la primera infección y permanecen latentes. A esta forma latente del fago se le llamó "profago". El profago permanece latente en la bacteria hasta que algún factor del medio ambiente le induce a expresarse, dando como resultado la lisis de la bacteria. Lwoff se dio a la tarea de encontrar cuál era este estímulo que provocaba la

10 En realidad, Lwoff retomó el trabajo de los años treinta de Eugene y Elizabeth Wollman, padres de Elie Wollman, quienes en 1943 fueron capturados por la Gestapo y enviados a Auschwitz. No se volvió a saber de ellos.

En este mismo año, 1945, Elie Wollman se unió al equipo de trabajo de Lwoff y fue también el año en que entró Monod.

expresión del bacteriófago. Este estímulo resultó ser la exposición de las bacterias a los rayos ultravioleta. Al exponer a las bacterias a dosis de rayos ultravioletas menores que letales, Lwoff y sus colaboradores observaron que las bacterias se lisaban. A esto lo llamó "la inducción del profago".⁴⁶

Posteriormente se fueron descubriendo otros agentes que podían inducir también al profago, algunos de ellos conocidos ahora como mutágenos y carcinógenos (Lwoff, 1966).

En 1946 Joshua Lederberg y Edward Tatum comunicaron en el Simposio de Cold Spring Harbor que las bacterias a veces se apareaban e intercambiaban genes. La cepa que utilizaron fue la E.coli K12 ⁴⁷. A este proceso le llamaron "conjugación". A partir del trabajo de Lederberg y Tatum, se pudieron estudiar ciertos aspectos de la lisogenia gracias al análisis genético, utilizando como herramienta a la conjugación. Este es un buen ejemplo de cómo se transforma un objeto científico, la conjugación bacteriana, en un objeto técnico. En este mismo año, Wollman, en el laboratorio de Lwoff y, después, en una "estancia" o período de capacitación en Cal Tech con Max Delbrück y Gunther Stent, comenzó a hacer estudios determinando los tiempos exactos de las primeras etapas por las que el fago infectaba a sus huéspedes.

* * *

⁴⁶ Para un relato vívido, emocionante y detallado de cómo Lwoff comenzó a trabajar con lisogenia y cómo se llegó a la inducción del profago, ver : Lwoff (1966). "El profago y yo" en "Antología de Biología Molecular", Lecturas Universitarias, UNAM, México D.F., 1985.

⁴⁷ Para el detalle de los experimentos, ver a Jacob y Wollman, 1961; y Judson, 1979 pg.395-396.

Volvamos ahora a la historia de Jacob. Acababa de ser admitido en el laboratorio de su anhelo, pero para él, esto no significaba la culminación de su objetivo. Ahora debía hacerse aceptar por el grupo, deseaba descubrir las reglas y jerarquías de este nuevo mundo, su folklore y su lenguaje. Jacob quería disponer de su entorno, insertarse en él, encontrar su propio lugar. Al no tener una formación científica se sentía inseguro de sus capacidades, no sabía si era ápto o no para hacer investigación, pero fue su tenacidad (y su ingenio) lo que lo mantuvo a flote en este período de incertidumbre.

Guiado por Lwoff, Jacob comenzó a experimentar y a percatarse de la verdadera naturaleza de la ciencia. La ciencia no era ese mundo rígido y frío de su imaginación. "La investigación es ante todo un asunto de olfato. Y también de tenacidad, de empecinamiento, decía Lwoff a Jacob. Defectos que a usted no le faltan, si he comprendido bien y a juzgar por su historial de guerra" (Jacob, 1989 pg.222).

El primer proyecto de Jacob fue el de analizar la lisogenia en un organismo distinto a aquel con el que trabajaba Lwoff. El bacilo de Jacob sería el piociánico. La colección del Instituto Pasteur le proporcionó unas 30 cepas. Jacob debía confrontar las cepas de dos en dos, en todas las combinaciones posibles, para localizar a las que producían bacteriófago. Diez de las treinta cepas resultaron ser lisógenas. Poco a poco, nos cuenta Jacob, fue clasificando sus cepas a base de cultivarlas, de irradiarlas con luz ultravioleta e ir viendo en cuáles se inducía fago y cuáles morían. Jacob se encontraba en el principio de la construcción de su sistema experimental, limpiaba el terreno para comenzar a erigir su laberinto.

Jacob observó que, dentro de la misma especie de bacterias, la

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

producción de bacteriófagos era inducida por la radiación ultravioleta sólo en ciertas cepas y que, dentro de la asociación bacteria-profago, el carácter de "inducibilidad" o de "no inducibilidad" era una propiedad del profago y no de la bacteria. Esto era evidente cuando se construía una bacteria con dos tipos de profagos, uno inducible y el otro no. Al irradiar, sólo se liberaba el fago inducible, el otro no. Después de tres meses de haber llegado al laboratorio, Jacob publicó su primer artículo en los *Anales de la Academia de Ciencias*.

Jacob se encontraba ya formando parte de este nuevo mundo de la investigación, y se daba cuenta, como lo relata él mismo, de que para llegar a comprender un problema había que delimitarlo, concentrarse en algún aspecto de éste que pueda ser comprobado o refutado con una serie de experimentos. Se idean entonces hipótesis y experimentos; a partir de ahí, se genera una representación del sistema (un modelo) que ha creado y se van poniendo a prueba uno u otro aspecto de esta representación con más experimentos que se van ideando día con día.

Surgía ahora, a la luz de esta nueva comprensión de la ciencia, un nuevo objetivo: comprender la naturaleza y las propiedades del profago, encontrar el mecanismo de la inmunidad bacteriana. Se trataba ahora de transformar esta gran incógnita, de fragmentarla para hacerla accesible a la experimentación.

Al estar tratando de vislumbrar, paulatinamente, la naturaleza del profago, Jacob realizó varios experimentos en colaboración con otros científicos. Con André Lwoff para encontrar, aparte de las radiaciones con luz ultravioleta, otros factores, ya fueran radiaciones o compuestos químicos, capaces de inducir la producción de bacteriófago en bacterias lisógenas; con Jacques Monod y Ana María Torriani, para

comparar los efectos de la irradiación ultravioleta sobre diversas funciones bacterianas; con Elie Wollman y Louis Siminovitch, para encontrar más bacteriófagos y más cepas de bacterias lisógenas capaces de ser inducidas con luz ultravioleta; con Seymour Benzer, para observar los efectos de la luz ultravioleta con respecto al tiempo sobre el desarrollo del fago.

Descubrimientos importantes que ayudaron a entender al profago se dieron por esta época. En 1951 Esther Lederberg descubrió que la cepa K12 de *E. coli*, con la que su esposo había descubierto la conjugación, era lisógena, y al profago que albergaba lo denominó con la letra griega lambda.

En abril de 1952, en la reunión de la Society for General Microbiology en Oxford, se dio a conocer el experimento "de la licuadora" realizado por Alfred Hershey y Martha Chase, con el que no quedaba ya duda alguna de que el portador de la especificidad genética era el DNA y no las proteínas. Este resultado tenía consecuencias directas en lo tocante a la lisogenia, ya que el profago era sólo el DNA del fago. Esto es, DNA que por alguna razón se había vuelto incapaz de multiplicarse, aunque de forma reversible, ya que, al irradiar a la bacteria con luz ultravioleta, el DNA del profago adquiere nuevamente todas sus propiedades.

En la misma reunión de abril de 1952, William Hayes del Hammersmith Hospital de Londres conversó con Lwoff acerca de sus recientes experimentos. Ciertos cruces mutantes de la cepa K12 de *E. coli* indicaban que en la conjugación ciertas características se transmitían de una bacteria a otra sólo en una dirección, esto es que, el intercambio de material genético no era recíproco. Hayes había

descubierto la diferenciación sexual en las bacterias, esto es, había descubierto que existían donadores y receptores genéticos. Los donadores fueron analogados con los machos y los receptores con las hembras. Cuando las bacterias se conjugaban no reunían sus genes, sino que el donador o macho transmitía una copia de sus genes a la bacteria receptora o hembra. Ahora bien, la capacidad de ser donador podía ser transmitida de macho a hembra. La masculinidad bacteriana era entonces un elemento genético capaz de ser transmitido por conjugación. A este elemento genético Hayes lo llamó "factor sexual F" (Jacob y Wollman, 1961 pg.41-46).

En abril de 1953, Watson y Crick publicaron en *Nature* un artículo sobre la estructura del DNA, y luego, en el Simposio de Cold Spring Harbor del mismo año expusieron con lujo de detalle su modelo. Lo que más impresionó a Jacob fueron las consecuencias biológicas tan claras y evidentes que esta estructura sugería, "el poder de replicarse, de mutar, de determinar las características del individuo" (Jacob, 1989 pg.273). En este mismo simposio Hayes, nuevamente, leyó su contribución sobre la diferenciación sexual en *E.coli* K12 y agregó que había aislado una nueva subcepa que producía recombinantes entre mil y diez mil veces más a menudo de lo normal. A esta nueva cepa la llamó "Hfr Hayes" (Hfr = High frequency recombination); era una bacteria "macho" donadora (Jacob y Wollman, 1961; Judson, 1979 pg.419).

Mientras todo esto sucedía, Wollman comenzó a analizar el

46 Este mismo descubrimiento fue hecho simultanea e independientemente por J.Lederberg, Cavalli y Lederberg, 1952; y por Cavalli, Sforza, Lederberg y Lederberg, 1953.

47 Para un ameno relato del descubrimiento de la estructura del DNA, ver Watson, J. 1968 (1981). *La Doble Hélice*

comportamiento de distintos caracteres de E.coli K12 con relación al profago lambda. Utilizando la conjugación, mezclando dos mutantes incapaces cada uno por su lado de sintetizar unos metabolitos concretos necesarios para el crecimiento, se obtenían unos recombinantes capaces de producir todos aquellos metabolitos⁵⁰. Los primeros resultados obtenidos por Wollman sugerían una conexión del carácter lisógeno con determinados factores genéticos de la bacteria. Sin embargo, los resultados de otros cruces parecían desmentir la primer interpretación de la ubicación nuclear del profago.

En mayo de 1954 Jacob presentó su tesis para obtener el doctorado en ciencias. El título de su trabajo fue "Les bactéries lysogènes et la notion de provirus". Hablaba acerca de la inducción del profago por exposición de las bacterias a determinadas radiaciones o a ciertos compuestos químicos conocidos por alterar el DNA; la inmunidad que adquiere una bacteria lisógena cuando se le infecta con partículas emparentadas con el profago y las hipótesis sobre el mecanismo de esta inmunidad. Por bacteria se pueden encontrar uno, dos o tres profagos, exactamente los mismos que cromosomas. "Esto, junto con los resultados de Elie Wollman sobre la conjugación, induce a pensar que el profago es un elemento genético que viene a sumarse al cromosoma bacteriano, que se pega a él" (Jacob, 1989 pg.275).

Hasta aquí dejo el relato de la vida y primeros experimentos de Jacob. En el siguiente capítulo, se hará un análisis más detallado de las subsecuentes investigaciones tanto de Monod como de Jacob y de sus colaboradores. Veremos cómo la solución a los distintos problemas que se van planteando, los objetos científicos, se van tornando en objetos

⁵⁰ Para el detalle de los experimentos ver Jacob y Wollman (1961).

técnicos los cuales retomarán para lograr el desarrollo del modelo de regulación génica del operón.

CAPITULO III. LOS SISTEMAS EXPERIMENTALES DE MONOD Y JACOB.

1.-El trabajo de Monod y su equipo sobre la inducción enzimática.

Monod llevaba apenas algo más de un año trabajando con Lwoff, cuando en 1947 fue invitado a dar una conferencia sobre adaptación enzimática en el "Growth Symposium". El tener que elaborar esta conferencia fue el estímulo que le llevó a revisar toda la bibliografía con respecto al tema de la adaptación enzimática, incluyendo sus propios datos, y buscar posibles interpretaciones. En ese trabajo Monod expuso un problema muy importante que es el de la relación entre gen y enzima. "El problema consiste en evaluar el papel respectivo de los factores hereditarios (genes u otras unidades autorreplicativas) y los factores ambientales (sustrato) en la síntesis de la enzima" (Monod, 1947).

Al estar escribiendo esta revisión, Monod se dio cuenta de que el fenómeno de la adaptación enzimática era algo de lo que prácticamente no se sabía nada. Sin embargo, se podían hacer varias suposiciones: En primer lugar, que la respuesta en la formación de enzima para un sustrato dado era específica de ese sustrato. En segundo, se observaba que la inducción enzimática era un fenómeno regular, que la habilidad para metabolizar un sustrato nuevo era una función autocatalítica con respecto al tiempo, ya que las curvas graficadas de la producción de enzima con respecto al tiempo eran de tipo sigmoide. Se sabía, en tercer lugar, que la adaptación enzimática involucraba a una mutación y al medio en el que se encuentra la bacteria, esto es, que debía haber una interacción entre un determinante químico (como el sustrato lactosa) y uno genético; y que los sustratos competían entre sí por

el precursor o precursores que han de formar la enzima (Cohn, 1979).

La primera hipótesis de Monod consistió en proponer que un grupo de genes codifican para un conjunto de unidades precursoras que se encuentran en el citoplasma. Estas unidades se podrían unir en distintas proporciones y formas para dar lugar a las enzimas. Es el estímulo directo de un sustrato dado lo que provocaba la unión de diferentes precursores que conformarán así a la enzima. Una vez sucedido ésto, las demás enzimas se formarán autocatalíticamente. Si dos sustratos están involucrados, entonces habrá competencia por las subunidades que se encuentran en el citoplasma (Cohn, 1979).

Como podemos ver, esta hipótesis contenía algunas ambigüedades lo cual era de esperarse ya que Monod no sabía cómo sucedía la inducción enzimática y se encontraba al inicio de ese "tanteo" al que me referí en el Cap 1. Al comienzo de la formación de un sistema experimental, las hipótesis que se pueden formular son confusas, pero veremos cómo se van aclarando conforme se vayan obteniendo rastros, registros que puedan ser incorporados en la representación que se quiere hacer de este fenómeno.

Para poder comenzar a probar su hipótesis, Monod necesitaba primero aislar una enzima adaptativa. A principios de 1948, junto con Ana María Torriani, ya había logrado extraer lactosa de *E. coli* ML en forma concentrada, pero no purificada. Monod tenía ya una hipótesis de cómo podría funcionar aquel sistema que le intrigaba pero no tenía ningún sistema experimental establecido para probarla. Monod se

⁵¹ Monod pensó en aislar una "enzima adaptativa" ya que como no se sintetizan más que con la adición de un sustrato, podría controlar la síntesis de enzima y tal vez por esa vía lograría dilucidar el enigma de la inducción enzimática. (Cohn, 1979).

encuentra ahora en el proceso de construir su laberinto, el camino se va haciendo conforme lo va andando y conforme va levantando nuevas paredes.

A finales de 1948 Melvin Cohn llegó a trabajar al Instituto Pasteur con Monod y le ayudó a este en la construcción de su laberinto, a elaborar el sistema experimental. Unos meses antes, en el Simposio de Cold Spring Harbor, Alvin Pappenheimer había tenido varias pláticas con Lwoff y Monod, y se había mostrado interesado en la adaptación enzimática. Pappenheimer sugirió que los métodos inmunológicos podrían ayudar a esclarecer la cuestión. Envió entonces a uno de sus alumnos, Melvin Cohn, para que trabajase con Monod. Cohn y Torriani comenzaron el estudio inmuoquímico de la enzima β -galactosidasa y otras proteínas relacionadas.

Cohn puso en práctica las técnicas inmunológicas que había aprendido en Estados Unidos. Inyectó la enzima a conejos para provocar su respuesta inmunológica y obtener un antisuero específico. Al mezclar este antisuero con una solución que contenía enzima, el antisuero se combinaba con ésta y se obtenía un precipitado. La preparación de este antisuero específico hizo posible el estimar a la enzima como un antígeno para estudiar la cinética de la formación de la enzima. Aquí podemos observar cómo se toma una técnica inmunológica como caja negra, esto es, como herramientas ya establecidas para tratar de dilucidar un objeto científico, en este caso, la inducción enzimática.

Con el antisuero se buscó la presencia del posible precursor o precursores de la enzima β -galactosidasa que debían de encontrarse en la célula antes de ser ésta inducida. Cohn y Torriani encontraron

una proteína enzimáticamente inactiva que reaccionaba con el antisuero. La llamaron Pz. Y a la β -galactosidasa Gz. La proteína Pz, el posible precursor, fue encontrado en todas las cepas de Enterobacteriaceae capaces de fermentar lactosa, y sólo las cepas que presentan Pz son capaces de formar enzima (Gz) al ser inducidas. La hipótesis más simple que se puede hacer tomando en cuenta estos resultados es:

Pz -----} Gz

inductor

(Diagrama tomado de Monod, Fappenheimer et Cohen-Bazire, 1952)

Las bacterias sin inducir, o sea, las bacterias a las cuales no se les había añadido el sustrato indicado para producir enzima, sólo contenían Pz, y al ser inducidas contenían una mezcla de Gz y Pz. Había que mostrar directamente cuál era la relación entre Pz y Gz para establecer si en efecto Pz era el precursor de Gz. Si era correcta la hipótesis que propuso Monod, de que es el estímulo directo del sustrato con el precursor lo que provoca la formación de la enzima, se esperaba que al inducir la actividad enzimática de las bacterias con sustratos análogos se obtendría una producción de enzima en diferentes cantidades dependiendo de qué tan afín fuera el sustrato por el precursor. Monod y Cohn emprendieron entonces el estudio de los efectos de la inducción enzimática de una serie de análogos de la lactosa, otros β -galactósidos. Determinaron para cada análogo su poder inductor de la β -galactosidasa y sus propiedades como sustrato de esta enzima. Se esperaba que el poder inductor estuviese relacionado con la actividad de la enzima para degradar a ese inductor y con su afinidad. Pero los resultados mostraron todo lo contrario, que no había

relación alguna entre el poder inductor del sustrato y la afinidad de la enzima por el mismo.

De manera más específica los resultados obtenidos fueron:

- a) Algunos sustratos son inductores.
- b) Algunos sustratos no pueden inducir.
- c) Algunos galactósidos que no tienen ninguna afinidad por la enzima son inductores poderosos.
- d) Algunos galactósidos que tienen una gran afinidad por la enzima no pueden ser hidrolizados.
- e) Algunos compuestos son sustratos y anti-inductores.
- f) Algunos compuestos son inductores pero no son atacados por la enzima e inhiben competitivamente su actividad (Lwoff, 1979).

Parecía ridículo que la bacteria produjera β -galactosidasa en respuesta a un inductor que no podía aprovechar, Monod llamó a esto inducción gratuita. Y en vez de llamar al fenómeno general "adaptación enzimática", decidió llamarlo "inducción enzimática". Los inductores, entonces, no necesariamente deben tener afinidad química por la proteína que inducen, sino que debe haber algún sitio celular distinto de la proteína misma con el cual forme una combinación específica responsable de la aparición de la enzima. Resultó que sólo los β -galactósidos son sustratos, pero que la actividad enzimática está asociada con la presencia de cualquier residuo galactósido.

La existencia de inductores no-sustratos derribó el primer supuesto de Monod que establecía que la respuesta para un sustrato dado era específica de ese sustrato. El hecho de que la enzima proviniera de un precursor comenzaba a considerarse dudoso. Las nuevas respuestas generaron más preguntas, el sistema experimental estaba

montado y Monod y su equipo tenían ya una serie de datos que les servían como marco experimental para producir "diferencias". Los objetos científicos, (como la Pz y la Gz) ahora tecnológicos, generaban más preguntas. ¿Era posible que la adición de un inductor no-sustrato a un cultivo de E. coli de alguna manera modificara a Pz para dar Gz activa?

A.M. Pappenheimer y Germaine Cohen-Bazire fueron los encargados de tratar de probar esto en 1952. El experimento que propuso Monod era sencillo. Utilizaron una serie de mutantes que un colega les proporcionó, cada uno de los cuales necesitaba de un aminoácido diferente para crecer. La pregunta era, ¿se puede dar la conversión del precursor en enzima en ausencia de algún aminoácido esencial para el crecimiento?

Probaron cada cepa añadiendo un inductor inmediatamente después de que las bacterias habían dejado de crecer, esto es, cuando ya habían consumido todo el aminoácido. Encontraron que no se producía enzima (de ninguna índole) cuando el inductor se añadía al cultivo que había cesado de crecer, independientemente del aminoácido limitante. La síntesis de enzima comenzaba casi inmediatamente al añadir el aminoácido faltante.

Hasta ahora, se había estado midiendo la cinética de la producción de enzima con respecto al tiempo, y como ya se había mencionado, las curvas obtenidas eran sigmoidales, por lo que se pensaba que la producción de enzima era una función autocatalítica, pero a Pappenheimer le parecía que, si en efecto se necesitaba que las

⁵² Pappenheimer y Cohen-Bazire emplearían, pues, como objeto técnico, lo que para otro científico había sido el objeto científico.

células estuviesen en crecimiento para poder producir enzima, entonces se debería de graficar la producción de enzima con respecto al incremento de masa bacteriana.

La gráfica resultante demostraba un incremento de enzima directamente proporcional al crecimiento en masa de las bacterias, $dz/db=p$. (Ver figura 2).

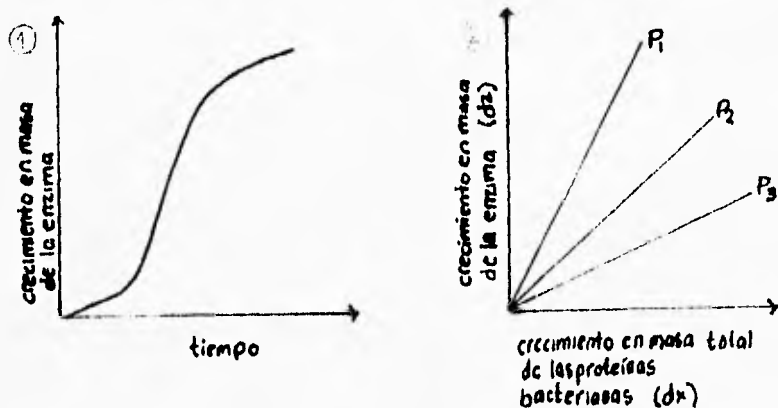
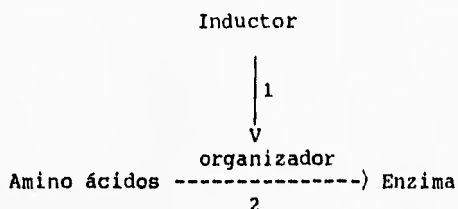


Figura 2. Dónde dz es el crecimiento en masa de la enzima, dx es el crecimiento en masa del total de proteínas de la bacteria y p es una constante, es la pendiente característica de cada inductor (es la "tasa diferencial de síntesis").

Los resultados de los mutantes necesitados de un aminoácido sugerían que si Pz era el precursor, su activación requería la síntesis *de novo* de otro polipéptido. Esta nueva forma de graficar los resultados hacía esto evidente, la enzima era sintetizada como una proporción constante del crecimiento bacteriano. A esto, Monod lo llamó en 1953 "tasa diferencial de síntesis de proteínas" y era una tasa lineal. Esto contradecía la observación de que, la habilidad para metabolizar un sustrato nuevo, era una función autocatalítica con respecto al tiempo y su correspondiente curva en forma sigmoideal, que

resultó ser consecuencia de la heterogeneidad de respuesta al inductor de los individuos en la población. La representación tradicional del equilibrio dinámico de la célula quedó puesto en duda, los nuevos datos demostraban que las enzimas eran sintetizadas *de novo* y no a partir de precursores citoplasmáticos. La representación de la inducción de enzimas, a la luz de las nuevas inscripciones, había cambiado:



Donde la flecha 1 simboliza el "metabolismo de inducción", y la flecha 2 la propia síntesis inducida (Monod, Pappenheimer et Cohen-Bazire, 1952).

¿Pero entonces qué papel jugaba Pz? Dentro del esquema anterior cabe la posibilidad de que la enzima se forme con una proporción muy pequeña de Pz, y que el resto de la proteína deba de ser sintetizada a partir de aminoácidos.

La única manera de conocer el papel de Pz sería con marcadores de radioisótopos. Se alimentarían a las bacterias con azufre radioactivo hasta que dejaran de crecer. Después se añadiría el inductor y azufre normal y se tomarían muestras a intervalos. Se extraería y precipitaría Pz con el antisuero. Como Pz contiene azufre, si formara parte de la enzima inducida se esperaría encontrar radioactividad en el precipitado. Si Pz no formaba parte de la enzima, no se debería encontrar azufre marcado en el precipitado. Se encontraron sólo trazas

de radioactividad. El experimento sugería fuertemente una síntesis *de novo*.

Este experimento tardó un par de años en ser estabilizado pues, había que purificar a la enzima recién formada para evitar contaminación. Hogness, Cohn y Monod lograron demostrar categóricamente que Pz no era el precursor de la enzima. La enzima en efecto era sintetizada *de novo*.

El tercer postulado de Monod quedaba también así excluido. Los sustratos no compiten entre sí por precursor alguno puesto que tal precursor es inexistente.

La similaridad inmunológica de las dos proteínas resultó ser entonces una pista falsa. Resultó ser la construcción de un camino sin salida en nuestro laberinto. Pero, a la vez, logró aclarar y ayudó a derribar todas las suposiciones anteriores y a la hipótesis central, a saber, que existe en el citoplasma un conjunto de unidades precursoras que se combinan unas con otras, dependiendo del sustrato, para dar lugar a la enzima. Con la ayuda de diversos objetos tecnológicos, un objeto científico inexistente al comienzo del estudio fué tomando forma. Cabe hacer notar que las suposiciones iniciales junto con la hipótesis propuesta por Monod resultaron ser equivocadas, sin embargo permitieron la generación de nuevas preguntas y por lo tanto la reproducción diferencial del sistema experimental. El modelo de la inducción enzimática está siendo conformado, aun quedan preguntas por resolver.

Los nuevos resultados dieron fuerza al postulado de que la molécula de β -galactosidasa es completamente estable *in vivo*, al igual que las otras moléculas protéicas de la bacteria. Los postulados

bioquímicos en boga del "sistema dinámico de la materia viva" fueron seriamente sacudidos. El supuesto de que existen moléculas protéicas en el citoplasma que intercambian elementos con otras moléculas para dar lugar a una nueva molécula fue echado por tierra. Una vez formadas las proteínas, éstas son estables (Lwoff, 1979) .

En el laboratorio de Monod, paralelamente a los estudios de inducción, se realizaban descripciones y clasificaciones de diversos mutantes de *E. coli*, (este tipo de estudios son la base de los sistemas experimentales, generan las herramientas con las cuales se podrán responder las preguntas generadas). Entre estos mutantes se encontraba uno especialmente extraño, lo llamaban "críptico". Era capaz de sintetizar β -galactosidasa pero incapaz de metabolizar β -galactósidos. Para explicar esta nueva paradoja, Georges Cohen, que había entrado a trabajar en el laboratorio de Monod en 1954, propuso -basado en trabajos anteriores- la hipótesis de la existencia de factores específicos de permeación, capaces de hacer penetrar a los sustratos dentro de las bacterias. Así era posible que existiera un factor de permeabilidad para la β -galactosidasa que no permitiera la entrada de galactósidos a la célula. Cohen estaba tomando un antiguo objeto científico para aplicarlo como objeto técnico en un problema nuevo, pero similar.

En un principio esta hipótesis fue rechazada por Monod con la afirmación de que "cada vez que un microbiólogo no tiene una explicación clara para un enigma nutricional, recurre a la ayuda de la permeabilidad con la esperanza de ocultar su ignorancia" (Cohen, 1979).

En efecto, esta hipótesis explicaba muy bien las propiedades de

los mutantes crípticos. La enzima β -galactosidasa se encuentra restringida en el interior de una barrera impermeable que los sustratos galactósidos no pueden franquear a menos de que formen un complejo específico con un sistema de permeación. Este sistema de permeación permitiría al sustrato la entrada a la célula para poder ser degradado por la enzima.

Junto con Rickenberg, Cohen realizó una serie de experimentos en los que probaba la confirmación de su hipótesis. Utilizaron un inductor gratuito marcado radioactivamente, el ^{35}S -thiomethylgalactósido (^{35}S -TMG). El inductor gratuito, ahora es utilizado como objeto técnico, al igual que el marcaje radioactivo; vemos aquí, nuevamente el uso de una herramienta generada en el laboratorio de Monod, junto con una herramienta generada por otro equipo de investigadores.

Cohen y Rickenberg encontraron que el ^{35}S -TMG se acumula rápidamente en bacterias de tipo silvestre previamente inducidas, pero no se acumula en las no inducidas. Observaron que tampoco se acumula en los mutantes crípticos (que sí son capaces de sintetizar β -galactosidasa, pero por alguna razón no metabolizan al sustrato).

Así mismo, vieron que cepas constitutivas para β -galactosidasa eran también constitutivas para los "aceptores" de TMG (el inductor gratuito), por lo tanto, la mutación i^- (constitutiva) es pleiotrópica. Algunas cepas están desprovistas de "aceptores" pero pueden formar β -galactosidasa (las crípticas). Otras cepas no sintetizan β -galactosidasa pero los "aceptores" pueden ser inducidos. Por lo tanto, la galactosidasa y los aceptores tienen una determinación genética diferente (están codificados por distintos

genes).

La conclusión de todos estos estudios parecía clara, el factor responsable de la acumulación de TMG sólo puede ser una proteína específica, controlada por un gen -al que denominaron γ - distinto del gen z para la β -galactosidasa. La síntesis de esta proteína es inducida por los β -galactósidos junto con la β -galactosidasa. Vemos aquí cómo surge una nueva pared en el laberinto que va guiando al investigador por el camino de la experimentación, se ha generado un nuevo elemento para seguir conformando el modelo, la representación de la inducción enzimática.

Monod aceptó esta representación que daba sentido a observaciones tan distintas, y llamó "permeasa" a la nueva enzima. Así mismo, al analizar los datos en unidades más sensibles que las que Cohen y Rickenberg estaban usando se evidenció el hecho de que la cantidad de TMG que entraba a la célula era muy alta, entre el 2 y el 4% del peso seco de la bacteria, lo que llevó al concepto de una permeasa catalítica como parte de una "bomba activa", en oposición a una permeasa con un receptor estequiométrico de membrana que absorbía el sustrato con aceptores estereoespecíficos, como Cohen y Rickenberg lo habían pensado en un principio.

Esta noción de transporte activo, aplicado por vez primera a moléculas que no fueran iones, junto con el hecho de nombrar enzimas que no han sido aisladas, causó gran revuelo. Esta permeasa catalítica era "un ser de razón" y los bioquímicos y enzimólogos estaban acostumbrados a aislar primero los compuestos químicos y posteriormente a nombrarlos y analizar su función fisiológica. En el caso de la permeasa, la existencia de una nueva clase de proteínas

había sido deducida a partir del análisis de sus funciones y de los genes. Se había hecho una representación de algo sólo con la ayuda de inscripciones.

El descubrimiento de la permeasa fue muy importante ya que gracias a él se pudieron postular preguntas importantes que ayudarían a guiar a los investigadores en su construcción de nuevos muros para seguir conformando el laberinto. El sistema experimental, con su objeto científico en estudio, sigue generando "diferencias".

El conjunto de las observaciones sobre las permeasas llevó a Monod a generalizar que existen factores específicos que gobiernan de manera electiva las reacciones químicas entre el medio intra y extra celular. Veamos aquí cómo Monod pasa, de no querer aceptar la propuesta de la permeasa a realizar una propuesta general, una nueva representación.

Monod pensaba que debía haber una relación funcional entre la enzima y el factor de permeación correspondiente ya que después de la inducción la galactosidasa y la permeasa aparecen más o menos simultáneamente. Aparte de estar ligadas funcionalmente, estos dos sistemas también están ligados genéticamente, ya que, el análisis de los mutantes muestra que una mutación constitutiva afecta simultáneamente los dos sistemas. Tenemos entonces que la β -galactosidasa y la permeasa están controladas por dos elementos genéticos distintos, pero, de alguna manera se encuentran sujetos por el mismo determinante de la inducción. Surge ahora la pregunta de cómo están relacionados los genes z e y , su localización cromosómica, y cómo le hacen para expresarse.

El modelo de la adaptación enzimática estaba quedando conformado. Ahora se sabía que la inducción no se da por la transformación de

algún precursor, sino que la enzima se genera *de novo*, el paradigma del "equilibrio dinámico", desapareció; se clasificaron a las mutaciones en tres tipos: capacidad (y') o incapacidad (y) de sintetizar permeasa, capacidad (z') o incapacidad (z) de sintetizar β -galactosidasa, y el carácter inducible (i') o constitutivo (i) de la síntesis de las dos moléculas; se sospecha que el sustrato o inductor tiene contacto con algo que permite la formación de la enzima, el inductor no tiene contacto con la enzima en la etapa de inducción, (evidentemente el sustrato y la enzima tienen contacto después de formada la enzima para que ésta pueda metabolizar a aquél). Era necesario ahora hacer un estudio cinético de la expresión genética, estudiar la estructura genética de los loci, la localización cromosómica de los distintos genes, los detalles del proceso que ligan los genes a los productos citoplásmicos que ellos controlan.

Es sumamente interesante el ir analizando, paso por paso, las representaciones que van construyendo los científicos y observar cómo se va conformando el objeto científico para irse convirtiendo en una herramienta de reproducción diferencial. Muchos de los experimentos tratados en este apartado, ejemplifican también el hecho de que es común dar una interpretación errónea de los resultados que se tienen, y que es sólo a la luz de nuevos resultados, que se puede ir modificando el modelo antes propuesto. Vemos aquí cómo es que las preguntas y las respuestas se van clarificando simultáneamente.

Es interesante el señalar la importancia de la personalidad de Monod para la realización de estas representaciones. Aunque algo reticente ante una nueva interpretación o representación de algún modelo, al tener suficientes datos para corroborar un nuevo postulado,

Monod no dudaba en reestructurar el modelo. Es más no sólo lo reestructuraba para el caso en particular que se está trabajando, sino que, con su capacidad de síntesis y conjunción lograba construir modelos generales, modelos que pudieran explicar el mayor número de fenómenos posible.

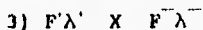
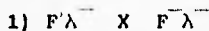
Dejemos ahora a Monod para ver qué es lo que está investigando Jacob del otro lado del pasillo, en el laboratorio de Lwoff.

2.-El trabajo de Jacob y Wollman sobre la inducción del fago.

Aunque Jacob ya había realizado experimentos en colaboración con Wollman, su estrecha colaboración con el no empezó sino hasta después de la presentación de su tesis.

Su principal interés era la determinación genética de la lisogenia. Como ya se había mencionado antes, varios objetos científicos estudiados por otras personas, eran ahora utilizados como herramientas para el trabajo de Jacob y Wollman. Así pues, para poder comenzar con la construcción de su laberinto, tomaron "prestados" a los ahora objetos técnicos. Gracias a los recientes descubrimientos de Hayes, i.e. a las bacterias Hfr H, que aparte eran lisógenas para el fago lambda⁵³, Jacob y Wollman se podían dar a la tarea de desenmascarar al profago, de arrancarle todos sus secretos.

Los primeros cruces que efectuaron fueron:



⁵³ Como sabemos, la lisogenia fué descubierta por Wollman y Wollman, la inducción del profago por Lwoff, y que la cepa en particular con la que trabajaban era lisógena para el fago λ , por E.M Lederberg.

4) $F^+ \times F^- \lambda$.

En cruces hechos previamente entre bacterias lisógenas y no lisógenas se había observado una relación entre el carácter lisógeno y el determinante para la utilización de la galactosa: "gal" (E.M. and J.Lederberg, 1953 citado en Jacob y Wollman, 1961 pg.46). Estos hechos sugerían una localización cromosómica para el determinante genético de la lisogenia. Era necesario examinar la influencia de la diferenciación sexual y sus consecuencias genéticas en los resultados de estos cruces para verificar la validez de esta interpretación (Jacob y Wollman, 1961 cap.IV).

Para los cruces uno, dos y cuatro, el carácter gal junto con el carácter F^+ fue transmitido a un buen porcentaje de los recombinantes. De estos experimentos se podría concluir que la lisogenia se encontraba en efecto bajo control cromosómico, siendo el único determinante el profago mismo. Sin embargo, en el cruce tres, un macho lisógeno con una hembra no lisógena, la proporción de recombinantes que habían recibido el carácter L^+ y gal del padre F^+ era pequeñísima (Jacob y Wollman, 1961 pg.48).

Estos resultados, en general, apoyaban la hipótesis de la determinación cromosómica de la lisogenia, pero la asimetría observada en los resultados de cruces recíprocos, dependiendo de cuál de los padres era lisógeno, seguía dejando una pequeña duda acerca de la validez de estas conclusiones. "Si el profago lambda estaba en efecto localizado en el cromosoma bacteriano, no se comportaba como otros factores genéticos, ya que aparentemente, en algunos casos, no podía

54 Donde F^+ simboliza un macho o donador; F^- una hembra o receptora; λ lisógeno; λ^- no lisógeno.

ser transmitido de la bacteria donadora a los recombinantes" (Jacob y Wollman, 1961 pg.48). En este caso nos encontramos nuevamente con el objeto científico en vias de ser clarificado. Se pueden hacer suposiciones, representaciones del objeto científico gracias a las inscripciones obtenidas, pero todavía quedan muchas dudas, el sistema experimental sigue generando preguntas.

Ahora bien, uno se podía imaginar que en el caso del cruce número tres, un macho lisógeno, con una hembra no lisógena, la conjugación causaba la inducción del profago lambda en la hembra, comportándose como un factor letal. Esta era la explicación que se podían hacer para explicar el comportamiento "anómalo" de ese cruce. Esta hipótesis fue confirmada experimentalmente. En efecto, al cruzar un macho lisógeno con una hembra no lisógena, los recombinantes se lisan y producen fagos, pues el virus se multiplica cada vez que el cromosoma de un macho que contenía un profago era transferido a una hembra que no lo tenía (Jacob y Wollman, 1961 cap.IV y VII).

¡Finalmente existía una explicación, corroborada por la experimentación, para estos cruces anómalos! Si no se encontraban profagos en los recombinantes formados en el tercer cruce era debido a que, en ese cruce, el profago se desarrollaba y mataba a los recombinantes en el sitio donde tendrían que haber estado. A este fenómeno le llamaron Jacob y Wollman: "inducción erótica del profago". Nombre que tuvieron que cambiar por "inducción zigótica" por cuestiones de forma (Jacob, 1989 pg.280; Jacob y Wollman, 1961 cap.VII). Nuevos muros se han formado en el laberinto gracias a los cuales se va viendo ya un camino, el modelo se va conformando y las preguntas se van aclarando y nuevas preguntas surgen.

En los recombinantes formados en los dos cruces recíprocos, la única diferencia residía en el citoplasma de las hembras o receptoras. Por lo tanto, era la presencia de una sustancia en el citoplasma lo que bloqueaba la expresión del profago. Sólo faltaba encontrar aquella sustancia y comprender su funcionamiento (Jacob, 1989 pg.280).

Todos estos experimentos y cruces eran el producto de una construcción intelectual. Expresaban la representación que se hacían los investigadores del material genético bacteriano, de su papel, del modo como se efectuaba la conjugación. Como se había indicado antes, para llegar a esta representación, Jacob y Wollman elaboraron un sistema experimental compuesto por dos dos herramientas recién creadas: utilizaban a bacterias que contenían profago, llamadas losógenas, herramienta puesta a punto por ellos mismos y por Lwoff; empleaban también la conjugación bacteriana, descubierta por Lederberg. Uniendo estas dos cosas disponían de una herramienta experimental con la que se podrían ir aclarando, cuestiones relacionadas con la lisogenia y con la conjugación al mismo tiempo. He aquí un ejemplo de objetos científicos convertidos en objetos tecnológicos, cabe hacer notar, como es en este caso, que a veces uno mismo genera sus herramientas de trabajo, y que hay veces que uno las toma de otros grupos de investigación.

El estudio de la lisogenia había puesto de manifiesto la necesidad del análisis genético en el estudio de cualquier función bacteriana. La conjugación parecía ser la herramienta precisa para este estudio, pero para ésto se tenía que comprender con lujo de detalle cómo se llevaba a cabo la conjugación.

Sólo se sabía lo que ocurría al principio y al final de la

conjugación. Al principio, podían ser observadas al microscopio las bacterias, los apareamientos, la formación de las parejas. Al final, la formación de los recombinantes, uno o dos días después del apareamiento, en las cajas de petri con medio selectivo.

Pero, de lo que sucedía en el interín, no se sabía nada, sólo se podían postular hipótesis, sólo se podía imaginar lo sucedido, hacerse una representación del proceso y tratar de desmenuzarlo para hacerlo accesible a la investigación (Jacob y Wollman, 1961 pg. 109; Jacob, 1989 pg. 282).

"¿Cómo analizar la manera según la cual se efectúa la transferencia del cromosoma macho a la hembra?" (Jacob, 1989 pg. 282).

La representación que tenían Jacob y sus colegas de la conjugación era la siguiente: Un macho se une a una hembra, después de cierto tiempo el macho transfiere una copia de su cromosoma a la hembra que entonces pasa a ser un cigoto; ahora ocurre la recombinación genética entre los dos cromosomas en el cigoto.

A principios de 1955 a Wollman se le ocurrió realizar un experimento utilizando una batidora Waring de cocina⁵⁵, el supuesto era que si se separaba bruscamente a ambos compañeros antes de la transferencia del cromosoma, no debería producirse ningún recombinante; y si se separaban *después* de la transferencia, deberían formarse los recombinantes. Lo que Wollman proponía, era mezclar machos y hembras mutantes que tuvieran múltiples diferencias, cuya pista pudiese ser seguida en los recombinantes, y separarlos bruscamente en la licuadora; haciendo esto a distintos intervalos de

⁵⁵ Wollman tomó la idea del experimento de 1952 de Hershey y Chase en el que se demostraba que la información genética estaba contenida en el DNA (Jacob, 1989; Judson, 1979).

tiempo se podría ver en qué momento el macho transfería su cromosoma a la hembra. A este procedimiento se le llamó "*coitus interruptus*" (Jacob, 1989 pg. 283; Jacob y Wollman, 1961 cap. IX).

En efecto, como esperaban, al principio del experimento no encontraron ningún recombinante puesto que el macho no había transferido aún su cromosoma. Los recombinantes aparecen bruscamente y en número creciente conforme pasa el tiempo. Pero había ocurrido también algo muy extraño que no habían anticipado, ya que carecían por completo de indicios o sospechas al respecto: Los caracteres estudiados tenían comportamientos distintos. Uno aparecía a los diez minutos, otro a los quince, otro a los dieciocho, etcétera... Cada uno tenía su tiempo exacto de aparición. Se repitieron los experimentos y volvía a ocurrir lo mismo. Cada carácter tenía su momento de entrada a la bacteria. Siempre en el mismo orden (Jacob, 1989; Jacob y Wollman, 1961). Estamos ahora ante un hecho muy emocionante, que es cuando de los resultados de un experimento no se produce exactamente lo que uno pensaba. Estas son las diferencias que el sistema experimental debe ser capaz de producir, este es el "ruido" experimental que, dentro del marco técnico puede ser convertido en objeto científico, es así como sucede la reproducción diferencial del sistema experimental, y es así como los modelos o representaciones se van aclarando.

Con los nuevos resultados se formuló una representación más completa de la conjugación bacteriana. El cromosoma bacteriano no era transmitido de golpe, sino progresivamente, linealmente a velocidad constante, empezando por el extremo. Como si el Cromosoma fuese aspirado lentamente por la hembra, como un espagueti. Al enterarse de

este experimento, Monod lo bautizó como "experimento espagueti" (Jacob, 1989). Ver figura 3.

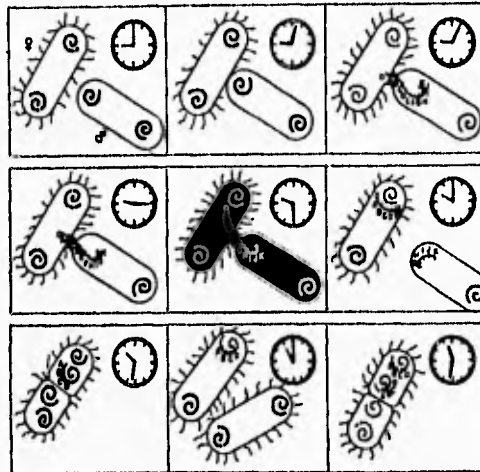


Figura 3. En esta figura se puede observar la cómo se efectúa la transferencia del cromosoma de la bacteria macho o donadora a la bacteria hembra. La hembra puede distinguirse del macho por los cilios que la cubren. La transferencia total del cromosoma tarda aproximadamente dos horas en efectuarse.

Al dar a conocer sus resultados, Jacob y Wollman se enfrentaron a cierta resistencia por parte de quienes estudiaban conjugación en ese momento. Sospechaban que la agitación en la licuadora alteraba el proceso normal de conjugación y que lo observado era producto de la técnica. Jacob y Wallman pulieron sus experimentos y comprobaciones y mostraron que el agitar a las bacterias no las afectaba y que sus resultados no eran artefactos. Su interpretación fué gradualmente aceptada por todos los investigadores en el campo y, en especial como veremos adelante, se robusteció gracias a los trabajos de distintos

grupos de investigación, (J. Lederberg, 1959; Cavalli-Sforza, 1959; citado en: Jacob y Wollman, 1961 pg. 144).

El análisis de cruces con bacterias de recombinación de alta frecuencia ha conducido a una representación coherente del proceso de conjugación. Nuevos muros se han construido en el laberinto, el sistema experimental está listo para ser empleado ahora en el estudio del cromosoma bacteriano y la lisogenia.

Lo que ocurre en la conjugación es lo siguiente: Cuando las bacterias Hfr H y F⁺ son puestas en el mismo cultivo, uniones específicas se establecen rápidamente entre bacterias de tipos opuestos de apareamiento. Se forma un tubo de conjugación, a través del cual un cromosoma de la bacteria donadora comienza a penetrar, siempre por la misma punta llamada "O"⁵⁶. La migración del cromosoma ocurre con una tasa constante y lenta. En el curso de la conjugación, pueden ocurrir rupturas espontáneas del cromosoma. La probabilidad de transferencia de cualquier carácter genético de la bacteria donadora disminuye cuanto más alejado esté del origen del cromosoma. Para marcadores localizados lejos del origen, la probabilidad de que una ruptura ocurra antes de la transferencia es muy elevada, de tal manera que sólo se les encontrará ocasionalmente en los recombinantes. Los zigotos⁵⁷, que se forman entonces, son incompletos; la contribución por

⁵⁶ El gen que encabeza a la punta varía dependiendo de la cepa y de la especie bacteriana. Se denominó "O" a la punta por la cual el filamento cromosómico comienza a penetrar a la bacteria receptora.

⁵⁷ Se le llama cigoto a la bacteria receptora, que por un momento, posee dos copias de una secuencia de genes. Una copia es la propia, y la otra es la que el macho acaba de inyectar. Esto permite estudiar en las bacterias, fenómenos genéticos como la dominancia, que hasta ese entonces habían sido propios de organismos diploides.

parte del padre, puede variar entre un cigoto y otro . Existe, un gradiente continuo de transmisión de caracteres genéticos, a lo largo del cromosoma de la bacteria Hfr H (Jacob y Wollman, 1961).

El mecanismo por el cual se efectúa la transferencia genética en la conjugación bacteriana permite el uso de un método nuevo y exacto para hacer un mapa de los caracteres genéticos. Nuevamente, en este caso tenemos que el objeto científico es ya objeto técnico, y el sistema experimental sigue produciendo diferencias. Midiendo el tiempo relativo de transferencia de los distintos caracteres genéticos, se obtiene no sólo una demostración directa de su ubicación lineal en el cromosoma, sino también una medida de las distancias relativas que separan a los determinantes correspondientes. Estas circunstancias son particularmente favorables para relacionar medidas genéticas y físicas, o sea, para hacer un mapa genético de características bioquímicas expresado en unidades de tiempo (Jacob y Wollman, 1961).

Esta representación de la conjugación bacteriana se fue redondeando gracias al trabajo de otros investigadores, quienes generaron distintos registros, con distintas técnicas (que serán mencionados un poco más adelante). Al hacer la comparación de los distintos registros, todos concordaban con la representación planteada. El nuevo modelo de conjugación bacteriana estaba adquiriendo robustez. Al mismo tiempo, el modelo de conjugación comienza a generar posibilidades para hacer nuevas preguntas y gracias a este modelo se puede investigar ahora la ubicación de los genes en el cromosoma, ya sea éste de la bacteria o del profago. Nos

58 A este tipo de cigotos incompletos se les llama "merozigotos" (Jacob y Wollman, 1957), pero por simplicidad seguiré utilizando el nombre de cigotos, aunque sepamos que no hay una copia completa del cromosoma macho dentro de la hembra.

encontramos ante un objeto científico convertido en objeto tecnológico. Se aprecia en esta dinámica, la característica de reproducción diferencial que deben poseer los sistemas experimentales, los nuevos resultados se van convirtiendo en objetos que producirán más preguntas y nuevos resultados.

Mencionaré a algunas de las personas y los registros que generaron, que al ser confrontados con el modelo de conjugación bacteriana ayudaron a robustecerlo. Tom Anderson, estudió a través del microscopio electrónico a parejas bacterianas y tomó fotografías en las que se puede observar con claridad el puente de unión entre las bacterias en el momento de efectuarse la conjugación (Jacob y Wollman, 1961 pg.114-117) Ver figura 4.



Figura 4. Fotografía tomada por T. Anderson. Se aprecia la conjugación entre dos bacterias. La bacteria hembra se distingue del macho por poseer estructuras fibrilares, además de que se está dividiendo.

Por su parte, Hayes estudió la cinética de la formación zigótica destruyendo al macho con un bacteriófago virulento. Los tiempos de formación de ciertos recombinantes coincidían a la perfección con los de Jacob y Wollman (Hayes, 1955, 1957; citado en Jacob y Wollman, 1961

pg.130).

Dale Kaiser (1955,1957, citado en Jacob y Wollman, 1961) realizó estudios genéticos con relación a la inmunidad del fago. Gunther Stent y Clarence Fuerst (1955, 1969, 1956) introdujeron fósforo radioactivo en el cromosoma de las bacterias macho para medir, en el momento de su decaimiento, la distancia que separa a los genes en el cromosoma bacteriano (citado en Jacob y Wollman, 1961 pg.214-222).

Por primera vez en la historia de la biología, se podía establecer, con las bacterias, un mapa cromosómico a través de tres métodos distintos. Con el método genético, primero, se podía medir la frecuencia de los recombinantes formados en los cruces, y la probabilidad de ruptura del cromosoma entre dos mutaciones. Con el método químico se podía marcar el cromosoma del macho con radiofósforo, medir las rupturas que se hubiesen producido en el cromosoma por desintegración del fósforo, y hacer una estimación de la longitud de DNA que separaba las mutaciones. Con el método físico, por último, se determinaba el tiempo de entrada de los genes en las bacterias hembras (Jacob, 1989 pg.284). El modelo de la conjugación estaba ya prácticamente completo, totalmente robustecido por muchas inscripciones distintas, todas concordantes.

En 1956, Jacob y Wollman publicaron un mapa del cromosoma de la

²³ Tal vez aquí quepa mencionar que una vez establecido y robustecido un modelo, siempre hay detalles que quedan por pulir, o huecos que hay que llenar. Estoy pensando en los paradigmas de Kuhn (1992), que una vez que ha sucedido la revolución y que el paradigma está establecido, procede la "ciencia normal", que redondea al paradigma. Aunque el modelo de conjugación bacteriana ya no sea objeto científico, todavía hay muchas cosas que se pueden preguntar con él, como analizar dónde se encuentran todos los genes a lo largo del cromosoma bacteriano, y como veremos, al estar investigando estas cosas que parecieran ya "trabajo sucio" se producirá más "ruido" experimental, que conducirá al estudio de nuevos objetos científicos. (Cabe hacer notar que se pueden encontrar algunas similitudes entre la noción de "sistemas experimentales" al estilo de Rheinberger y de la noción de "ciencia normal" al estilo de Khun.)

cepa K12 de E.coli. Este mapa consistía en una línea de 7 caracteres, colocados cada uno en su tiempo correspondiente de aparición. Los genes de la síntesis de la treonina y la leucina se encontraban próximos, alrededor de los 8 minutos del comienzo de la conjugación. El gen para la β -galactosidasa aparecía a los 25 minutos. En seguida, a los 26 minutos, se encontraban los genes para el fago λ .

Una vez analizados algunos caracteres del cromosoma bacteriano, Jacob y Wollman prosiguieron a estudiar, con este mismo método, el comportamiento del profago λ . Repitieron sus cruces con bacterias lisógenas y no lisógenas, sólo que ahora interrumpiendo la transmisión del cromosoma a intervalos. Observaron que en el momento en que el segmento de cromosoma que alberga al fago λ penetra la célula receptora, el profago se induce provocando el estallido de la hembra.

En este mismo año, 1956, Jacob y Wollman asistieron a varios simposios, como el de Cold Spring Harbor y el McCollum-Pratt de la Universidad John's Hopkins, en Baltimore (Jacob y Wollman, 1957). Ahí expusieron su modelo de la conjugación bacteriana, sus experimentos del *coitus interruptus*, y de la localización del profago λ . Como Jacob cuenta (1989), y Latour (1987) confirmará, para un investigador no basta con hacer experimentos, obtener datos, elaborar una teoría, una representación. "También tiene que dar a conocer sus resultados. Convencer a sus colegas de la importancia de sus trabajos, del valor de sus teorías. El científico debe aprovechar cualquier ocasión para anunciarse y vender su producto. Para exponerlo a la crítica y a los comentarios..." (Jacob, 1989 pg.289). La comunicación de los resultados científicos y de los modelos propuestos es muy importante para la diferenciación continua del sistema experimental ya que esto

permite conocer y adoptar técnicas generadas por otros investigadores, y que los demás científicos, a su vez, puedan ocupar tus técnicas e incorporarlas en otros sistemas experimentales. Esto favorece, por tanto, el robustecimiento de modelos, ya que se pueden comparar registros generados en sistemas diferentes y favorece a la ocurrencia de coyunturas y al "progreso" de la ciencia.

De hecho el modelo para la lisogenia propuesto por Jacob y Wollman (1957), empleando la herramienta de la conjugación, no provocó oposiciones, ni siquiera por parte de J. Lederberg quien se sabía tenía una opinión distinta. La representación que se hacían de la lisogenia y que expusieron en los simposios ya mencionados, fue, a grandes rasgos, la siguiente:

Las bacterias lisógenas contienen el material genético de un fago en un estado no infeccioso, al cual se la llama profago. El profago confiere a su huésped la capacidad de producir fago cuando es inducido, así como inmunidad contra otros fagos similares. (Aunque se encontraron algunos profagos que no pueden ser inducidos, pero que sí confieren inmunidad).

El profago puede ser afectado por mutaciones que impiden que se forme fago aún cuando sea inducido.

Una bacteria lisógena contiene un sólo profago por núcleo; el profago es el único determinante de la lisogenia y está localizado en un sitio específico del cromosoma bacteriano. Cada uno de los 14 distintos fagos que actúan en *E. coli* K12 tiene una localización específica en el cromosoma bacteriano.

Cuando se cruza a un macho lisógeno con una hembra no lisógena, los profagos inducibles se desarrollan cada vez que son transferidos

a la hembra, esta "inducción zigótica" tiene como resultado la destrucción de aquellos cigotos en que ha entrado el profago proveniente del macho. Los profagos no inducibles no producen el estallido de los cigotos.

La habilidad de un fago "moderado" para convertirse en profago, esto es, para ser "lisogenizado"⁶⁰, se encuentra bajo el control de un segmento ya sea de DNA o RNA (dependiendo del tipo de fago), llamado el segmento "c". Sólo los fagos que contengan este segmento de material genético podrán ser insertados en el cromosoma bacteriano, y de esta forma convertirse en profagos.

El análisis genético del profago, indica que el segmento "c" controla el patrón de inmunidad y la localización específica de cada profago en el cromosoma bacteriano. La inmunidad se logra gracias a un producto citoplásmico formado por "c", el cual es dominante (Jacob, 1958-1959; Pardee, Jacob y Monod, 1959).

Como se había mencionado con anterioridad, Jacob y Wollman estaban empleando la herramienta de la conjugación para esclarecer tanto la lisogenia (modelo propuesto arriba), como el orden de los caracteres del cromosoma bacteriano. Esto lo hacían al mismo tiempo, así pues, para 1957, Jacob y Wollman ya habían conformado un mapa bacteriano que incluía unos 20 genes. También habían aislado varios tipos distintos de bacterias Hfr. Encontraron que se diferenciaban unos de otros por el orden según el cual transferían sus caracteres a las hembras. Sin embargo, los determinantes seguían manteniendo su mismo orden con

60 Esto parece trabalenguas: una célula que contiene profago es "lisógena", un fago que tiene la capacidad de convertirse en profago es "moderado", a los que no pueden ser profagos se les llama "virulentos" y al hecho de que un fago moderado se convierta en profago se le llama "lisogenización" (Jacob y Wollman, 1957).

respecto a los otros. Parecía como si se tratara siempre de permutaciones circulares. Como si el cromosoma bacteriano fuera una estructura cerrada, un aro que el factor sexual abriese insertándose aquí o allá. Jacob expresó a Wollman que el cromosoma bacteriano debía ser circular, pero Wollman no aceptó tal proposición sino hasta que los resultados experimentales fueron ya indiscutibles y hasta que John Carins consiguió aislar el cromosoma y dijo que en efecto se trataba de una estructura circular y cerrada (Jacob, 1986 pg.286-287; Judson, 1979 pg.428). El modelo sigue conformandose, pasó de una representación lineal del cromosoma bacteriano, a una nueva representación en la que el cromosoma es circular. La nueva representación pudo realizarse gracias al estudio detallado que Jacob había hecho de los datos obtenidos, a ese gusto particular que tiene de darle vuelta a las palabras y a las cosas. Este es un ejemplo de cómo entra en juego la percepción y personalidad del investigador, donde Jacob veía un cromosoma circular, Wollman veía uno lineal.

Volvamos ahora del otro lado del pasillo al laboratorio de Monod, quien de hecho, hacía poco (1954), había sido nombrado director del "Service de Biologie Chimique" y se había trasladado a la planta baja del edificio de "Química", mismo edificio donde se encuentra el "Service de Physiologie Microbienne" pero en el "granero", lugar en el que Monod tenía su antiguo laboratorio como subordinado de Lwoff; pasemos pues a la planta baja.

3.-Los experimentos PaJaMo.

Monod había llegado a un punto en la elaboración del modelo de la inducción enzimática en el que ya no se podía avanzar más que con un

análisis genético. El sistema experimental seguía generando preguntas, pero había que encontrar nuevos objetos técnicos para proseguir con la elucidación del objeto científico. Como se recordará, Jacob y Wollman habían convertido a su objeto científico, el mecanismo del proceso sexual en bacterias, en una gran herramienta para la investigación; con esta herramienta se podía llevar a cabo el análisis genético de cualquier función, como por ejemplo, saber la ubicación de ciertos genes en el cromosoma y saber la dominancia o recesividad de dichos genes. Esto era justo lo que necesitaba Monod para proseguir con sus estudios sobre la inducción enzimática.

Fue así como Monod y Jacob decidieron trabajar juntos en el estudio del metabolismo de la lactosa, empleando como herramienta el sistema de Jacob y Wollman de conjugación bacteriana. Esta colaboración comenzó en otoño del 1957, mismo año en el que Arthur Pardee, un bioquímico estadounidense de Berkeley, había llegado al Instituto Pasteur al laboratorio de Monod, a pasar su año sabático. Entre Jacob y Monod, idearon y pusieron a punto los experimentos, en los cuales también participó Pardee.



Arthur Pardee

Se sugirió, para comenzar, un cruce entre un macho de alta frecuencia que produjera lactosa, con una hembra que no fabricara enzima ($Hfr\ z' Sm^+ X^- F^- z' Sm$). Para distinguir entre la β -galactosidasa producida por los machos y la producida por las hembras que hubiesen recibido el gen (los cigotos), Pardee propuso que se emplearan machos sensibles a la estreptomycinina (Sm^r) y hembras resistentes (Sm^s). Una vez obtenidos los tipos bacterianos deseados, se les apareaba y justo después del tiempo indicado de la entrada del gen en la hembra, las bacterias eran separadas en la licuadora y se añadía estreptomycinina al medio para que los machos no pudieran sintetizar la enzima. Después, se añadía también un inductor para que los cigotos pudieran formar la enzima. Este primer experimento se realizó, en parte, para que Pardee se familiarizara con el sistema experimental; y en parte para observar si las hembras elaboraban la enzima cuando adquirían el gen transferido por el macho. La aparición de la enzima podía cronometrarse y medirse al instante. Esta cuantificación directa de la actividad enzimática era una divergencia esencial con respecto a la técnica anterior de estudiar el apareamiento, que dependía de la aparición de colonias en cajas de Petri con medios selectivos, más o menos un día después del suceso del apareamiento. La aparición inmediata o retardada de una enzima después de la conjugación, podría proporcionar datos más directos que los estudios de crecimiento, con respecto al cronometraje y al mecanismo de la transmisión de los genes y su expresión (Pardee, 1979 pg.110).

Este primer experimento produjo una gran sorpresa. En cuanto entraba el gen para la β -galactosidasa del macho a la bacteria hembra, éste empezaba a funcionar inmediatamente, es decir, la enzima era

sintetizada sin tardanza, a pleno rendimiento. Este resultado concordaba con sus expectativas de formación de enzima (aunque no esperaban su formación tan rápidamente), pero contradecía con las ideas admitidas en la época para explicar la síntesis de proteínas, a saber, que se deben formar unas estructuras estables, llamadas microsomas (ahora ribosomas), con una copia de la información genética (posiblemente RNA) en dónde se sintetizan entonces las enzimas (y las proteínas en general). Un intermediario estable de la índole de los microsomas no podría formarse tan de prisa como para permitir una síntesis de enzima tan rápida una vez entrado el gen en la hembra.

Por esta época existían dos teorías acerca del mecanismo por el cual eran producidas las enzimas. Una de estas teorías, apoyada por Monod, postulaba que las enzimas se sintetizaban gracias a la presencia de un inductor. Era un proceso positivo, en el cual el inductor "echaba a andar algo". En algunos casos, las células fabricaban sus inductores internos y producían enzima constantemente (a esto se le llamó comportamiento constitutivo), y en otros casos era necesario añadir el inductor al medio de cultivo, como en el caso del sistema "lac", en el que para que se produjeran las enzimas necesarias para degradar a la lactosa era necesario la presencia de un inductor como la lactosa misma o algún análogo de los descubiertos por Monod y Cohn. A este fenómeno se le llamó "inducibilidad".

El otro modelo de regulación enzimática, llamado de "represión", apoyado por Leo Szilard, se basaba en la observación de la

1 Leo Szilard era un físico de origen húngaro, que después de la Segunda Guerra Mundial, viró hacia la biología. Viajaba mucho, daba conferencias y hacía entrevistas a los científicos acerca de lo que hacían. En el verano de 1958 visitó el Instituto Pasteur, dió una plática y comentó con Jacob y con Monod acerca de la regulación proteica y mencionó su fuerte inclinación hacia el modelo de la represión. El problema en torno a la represión (inhibición) como

fabricación de enzimas para construir constituyentes esenciales para la bacteria, como los aminoácidos. Para que un aminoácido sea formado, la molécula pasa por una cadena de reacciones metabólicas en las cuales se emplean enzimas determinadas que van conformando dicho aminoácido. Cuando se añade al caldo de cultivo el producto final de la cadena, o sea, el aminoácido mismo, o bien, uno de los productos finales, las enzimas que participan en esta cadena dejan de ser sintetizadas. A principios de los años cincuenta se habían descubierto varios de estos sistemas que eran regulados por un control negativo: en 1953, Monod y Cohen-Bazire observaron que la síntesis constitutiva de β -galactosidasa era inhibida por β -galactósidos, y que la triptófano-sintetasa era reprimida por el triptófano; en 1953, el equipo de Wijesundera y Woods, independientemente del equipo de Cohn, Cohen y Monod descubrieron la inhibición de la metionina-sintetasa por la metionina. Poco después Vogel y Davis demostraron que la acetilornitasa no era producida en presencia de arginina. Fue Vogel quien acuñó a este efecto con el nombre de "represión" para diferenciarlo de la "inducción", fenómeno por el cual se activa la producción de una enzima (Pardee, Jacob y Monod, 1959).

Inducción y represión eran vistos como dos procesos distintos para la formación de enzima. Desde aquel entonces, Monod, con su carácter generalizador, había querido proponer un modelo que pudiera explicar ambos fenómenos, el de la "inducción" y el de la "represión" (Jacob, 1989).

algo contrario a la inducción (activación), consistía en ver la posibilidad de encajar estas dos teorías en un mecanismo común; Szilard proponía que la activación equivalía a suprimir la inhibición (Judson, 1979 pg. 436; Jacob, 1989; Pardee, Jacob y Monod, 1959).



Jacques Monod y Leo Szilard

Monod sugirió entonces que Pardee llevara a cabo una serie de experimentos que ayudarían a esclarecer el mecanismo de la síntesis de enzima; comenzarían por la constitutividad bacteriana.

Recordemos brevemente el modelo de inducción enzimática de Monod y lo que es la constitutividad. El modelo postulaba que para que la lactosa pudiese ser metabolizada, se necesitaba de la expresión de dos genes, el de la β -galactosidasa (z) y el de la permeasa (y). La formación de estas enzimas es inducible (i'), esto es, no se están formando constantemente en la célula, sino que necesitan de un inductor (como la lactosa) para que los genes correspondientes se expresen. Para el caso de los mutantes constitutivos (i''), es decir, los que sí fabrican enzima constantemente, se pensaba que se producía en la célula un inductor interno, de manera que la enzima era

⁶² Cabe recordar que en *Escherichia coli*, la mayor parte de las proteínas son constitutivas, esto es, que la bacteria las produce en cualquier circunstancia, independientemente de las condiciones del medio. Es el caso de la β -galactosidasa y la permeasa, su producción sólo ocurre en presencia de algún inductor (Monod, 1978)

sintetizada sin cesar; esto es, el modelo propuesto por Monod sugería que todas las proteínas constitutivas se formaban sin cesar porque se producía en la célula un inductor que provocaba su síntesis todo el tiempo, y que las proteínas inducibles carecían de dicho inductor interno por lo que había que agregarlo al caldo de cultivo.

Para comenzar a conocer mejor el funcionamiento de este sistema decidieron entonces realizar el siguiente experimento: cruzarían a un "macho de alta frecuencia" que produjera β -galactosidasa y fuera inducible, con una hembra incapaz de producir esta enzima, pero que fuera constitutiva, (Hfr $i^- z' y' X F^- i^- z^- y'$). Por sí solas, ninguna de estas bacterias era capaz de producir enzima, una por falta de inductor, y la otra por estar mutada en ese gen. No se añadiría ningún inductor al cultivo de los cigotos, para ver si con este cruce el gen funcionaba recién entrado en la hembra, o sea, para ver si el gen de la β -galactosidasa se expresaba constitutivamente.

En efecto, en cuanto entraba el gen en la hembra, se sintetizaba la enzima, casi de inmediato y sin necesidad de añadir inductor. El resultado concordaba con la suposición de la existencia de un inductor interno en los mutantes constitutivos, de manera que en el momento de la entrada del gen para la β -galactosidasa, el inductor interno, disperso en el citoplasma de la hembra, permitía la formación constante de la enzima (Pardee, 1979; Jacob, 1989). Apreciamos aquí, cómo nuevas inscripciones o registros ayudan a construir más muros en el laberinto y el modelo de la inducción enzimática se va aclarando

12 Estos raros mutantes podían ser aislados gracias al descubrimiento de la permeasa, se sabe que el mutante es constitutivo porque produce permeasa constantemente, aunque el gen para la β -galactosidasa esté mutado y no pueda producirse la enzima.

poco a poco. Sin embargo, había detalles que no quedaban claros: la tasa de producción de enzima era menor en las cepas inducibles habiéndoles añadido inductor y mayor en las cepas constitutivas (según el modelo, debían ser similares); y cuando se hacía el cruce inverso, esto es, cuando se cruzaba un macho constitutivo que no producía β -galactosidasa, con una hembra inducible que sí producía la enzima (Hfr $i^- z^- y^- X F' i^+ z^+ y^+$), se esperaba que el inductor producido por el gen del macho entrara en acción al penetrar en la hembra, y que al poco tiempo comenzara la síntesis de enzima; sin embargo esto no sucedía, la enzima no era sintetizada. El modelo propuesto no explicaba estos fenómenos, por lo que eran necesarios más experimentos, más pruebas, y perfeccionar las técnicas. Aprovecho este momento para hacer notar, que aunque parezca fácil la realización de cada uno de los experimentos mencionados, en realidad se requería de un gran esfuerzo y de tiempo para poder aislar a los mutantes deseados, para preparar los caldos de cultivo, para identificar y analizar los datos obtenidos, y pues no se diga, para ir conformando una representación con todas las inscripciones e ir proponiendo más hipótesis que pudiesen ser puestas a prueba por la experimentación. Además del esfuerzo físico se necesitaba de un gran esfuerzo intelectual, para ir uniendo cabos, tanto de sus propios resultados, como de los de otros grupos, para producir coyunturas.

Prosigamos pues con la historia de la representación que no explicaba algunos resultados, continuemos con el laberinto del sistema experimental que por ahora, por falta de respuestas claras, parece estar en un recinto sin salida. Algunos meses después (en el primer tercio de 1958), Monod, Jacob y Pardee decidieron llevar a cabo la

cinética completa del cruce original (Hfr $i^+ z'$ y $S_m \times F i^- z'$ y S_m), repitieron entonces el experimento, pero ahora cronometrando con cuidado la producción de enzima y durante más tiempo. Se observó que después de dos horas de haber sido inyectado el cromosoma del macho en la hembra, la síntesis constitutiva de la enzima se detenía; ahora la β -galactosidasa sólo podía ser producida por inducción. Era el carácter inducible lo que dominaba (Pardee, 1979). Esto contradecía el modelo de Monod en el que se postulaba que la constitutividad de la síntesis de proteínas era dada por la producción de un inductor interno. Si existiera tal inductor en la hembra constitutiva, éste debería de activar el gen del macho que acababa de ser inyectado y continuar activándolo indefinidamente, no como se observaba al hacer el experimento midiendo la producción de la enzima durante un tiempo más prolongado. Lo que se observaba era que la síntesis de enzima se detenía después de un lapso de tiempo. Ahora lo que dominaba, después de dos horas, era la inducibilidad; por lo tanto, el inductor interno producido por el gen i^+ no existía. La teoría de la inducción generalizada debió ser modificada. El sistema experimental estaba generando respuestas inesperadas, respuestas que modificaban la representación del modelo, que continuaban con la reproducción diferencial del sistema, que sugerían más preguntas y que explicaban anomalías anteriores.

La nueva representación (Pardee, Jacob y Monod, 1959), postula que el gen i era entonces responsable de la formación de un producto citoplásmico que previene al unisono, la síntesis de la enzima y de la permeasa, al menos que un inductor sea añadido (comportamiento inducible, i^-); cuando el producto del gen i está ausente o inactivo

como resultado de una mutación en el gen, no se necesita de un inductor externo para la síntesis de la β -galactosidasa y de la permeasa ya que el represor está ausente (comportamiento constitutivo, i'). El producto del gen i es altamente específico ya que no produce efecto alguno en ninguno de los otros sistemas conocidos. Aunque ya es sabido que la interacción de los genes z e y involucra a un mensajero citoplásmico específico, los datos obtenidos hasta ahora no dan ningún indicio del modo de acción de este compuesto (Pardee, Jacob y Monod, 1959). Sin embargo, basados en los nuevos datos, se propusieron dos modelos posibles:

El llamado "modelo inductor", proponía que tanto las células constitutivas como las inducibles, requieren de un inductor para echar a andar al sistema, este inductor es producido dentro de la misma célula. En el caso de las bacterias inducibles, el gen i' controla la síntesis de una enzima que destruye o inactiva al inductor producido por la célula misma, por lo tanto se necesita de la adición de un inductor externo. La mutación i' inactiva al gen (o su producto) permitiendo la acumulación del inductor endógeno y, con ello, la producción constante de enzima. Este modelo puede explicar la dominancia de la inducibilidad sobre la constitutividad, y de la cinética de la conversión de los zigotos (Pardee, Jacob y Monod, 1959).

El "modelo represor" postulaba que el gen i' produce una molécula que impide la expresión de la β -galactosidasa y de la permeasa. El inductor es requerido solamente en el tipo silvestre como un *antagonista* del represor. En las bacterias constitutivas i' , el represor no se forma, o está inactivo, por lo tanto no se necesita de

la presencia de un inductor para que las moléculas sean sintetizadas. Este modelo da cuenta, al igual que el anterior, de la dominancia del tipo inducible y del resultado de los cruces que antes no podían ser explicados (Pardee, Jacob y Monod, 1959).

Monod, Jacob y Pardee (1959) preferían el modelo del "repressor" sobre el modelo del "inductor" por varias razones: aparte de que explicaba de una manera sencilla el comportamiento de los cruces, ya se tenían antecedentes de la regulación por represión, tal es el caso, ya explicado, de la fabricación de constituyentes esenciales por la bacteria, como los aminoácidos. Este nuevo modelo de la "represión generalizada", aunque contradecía al modelo de la "inducción generalizada" que antes prefería Monod, explicaba de manera sencilla tanto el comportamiento del operón lactosa, como el comportamiento de los casos de supresión por el producto final. Este modelo podía unificar a los dos antiguos modelos de regulación enzimática (la inducción y la represión). Una nueva coyuntura se había dado, Monod no tardó en aceptar la nueva representación que se hacía con las nuevas inscripciones, esto es, que la "represión" era generalizada y la "inducción" no era más que la inhibición de un inhibidor. Cabe hacer notar que entre Monod y Cohn, cuando trabajaban juntos, alrededor de 1953, habían hecho una broma sobre esta posible interpretación y la habían llamado "le double bluff" (la doble maña), (Carta de Monod a Cohn del 28 de febrero de 1958, citada en Julson, 1979 pg.437-439). Por esas fechas (1953), Monod y Cohn no tomaron en serio este supuesto, pero ahora, a la luz de los nuevos experimentos, de las nuevas inscripciones, el modelo de la "represión" adquiría fuerza, al irse conformando iba aclarando preguntas antiguas, por

ejemplo, este modelo postulaba que los mutantes constitutivos deben producir más enzima que el tipo silvestre cuando inducido. En efecto esto ya había sido observado y se probó lo mismo para otros sistemas como el de la amilomaltasa (Cohen-Bazire y Jolit, 1953 citado en Pardee, Jacob y Monod, 1959), el de la glucuronidasa (Stoeber, 1959 citado en *op cite*), el de la galactoquinasa de *E. coli* y de la penicilinasas de *B. cereus* (Kogut, Pollock y Tridgell, 1956 citado en *op cite*). Todo ello, pues, robustecía el modelo del represor.

Así pues, como Pardee, Jacob y Monod (1959) plantean en su artículo: si el modelo del represor es adoptado y confirmado por otros sistemas, esto explicará de manera completa todos los sistemas sintetizadores de proteína. De acuerdo con esta representación, el mecanismo básico común a todos los sistemas sintetizadores de proteína sería la inhibición por represores específicos, formados bajo control de ciertos genes, y antagonizados, en algunos casos, por inductores. Aunque ya se había observado que la existencia de la represión, la situación presentada en este modelo es una gran innovación para los sistemas de síntesis de enzimas: El nuevo modelo plantea que existe en el cromosoma bacteriano un "complejo" que incluye tanto a genes "estructurales" (*z* e *y*), como a un gen (*i*) encargado de fabricar un represor y cuya función es impedir o regular la expresión de los genes colindantes. Es la primera vez que se postula que el producto de un gen tenga un efecto regulador en varios genes, que el producto de un gen pueda detener la síntesis de varios genes al unísono (Pardee, Jacob y Monod, 1958)

En mayo de 1958, Pardee, Jacob y Monod publicaron una breve nota en los *Comptes Rendus de la Académie des Sciences*. Expusieron en

ella, en francés, su modelo en el que explicaban a la antigua "inducción" y a la antigua "represión" como un sólo mecanismo. Esta nueva representación rendía cuentas claras de todos los fenómenos estudiados por este equipo de investigación; el objeto científico de la inducción enzimática comenzaba a ser redondeado. Como ya había mencionado, este es también un ejemplo de coyuntura en el que datos de sistemas distintos se conjugan para dar un mayor entendimiento de las cosas.

En el verano de 1958, Pardee regresó a Berkeley, desde ahí continuaría en contacto con Jacob y Monod para realizar otra serie de experimentos que robustecerían al modelo y para escribir un artículo de mayor longitud, y en inglés, acerca de su modelo de represión generalizada (Pardee, 1979; Jacob, 1989).

En este mismo verano Jacob se había comprometido a dar varias conferencias, una de ellas era la "Harvey Lecture" en Nueva York. El tema era el determinismo genético de las funciones virales. Al estar escribiendo esta conferencia Jacob se dió cuenta del paralelismo que existía entre el modelo de regulación génica para el sistema lactosa recién propuesto y el modelo del determinismo genético de la lisogenia propuesto por él mismo y por Wollman. La similitud entre este sistema de producción enzimática (lac) y el del bacteriófago (λ), era tan grande que llevó a Jacob a sugerir que el mecanismo básico para ambos mecanismos era esencialmente el mismo. Recordemos que Jacob y Wollman habían demostrado que cuando un cromosoma de un macho lisógeno es introducido a una hembra no lisógena, los genes del profago se activan y se comienza a formar gran cantidad de fago, de manera que las bacterias se lisan. Sin embargo, en el cruce inverso, esto es, un

macho no lisógeno con una hembra lisógena, no se produce ningún fago; tampoco se produce fago alguno al cruzar un macho lisógeno con una hembra lisógena, ni al superinfectar con fago a una bacteria lisógena (a esto se le llamó "inmunidad"). Esto concuerda muy bien con el nuevo modelo que postula la existencia, en algunos sistemas de síntesis de proteínas, de un gen regulador productor de un represor que se encuentra en el citoplasma. De manera que cuando penetra el gen para el bacteriófago λ al citoplasma femenino desprovisto del represor, se comienza la síntesis de proteínas del virus. En cambio, cuando penetra el gen para el bacteriófago λ a una hembra lisógena, no se expresa ninguna proteína del virus, ya que se encuentra en el citoplasma de la bacteria el represor que impide la expresión de las proteínas del fago, (recordemos que dicho represor había sido propuesto como un producto citoplásmico del segmento "c" del bacteriófago que impedía la formación de fago y le daba inmunidad; Jacob y Wollman, 1957). Los sistemas experimentales de Jacob y Monod, llevados a cabo en ambos extremos del pasillo del "granero", la inducción enzimática y la inducción del fago, resultaron ser gobernados por un mismo mecanismo, por el modelo de represión generalizada.

Podemos ver cómo, con la formación del modelo de "represión generalizada" se ha presentado otra coyuntura, una conjunción de ideas y de sistemas que se funden para hacer una representación generalizada de la síntesis de proteínas y de la lisogenia de las bacterias un modelo unitario de regulación celular. Es interesante ver cómo el objeto tecnológico de la conjugación bacteriana ayudó a clarificar el objeto científico de la inducción enzimática, y que este último, al ser comprendido con más detalle, ayuda a la robustez del primero.

Ahora ambos sistemas conjuntados sostendrán a nuevos objetos científicos. Al erigir nuevos muros se forman nuevos caminos y el sistema experimental postula nuevas preguntas. ¿Cuál es la naturaleza química del represor? ¿Será un producto primario o secundario del gen? ¿Actúa el represor en el gen mismo, o en algún producto citoplásmico del gen? ¿Pueden ser estables los intermediarios del gen para hacer proteína? ¿Será un intermediario inestable, o se formará la proteína sobre el gen mismo?

4.-El modelo del Operón Lactosa.

Al producirse una coyuntura de esta magnitud, una combinación de varios sistemas para dar lugar a un conjunto mayor, a una representación que explica un considerable número de fenómenos, se vuelve cada vez más artificial la exposición de los distintos experimentos y de la visión que tenían nuestros personajes de la representación que se iban haciendo con los datos, ya que no hay líneas bien definidas, los sistemas están mezclados. Nos encontramos, en palabras de Burian (1993), en la frontera entre tradiciones experimentales, a este tipo de coyuntura es a lo que él llama "dinámica de las disciplinas" y a lo que Rheinberger (1992) llama "reproducción diferencial".

Mientras Pardee, Jacob y Monod escriben la versión larga y en inglés de los experimentos PaJaMo, Pardee y una estudiante suya, Mônia Riley realizan un complicado experimento que robustecerá al modelo propuesto. Al mismo tiempo, Jacob escribe su "Harvey Lecture", y es cuando se da cuenta de la analogía del sistema Lac y lambda λ . Antes de terminar la versión larga del PaJaMo, Jacob y Monod ya habían

dilucidado, como ente de razón, al operador del operón (todo esto será explicado más adelante), y al intermediario inestable, posiblemente RNA. Todas estas ideas, conceptos y experimentos se generaron en un lapso de tiempo muy pequeño, aproximadamente, de mediados de 1958 a principios de 1960. Los experimentos finos para probar con exactitud el modelo y para que el mismo obtuviera robustez continuaron durante varios años más (hasta la fecha se siguen ampliando detalles para el operón Lac y para la lisogenia).

Comenzaré esta parte del relato por la "Harvey Lecture" dada por Jacob el 18 de septiembre de 1958 titulada "Genetic Control of Viral Functions" (El Control Genético de las Funciones Virales). En ella explica con lujo de detalle la transferencia y las propiedades del material genético en las bacterias, el ciclo de vida del bacteriófago, las funciones del fago en la fase vegetativa o infecciosa, las funciones del profago λ , la analogía entre el modelo de represión generalizada para la síntesis de proteínas y el modelo del profago λ , los virus y sus funciones, así como los plásmidos, y su analogía con los virus⁶⁵.

64 "Los plásmidos son elementos genéticos circulares que se reproducen en forma autónoma y tienen una existencia extra cromosómica [...]. Muchos de los plásmidos se pueden transmitir de célula a célula por medio de los procesos de conjugación [...]. Algunos plásmidos también tienen la capacidad de integrarse a los cromosomas y bajo esas condiciones su replicación queda bajo control de los cromosomas. Los plásmidos pueden contener una variedad de genes, por ejemplo, los que controlan la producción de toxinas o que dan resistencia a los antibióticos [...]. Algunos plásmidos llevan genes para el catabolismo de sustancias poco usuales, por ejemplo compuestos aromáticos y plaguicidas. Muchos plásmidos también llevan genes que controlan los procesos de conjugación, por ejemplo genes que alteran la superficie de las células para permitir el contacto de célula a célula y genes que llevan a cabo la transferencia de DNA de una célula a otra. Los plásmidos que gobiernan su propia transferencia por contacto de célula a célula se llaman conjugativos, pero no todos los plásmidos tienen ese carácter" (Brock y Madigan, 1993 pg. 270-272).

65 No explicaré estos dos últimos puntos ya que salen del objetivo de la tesis, aunque no por eso carezcan de interés, Jacob sugiere una hipótesis acerca de la función de los profagos con el cancer, o de ciertas propiedades que confieren los

Lo que nos atañe de esta conferencia es la conjunción que hace Jacob del modelo de síntesis protéica y del modelo de lisogenia. Jacob menciona que la inmunidad al fago está dada por un producto citoplásmico (producido por el segmento "c" del profago) y que es dominante. Comenta que es sorprendente cómo la expresión de la inmunidad en los zigotos es tan parecida a la expresión de la enzima inducible que se da en cruces de cepas constitutivas e inducibles. La inducibilidad de la β -galactosidasa en *E. Coli* domina sobre la constitutividad y su expresión es citoplásmica. La explicación más pertinente de esto es que, en las cepas inducibles, la síntesis de β -galactosidasa es inhibida por un represor citoplásmico cuya formación está controlada genéticamente. La síntesis inducida de enzima resulta de la liberación de la represión, gracias a un inductor específico. La analogía entre este fenómeno y la inmunidad de las células lisógenas es tal, que no se puede escapar de la suposición de que la inmunidad corresponde también a la presencia de un represor en el citoplasma de las bacterias lisógenas (el producto de la región "c"). En el caso del sistema lac, el represor previene la síntesis de unas cuantas proteínas y en el bacteriófago el represor previene la síntesis de todos los genes del fago. Se puede asumir que el represor que impide la replicación del fago debe actuar en algún punto específico del material genético del fago superinfectante para reprimir la reproducción de estos fagos que acaban de infectar a la bacteria.

La hipótesis expresada sugiere entonces que la molécula de DNA no

plásmidos a las especies o cepas que los posean y cómo estos plásmidos o episomas han sido fagos que han perdido toda característica virulenta. Si el lector tiene curiosidad al respecto ver Jacob (1958-1959).

sólo es una unidad de replicación, sino también una unidad de "actividad", esto es, que todos los genes de un sistema, tienen la capacidad de expresarse simultaneamente o no. El gen actúa como un "molde" para producir una estructura, probablemente de RNA, que a su vez actúa cómo una "plantilla" formadora de proteínas; la molécula de DNA transfiere, como un todo, la información contenida en un "complejo" de genes, a una estructura que garantice la síntesis, en el citoplasma, de las proteínas correspondientes. Cada unidad de actividad cromosómica (o primaria) debe producir entonces, una unidad secundaria citoplásmica que sintetice un grupo de proteínas. Un sistema de regulación sería concebible si ciertos compuestos citoplásmicos, que actuasen como represores o inductores, fuesen capaces de combinarse, en un sitio específico, ya sea de la unidad primaria o de la secundaria, y de esta manera poder encender o apagar (como un interruptor), la actividad de la unidad como un todo (Jacob, 1958-1959).

Este modelo predice la posible activación (o inhibición) de todo un complejo de funciones a través de sus procesos genéticos o fisiológicos. Es conocido que en las bacterias, los determinantes que controlan distintos pasos de una misma vía bioquímica, se encuentran siempre juntos en el cromosoma; según el modelo propuesto, pertenecerían a una misma unidad de actividad y por lo tanto, su expresión estaría sometida, ya sea a nivel cromosómico o a nivel del sistema formador de proteínas, a la acción de inductores o represores comunes. Esto es exactamente lo que sucede cuando observamos que un sólo compuesto es capaz de inducir o reprimir la síntesis de todas las enzimas pertenecientes a una misma vía metabólica. Esto es exactamente

lo que sucede en el caso del sistema para la degradación de la lactosa, o bien, en el caso de la lisogenia (Jacob, 1958-1959).

Estas fueron las ideas propuestas por Jacob en su conferencia, las cuales a su regreso de Nueva York, trató de comunicar a Monod. En un principio, Monod pensó que era imposible una regulación a nivel del gen al igual que la de una acción de apagado y encendido (como un interruptor). Tenía dos objeciones al modelo propuesto por Jacob: Si el modelo era correcto, si los genes del sistema Lac constituían una misma unidad de actividad, la síntesis de las dos enzimas de este sistema, la β -galactosidasa y la permeasa, debía estar siempre coordinada; cosa que no siempre ocurría (a veces se podía inducir a la permeasa y no a la β -galactosidasa). La segunda objeción era que al tener distintas tasas de producción de enzima, no parecía posible la proposición de que un represor actuara sobre el gen como un interruptor.

Sin embargo, las similitudes entre ambos sistemas era evidente, Jacob dijo que, por el momento, la falta de paralelismo entre las enzimas podía ser olvidada y expuso cómo su idea del interruptor sí podía dar cuenta de las distintas tasas de producción de enzima: Hacía poco, Jacob había observado a su hijo mientras jugaba con su tren eléctrico. El niño quería que el tren fuera más despacio, pero su tren no tenía reóstato; de todas formas consiguió lo que buscaba manipulando el interruptor, según la rapidez con que prendiera o apagara la corriente, conseguía que el tren fuera más rápido o más despacio. Jacob pensaba que en la síntesis de proteínas el mecanismo podía ser similar (Jacob, 1989).

Monod se interesó por el modelo. Jacob y él discutían diariamente

para poder poner a prueba las ideas que se les iban ocurriendo. Su colaboración se volvía cada vez más cercana; nuevos experimentos se proponían día con día, nuevos mutantes de *E. Coli* fueron aislados y analizados.

Es necesario hacer una regresión "intelectual" más no cronológica, pues como ya había mencionado, mientras Jacob y Monod ponían a punto los experimentos para probar el modelo antes expuesto, quedó terminada la versión larga de los experimentos PaJaMo (Marzo de 1959), que fue publicada en el primer número del *Journal of Molecular Biology* y cuyas principales conclusiones fueron ya expuestas en el apartado anterior. El modelo de "represión generalizada" queda así formalmente convertido en objeto técnico, cuyo objeto científico está en vías de ser esclarecido. Volvamos pues a la colaboración Jacob-Monod.

En el modelo que se estaba conformando, el represor era visto como una sustancia difundible por el citoplasma. Este represor actuaba sobre el DNA. La regulación se daba a nivel genético: el represor debía ser reconocido por un lugar específico del DNA, a ese lugar se le llamó "operador"; y al conjunto de DNA compuesto por los genes que contienen la información para fabricar las enzimas (genes estructurales), la información para fabricar el represor y al operador mismo, se le llamó "operón". El represor era el interruptor que actuaba sobre el operador, que por ser un sitio específico del DNA, era modificable por mutación.

Debían entonces encontrar una bacteria que tuviera el operador mutado. Ésta debía ser una bacteria que a pesar de fabricar represor (*i'*) y tener todos los genes estructurales en orden (*z'*, *y'*) tuviera síntesis constitutiva de enzima, ya que el blanco sobre el cual debía

actuar el represor estaría mutado o ausente y no lo reconocería, dando como consecuencia la producción continua de enzima. Las bacterias que son constitutivas por tener mutado el represor (i^-) son recesivas, ya que, en los zigotos, al encontrarse un gen i^+ , el represor del gen no mutado se difunde por el citoplasma y reprime al cromosoma cuyo represor esté mutado. En el caso de las bacterias que son constitutivas por tener mutado el operador (mutantes llamados "operador-constitutivos", O^-), se debe observar que esta constitutividad es dominante, ya que, aunque se encuentre represor en el medio, el operador no lo reconocerá y se seguirá produciendo enzima. Aún más, cuando la constitutividad es producida por una mutación del operador, en los diploides, ésta debe ser dominante sólo en la posición *cis*, esto es, en el mismo cromosoma. Se pueden obtener distintos mutantes de " z ", o distintos marcadores genéticos para cada cromosoma, de manera que al ser cruzados, se pueda saber cuál de los dos cromosomas está produciendo la síntesis de enzima. (Figura 5 y 6).

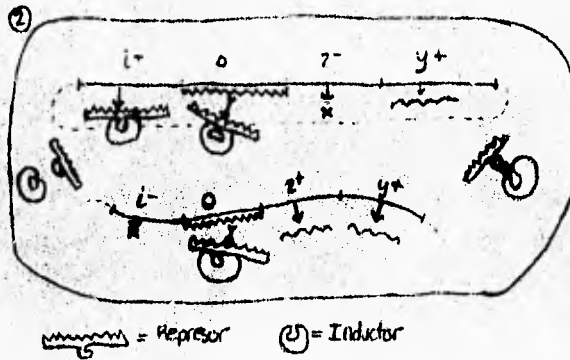
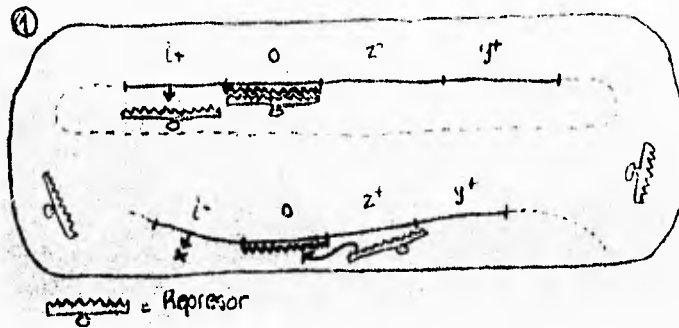


Figura 5. (1) En este diagrama se representa esquemáticamente una bacteria inducible que no produce β -galactosidasa. Los demás genes del operón no están mutados (i^+ , o , z^- , y^+). Se ha introducido a esta bacteria un fragmento cromosomal que contiene los genes del sistema *lac* con las siguientes características: Hfr , i^- , o , z^- , y^+ ; esto es, como no produce represor, su expresión enzimática es constitutiva. Al modificar a *E. coli* con el fragmento cromosomal del operón, la síntesis enzimática comienza rápidamente, pero al cabo de un tiempo, al acoplarse el represor producido por i^+ al operador de i^- la síntesis de enzima se detiene. (2) Cuando se añade el inductor al cultivo, este se une al represor modificandolo y desacoplándolo del operador dando lugar a que se active la síntesis de enzima nuevamente.

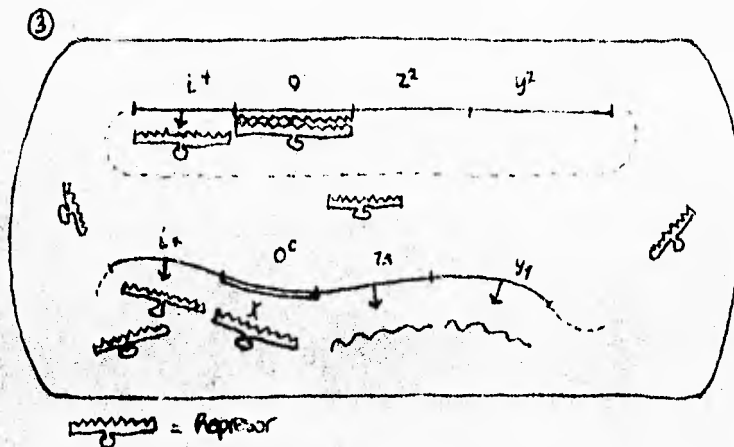


Figura 6. (3) En este caso se esquematiza una bacteria inducible, I^+ , O , Z^1 , Y^1 , a la cual se le ha introducido un fragmento operador-constitutivo. De manera que la bacteria expresa las enzimas del operón de manera constitutiva, incluso en presencia del represor. Se puede comprobar que sólo se expresan los genes en la posición *cis* ya que las genes de los distintos cromosomas han sido marcados para ser reconocidos.

En uno de los eternos debates que sostenían Jacob y Monod acerca de cómo encontrar un mutante operador constitutivo, Jacob de pronto se dio cuenta de que, para el sistema del bacteriófago λ , ya se había encontrado un mutante de este estilo, y desde hacía mucho. Se trataba de un fago que al infectar a una bacteria lisógena para el mismo fago, hacía estallar a la célula; por alguna extraña razón ese fago "virulento" no "respetaba" la inmunidad de la bacteria. Ahora se entendía cuál era el problema: el fago virulento debía tener mutada la región del operador, de manera que el represor del profago que contenía la bacteria no podía actuar sobre el operador del fago infeccioso (Jacob, 1989; Jacob y Wollman, 1961).

Ahora era necesario encontrar un mutante operador constitutivo dominante en *cis* para el sistema *lac*. Se debía hacer una búsqueda sistemática de dicho mutante, para ello era necesario tener células diploides, lo cual lograron fácilmente gracias al descubrimiento hecho por Jacob y Adelberg (1959) del plásmido *lac* (ver pie de página número 64), que permitía tener de una manera sencilla, dos segmentos de DNA con la información para el operón *lac*, en vez de emplear la técnica de los cruces bacterianos. Los plásmidos se comportaban como pequeños cromosomas, con la ventaja de que se les podía sumar o restar a placer a la bacteria. En unos cuantos meses, Jacob y sus colaboradores habían aprendido a manipular los plásmidos, a insertar en aquellas unidades unos cuantos genes seleccionados, los del sistema de la lactosa. He aquí cómo un objeto tecnológico se vuelve obsoleto al generarse un nuevo objeto tecnológico a partir de lo que antes fue objeto científico. Jacob y Monod dejaron de emplear la técnica de la conjugación bacteriana y separación de parejas con la licuadora, sustituyéndola por la utilización de un plásmido (Introducción de Jacob y Monod en Beckwith and Zipser, 1970).

Según cuenta Jacob (1989), una vez dominada la técnica de los plásmidos, los mutantes operador constitutivos con dominancia *cis*, fueron fáciles de encontrar. En efecto, estas mutaciones sólo activaban el gen de la β -galactosidasa dispuesto en *cis*, o sea, en el mismo cromosoma, lo que constituía una de las propiedades requeridas por el modelo del operón. El otro requisito era que se activasen simultáneamente los dos genes adyacentes, lo cual también sucedía. Las "unidades de actividad" habían sido corroboradas experimentalmente.

En febrero de 1960, Jacob, Monod y otros colaboradores, publicaron una pequeña nota en la que exponían los experimentos que corroboraban la existencia del operador y por consiguiente, del operón. Explicaban su modelo, a saber, que el análisis de varios sistemas bacterianos les llevó a la conclusión de que en la síntesis de ciertas proteínas (enzimáticas o virales), intervenía un doble determinismo genético conformado por grupos de genes con funciones distintas: Uno, los genes estructurales son responsables de la estructura de las moléculas; el otro, un gen regulador gobierna la expresión del primero gracias a un represor. Los genes reguladores encontrados hasta ahora, tienen la propiedad de ejercer un "efecto pleiotrópico coordinado", cada uno de ellos gobierna la expresión de varios genes estructurales, estrechamente unidos entre ellos y que corresponden a proteínas enzimáticas pertenecientes a una "misma secuencia bioquímica". Para explicar este efecto es necesaria la existencia de una entidad genética nueva: "el operador", el cual es adyacente a un grupo de genes a los cuales regula en cuanto a su actividad. El operador debe también ser sensible a un represor producido por un gen regulador particular. La presencia del represor en el operador tiene como consecuencia la inhibición de la expresión del grupo de genes adyacentes pertenecientes al operón. Así pues, el modelo del operador, implica que entre el gen "clásico", unidad independiente de función bioquímica, y el cromosoma entero, existe una organización genética intermedia. Ésta comprende a las "unidades de expresión coordinada (operones)" constituidos por un operador y el grupo de genes estructurales coordinados por él. Cada operón será, vía el operador, sometido a la acción de un represor cuya síntesis será llevada a cabo

por un gen regulador (no necesariamente ligado al grupo). La represión debe ejercerse a nivel del material genético. El orden de los loci en el segmento *lac* es: "...y-z-o-i..." (Jacob, Perrin, Sánchez y Monod, 1960). La hipótesis inicial de Jacob conformaba ahora una nueva representación, un nuevo modelo corroborado experimentalmente y tras utilizar nuevos objetos técnicos como los plásmidos. El sistema experimental sigue desarrollándose, sigue produciendo diferencias, todavía quedaban dos preguntas importantes por responder: ¿De qué estaba hecho el famoso represor, de RNA, o de una proteína? Y el intermediario entre gen y proteína, casi seguramente conformado por RNA, ¿era estable o inestable?

Casi al mismo tiempo de la publicación de la nota del operón los resultados de Mónica Riley y Pardee estaban listos para su publicación (Mayo de 1960). Esta era la continuación del original PaJaMo. Los experimentos habían sido planteados desde que Pardee estuvo de año sabático en París, pero su realización se llevó a cabo en Berkeley. Se quería comprobar que el intermediario entre el gen y la síntesis de proteínas no era estable, como sugería el experimento original, ya que se sintetizaba enzima inmediatamente después de entrar el gen del macho a la hembra.

Como era de esperarse, estos experimentos fueron realizados tomando como herramienta el antiguo objeto científico de Pardee, mezclado con los experimentos PaJaMo realizados en el laboratorio de Monod: Pardee y Riley cargaron radiactivamente el cromosoma de un macho que pudiera sintetizar β -galactosidasa y que era sensible a la estreptomycinina y lo cruzaron con una hembra incapaz de producir la enzima, pero resistente a la estreptomycinina (Hfr P⁺ Z⁻ Sm^r X F⁺ Z⁻

Sm). Después del apareamiento mataron al macho con Sm e incluyeron a los cigotos en glicerina para ser congelados en nitrógeno líquido. Se fueron tomando muestras a distintos intervalos de tiempo, descongelándolas y observando la producción de enzima. Mientras el material radiactivo no hubiese decaído, los cigotos producían enzima, como era de esperarse; pero al decaer el compuesto radiactivo y por lo tanto al destruir el cromosoma del macho capaz de producir la enzima, las bacterias dejaban de sintetizar la β -galactosidasa. Esto confirmaba la hipótesis de que la molécula intermediaria entre el gen y la síntesis de proteínas no podía ser estable, ya que si lo fuera, al ser destruido el cromosoma del macho no debería de cesar la fabricación de la enzima, puesto que los moldes estables permitirían la continuación de la producción de β -galactosidasa. Sin embargo, la síntesis se detenía tan rápidamente como era activada, la molécula intermediaria debía ser inestable y debía estar compuesta de RNA (Riley, Pardee, Jacob and Monod, 1960).

En Abril de 1960, Jacob asistió a un congreso en Londres, expuso los resultados del experimento PaJaMo, la idea del operón y del operador. Mencionó que estos resultados no coincidían con el modelo "clásico" para fabricar proteínas, esto es, que existen intermediarios estables que son los ribosomas (antes microsomas) y que son específicos para cada proteína. Jacob presentó también los resultados del experimento hecho con Riley y propuso a un intermediario inestable que actuara como una plantilla. Los asistentes al congreso estaban de acuerdo en todo, salvo en la idea del intermediario inestable, todo mundo sabía que las proteínas se fabricaban en los ribosomas. Algunas personas que participaron en este seminario se reunieron después en

Cambridge, entre ellos se encontraban Francis Crick, Sydney Brenner, Leslie Orgel, Ole Maaloe y François Jacob. Jacob volvió a explicar su hipótesis del intermediario inestable, apoyándose en los experimentos hechos por Riley y Pardee. El resultado de este experimento era claro, una vez que se destruía al gen, se detenía la síntesis. Sin gen no había enzima, los intermediarios tenían que ser inestables. En ese mismo momento ocurrió una coyuntura, esta vez debida a Crick y Brenner. Ellos conocían los resultados de unos experimentos efectuados por dos norteamericanos, Volkin y Astrachan (1957), quienes habían descubierto una especie de RNA que presentaba dos propiedades extrañas: contrariamente al RNA ribosomal, tenía la misma composición de bases que el DNA, y se renovaba a gran velocidad. Estas características concordaban a la perfección con la hipótesis planteada por Jacob, este objeto científico comenzaba a tomar forma, comenzaba a robustecerse. Todavía debían hacerse algunos experimentos para comprobar que el RNA de Volkin y Astrachan era en efecto la plantilla del DNA que ordenaba la producción de proteína (Jacob, 1989; Judson, 1979; Jacob y Monod, 1961). El sistema experimental, gracias a las coyunturas, sigue generando diferencias, se siguen generando preguntas y más experimentos para corroborarlas.

Entre Brenner y Jacob comenzaron a idear la manera de probar su hipótesis, ambos irían al Cal Tech a pasar el verano, Brenner con Meselson y Jacob con Delbrück; tendrían así la oportunidad de trabajar juntos. Pasaron varias horas discutiendo los experimentos que podrían ser realizados. Surgía una nueva representación de la síntesis de proteínas, los ribosomas no eran específicos, eran simples máquinas de ensamblar aminoácidos para formar cualquier tipo de proteínas. El

RNA copiaba al DNA y luego se asociaba con los ribosomas para dictarles una secuencia particular de aminoácidos correspondientes a una proteína concreta. Para demostrar esto, emplearían una técnica que Meselson acababa de poner a punto, marcaba a las macromoléculas con isótopos pesados y por centrifugación podía separar en gradientes de densidad las moléculas marcadas de las no marcadas. Además, existía un fago muy virulento que después de infectar a la bacteria, hacía que la síntesis de nuevos ribosomas quedara bloqueada. Lo que Jacob y Brenner harían sería marcar a los ribosomas con isótopos pesados, luego infectar a la bacteria con el fago virulento, y después marcar al RNA con isótopos radioactivos después de la infección. Si la representación que se hacían de la síntesis de proteínas era correcta, el RNA radioactivo debía de asociarse, en los gradientes, con la banda de los ribosomas pesados. Después de realizar el experimento varias veces y de perfeccionar la técnica, en efecto obtenían los resultados esperados, el modelo del intermediario inestable quedaba corroborado por la experimentación, por la lógica y por observaciones hechas por otros científicos. Un interrogante más había sido resuelto; llamaron "RNA mensajero" al intermediario.

Quedaba por resolver la pregunta de la naturaleza del represor. El represor mismo no fué aislado sino hasta años después (en 1966, por Benno Müller-Hill y Walter Gilbert, citado en Fantini, 1990), pero se hizo una representación teórica del mismo, que era difícil de contradecir. El represor debía de reconocer tanto al inductor como al operador, por lo tanto, debía tratarse de una proteína, y no de RNA, cómo se había pensado en un principio. Esto debía ser así, ya que las proteínas son las únicas moléculas que pueden reconocer estructuras

químicas tridimensionales particulares. Es más, el represor debe poseer dos sitios distintos de interacción, ya que se debe unir específicamente tanto con el inductor como con el operador.

Una vez resueltas éstas dos interrogantes, el modelo del operón quedaba completo. En algo más de una década, los problemas que surgieron de la síntesis de β -galactosidasa y de la lisogenia en *E. Coli*, fueron resueltos. Las nuevas ideas fueron aplicadas a un gran número de vías catabólicas y anabólicas, al desarrollo de los virus al igual que a la diferenciación celular. Una representación coherente daba razón de la relación entre el gen regulador, el operador, los genes estructurales, el mensajero y el represor. El modelo del operón, podía, así mismo, explicar la naturaleza de varios tipos de mutaciones. De la sucesión monótona de nucleótidos emergía el concepto del operón como una unidad coordinada de estructuras y funciones integradas (Lwoff, 1979; Fantini, 1990).

Jacob y Monod dieron una plática en Cold Spring Harbor, en 1961, el modelo estaba terminado, la exposición fue hecha con un orden lógico. Las ideas fluían, la confusión de todos los días y las interminables discusiones fueron excluidas del artículo; al igual que todos los experimentos fallidos y las hipótesis que resultaron ser falsas.

El resumen del artículo fue el siguiente: De acuerdo con los conceptos modernos, la secuencia de DNA que constituye a un gen participa en dos procesos químicos distintos. El primero, al cual se le ha llamado "replicación", consiste en el ensamblaje de pares de bases específicos formando una secuencia idéntica o una réplica de la secuencia original. El segundo proceso ha sido llamado

"transcripción", éste permite al gen llevar a cabo su función fisiológica, esto es especificar la estructura molecular de una cierta proteína o cadena polipeptídica. La transcripción no es un proceso directo, involucra la formación de un intermediario como portador de la información genética. Se pueden distinguir dos etapas en la transcripción, la primera de ellas es similar a la replicación, involucra, sin embargo, a ribonucleótidos en vez de a desoxirribonucleótidos, dando como resultado un "transcrito" o copia del DNA pero hecha de RNA. En la segunda fase de la transcripción, la copia de RNA dirige el ensamblaje de aminoácidos para conformar un polipéptido (Jacob y Monod, 1961).

Aunque un sólo gen podría ser suficiente para especificar la estructura de la proteína, es bien conocido que la síntesis de muchas si no es que de todas las proteínas, esto es, que la expresión de muchos si no es que de todos los genes está controlada por otros agentes específicos.

En *E. coli* la formación de la enzima triptófano-sintetasa. se encuentra bajo el control de un gen estructural claramente identificado y localizado en el mapa del cromosoma. Cuando las bacterias crecen en ausencia de triptófano, la enzima es activamente sintetizada. Tan pronto como se añade triptófano al medio, la enzima deja de ser sintetizada. Este efecto del triptófano, que ha sido llamado "represión" de la síntesis de enzimas es sumamente específico: el triptófano inhibe la síntesis de un conjunto de enzimas involucradas en la síntesis del triptófano, pero no de otras vías metabólicas; ningún otro compuesto, excepto análogos del triptófano, producen este efecto (Jacob y Monod, 1961).

En *E. coli* la formación de enzima β -galactosidasa se encuentra bajo el control de un gen estructural, también identificado y localizado en el mapa del cromosoma bacteriano. Cuando las bacterias crecen en ausencia de un galactósido, solamente trazas de β -galactosidasa son sintetizadas por la célula. En cuanto un galactósido es añadido al medio, la tasa de síntesis de esta enzima aumenta casi 10,000 veces. Este efecto llamado "inducción" es también muy específico. Los galactósidos aumentan la tasa de síntesis de β -galactosidasa y de ciertos otros compuestos enzimáticos involucrados en la utilización de lactosa, sin afectar a otros sistemas (Jacob y Monod, 1961).

Cuando *E. coli* es infectada por un fago, el DNA del fago se replica rápidamente, proteínas virales son formadas por las células las cuales terminan por lisarse y liberar partículas virales. En cambio, si el material genético del fago es portado en el estado de profago por las células lisogénicas, el DNA viral se replica solamente cuando lo hace el cromosoma bacteriano de manera que las proteínas virales no son sintetizadas. Aún más, si dichas células lisogénicas son infectadas con fagos del mismo tipo que el profago, el material genético del virus es inyectado en la célula, pero no se forman proteínas ni DNA del virus que acaba de infectar. Este fenómeno es llamado "inmunidad". En las células lisogénicas por lo tanto, los genes virales del profago o de partículas superinfectantes no son expresados. Solamente como resultado de un cambio en las condiciones celulares ya sea espontáneamente o inducido por varios agentes como: luz ultravioleta, rayos X, o varios químicos, es cuando los genes virales expresan sus potencialidades y la bacteria produce partículas de fago (Jacob y Monod, 1961).

Estos tres sistemas que se han usado como ejemplos, parecen ser fisiológicamente hablando muy diferentes. Sin embargo, los resultados de análisis genéticos y caracterizaciones bioquímicas de mutaciones que afectan a estos sistemas son muy similares y sugieren un mecanismo común que opera en estos tres sistemas. Las conclusiones más importantes que derivan de este estudio han llevado a una visión general de la actividad de los genes estructurales y del control genético de la síntesis de proteínas en bacterias (Jacob y Monod, 1961).

A continuación resumiré el modelo general planteado por Jacob y Monod que fue capaz de dar significado a todo el trabajo de los años anteriores, el modelo que representaba lo construido en su sistema experimental. (Ver Figura 7).

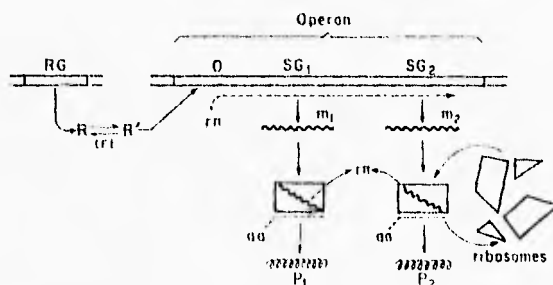


Figura 7. Modelo general de regulación de síntesis enzimática, donde RG es el gen regulador; R, el represor; R^F es el represor transformado por la presencia del efecto F (metabolito inductor o represor); O es el operador; SG₁ y SG₂ son los genes estructurales; m₁ y m₂ son los mensajeros producidos por SG₁ y SG₂; r^{ri} son los ribonucleótidos; aa, los aminoácidos; P₁ y P₂ son las proteínas hechas por los ribosomas asociados con m₁ y m₂.

El modelo representado en la figura anterior contiene los siguientes elementos:

1.-El producto primario de los genes estructurales o "RNA mensajero", el cual porta la información estructural de los genes a los centros citoplásmicos para formar proteínas, es un intermediario de corta vida. Una vez completado, es desprendido del DNA y se asocia en el citoplasma con los ribosomas preexistentes que no son especializados. La segunda transcripción se lleva a cabo en los ribosomas, y el mensajero es destruido en el proceso. Una vez completado, el polipéptido se dobla y es desprendido de la partícula ribosomal la cual es liberada para entrar en un nuevo ciclo de transcripción que puede involucrar al mismo o a otro mensajero específico.

2.-La síntesis del RNA mensajero, debe ser un proceso secuencial y orientado que puede ser iniciado solamente en ciertas regiones u "operadores", que se encuentran en el DNA. En muchas circunstancias, un mismo operador puede controlar la primera transcripción de varios genes estructurales adyacentes. Este grupo de genes, cuya actividad transscriptiva se encuentra coordinada por un solo operador, es llamado "operón". El operón puede entonces ser definido como la unidad primaria de transcripción.

3.-El material genético contiene determinantes funcionalmente distintos de los genes estructurales y de los operadores a los cuales se les llama "genes reguladores". Un gen regulador sintetiza un "represor" citoplásmico. El represor formado por un gen regulador específico tiene una afinidad hacia, y tiende a asociarse reversiblemente con un operador específico. Esta combinación bloquea

la iniciación de la transcripción de todo el operón controlado por el operador y por lo tanto previene la síntesis de proteínas gobernadas por los genes estructurales pertenecientes al operón.

4.- Los represores tienen la propiedad de reaccionar con ciertas moléculas pequeñas, llamadas "efectores". Las reacciones son específicas con respecto tanto a los represores (R), como a los efectores (F) y pueden ser expresadas como:



En ciertos sistemas llamados "inducibles" sólo la forma R del represor puede asociarse con el operador y bloquear la transcripción del operón. La presencia del efector (llamado inductor) inactiva al represor y por lo tanto, permite que se lleve a cabo la transcripción. En otros sistemas llamados "represibles" solamente el represor modificado (R') está activo. La transcripción del operón permitida en la ausencia del efector es, por lo tanto, prevenida en su presencia.

Este modelo puede aparecer algo complejo y abstracto, es, sin embargo, lo suficientemente preciso como para explicar las predicciones con las cuales su validez puede ser probada.

Es preciso dejar en claro varios rasgos importantes de este modelo: existe una distinción entre dos clases de genes, los estructurales y los reguladores, que llevan a cabo diferentes funciones en el control genético de la síntesis de proteínas. Los mecanismos reguladores en los sistemas inducibles, represibles y en los lisogénicos son primordialmente "negativos", esto es, que operan inhibiendo, en vez de promoviendo, una síntesis específica de proteínas. Varios genes estructurales unidos entre sí pueden

constituir una unidad coordinada de actividad transcriptiva. Los mecanismos reguladores operan al nivel genético controlando la tasa de síntesis del mensajero. El producto primario del gen, el mensajero, es un intermediario de corta vida (Jacob y Monod, 1961).

Lo anterior fue expuesto por Jacob y Monod en el mencionado simposio de Cold Spring Harbor (1961). El objeto científico de la inducción enzimática y de la lisogenia de las bacterias era ya un objeto tecnológico. Todos los anteriores objetos científicos fueron convertidos en objetos tecnológicos, algunos, ahora, ya en desuso, pero la dinámica de los sistemas experimentales sigue creando diferencias y se siguen dando coyunturas.



Jacob y Monod exponiendo su modelo del operón lac

CONCLUSIONES

El análisis de los sistemas experimentales, en los cuales los científicos estabilizan objetos científicos y los convierten en objetos técnicos - muchas veces gracias a la conjunción de dos o más sistemas experimentales - tiene una dinámica similar a la de una espiral ascendente; no una espiral siempre regular, claro, puesto que en el tanteo experimental los científicos no pueden comparar sus resultados con la "naturaleza" sino con los resultados de otros experimentos. Para ello, los científicos emplean objetos técnicos para tratar de caracterizar y estabilizar el comportamiento de sus objetos científicos, Mientras que éstos objetos científicos, al irse robusteciendo con la experimentación, adquieren carácter de objeto técnico. Esta dinámica puede continuar indefinidamente pues en un sistema experimental generador de sorpresas, existe una variedad enorme de posibilidades de desarrollo y no un fin o resultado predeterminado como lo habría querido ver la manera tradicional de hacer historia de la ciencia. De manera continua los sistemas experimentales generan "diferencias", que se convierten en nuevos objetos de estudio de los investigadores.

Así pues, cómo he intentado mostrar en el caso del trabajo de Jacob y Monod, el estudio de la ciencia requiere destacar la importancia que adquieren los instrumentos y métodos de investigación en la ciencia, más allá del conocimiento mismo. Gracias a los objetos técnicos se puede generar nuevo "conocimiento" el cual, como mencioné en la introducción a este trabajo, no podemos asegurar con certeza que sea "el válido" o el "definitivo". Se ha visto a lo largo de la historia de la ciencia que teorías o explicaciones que se pensaban

correctas, posteriormente no se consideraron así, o se concluyó que se referían a un conocimiento parcial de un fenómeno. De la misma manera, lo que ahora se consideran explicaciones correctas para un tipo de fenómenos tal vez en el futuro resulten no serlo. Esta es una de las razones por las que es interesante analizar cuál es la dinámica de los sistemas experimentales como generadores de "diferencias" y como "máquinas de producir futuro".

Ahora bien, el montaje de diversos sistemas experimentales, la elección de uno de ellos o de unos pocos y de la incorporación eficiente de objetos científicos como técnicas o instrumentos que permiten abrir nuevas preguntas y levantar nuevas "paredes" del laberinto, requiere de un contexto social amplio y favorable. Como mostré en este trabajo, este contexto social fue particularmente propicio para el desarrollo del trabajo de Jacob y Monod. En efecto, creo haber indicado en esta tesis que la localización de este grupo de investigadores en un contexto tan favorable al desarrollo científico e intelectual como el Instituto Pasteur, constituyó una de las fuentes de diferencias más importantes en el desarrollo de las investigaciones de Jacob y Monod, y específicamente en la construcción del modelo del operón. En efecto, como vimos en el capítulo II, el Instituto Pasteur y en particular los laboratorios de Lwoff y Monod, se caracterizaban tanto por la diversidad de sus intercambios científicos (esto es, sociales y técnicos) con la comunidad mundial de biólogos moleculares (y en especial con los miembros del grupo del fago), como por la vivacidad intelectual que allí imperaba. Las discusiones informales, los seminarios y la cooperación técnica e intelectual entre todos los miembros de estos laboratorios (incluidos

los visitantes) constituyeron el medio en el cual Jacob y Monod, primero de manera "individual" (en realidad no hay nada en la ciencia que sea producto de un individuo, como es claro en esta tesis), y luego de manera conjunta, pudieron incorporar a sus sistema experimental de forma rápida y eficiente las nuevas técnicas de la biología molecular, algunas de ellas provenientes de sistemas experimentales "lejanos", por ejemplo, la utilización de plásmidos para sustituir la técnica más familiar de la conjugación bacteriana.

En conclusión, uno de los resultados más importantes de esta reconstrucción del trabajo de Jacob y Monod consiste en ilustrar, así sea en un primer acercamiento, las conexiones íntimas entre lo que he llamado las dos fuentes de diferencias: el contexto social e intelectual, y el desarrollo técnico y experimental.

EPILOGO

François Jacob, Jacques Monod y André Lwoff recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1965.



André Lwoff, Jacques Monod y François Jacob.

BIBLIOGRAFIA

Abir-Am, P.G. 1982. *Essay Review: How Scientists View Their Heroes: Some Remarks on the Mechanism of Myth Construction.* **Journal of the History of Biology**, Vol. 15, no. 2, pp. 281-315.

Abir-Am, P.G. 1980. *From Biochemistry to Molecular Biology: DNA and the Acculturated Journey of the Critic of Science Erwin Chargaff. History and Philosophy of the Life Sciences*, Vol. 2, no. Editor M.D.Grmek. Paris. Assistant Ed. B Fantini, Roma. Section II of Pubblicazioni della Stazione Zoologica di Napoli.

Baldwin, R. L. 1979. *Discussions About Proteins.* pp. 203-208. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology.* Academic Press. New York. 246 pp.

Beckwith, J. And D. Zipser (eds). 1970. *The Lactose Operon Cold Spring Harbor Lab. New York.*

Borek, E. 1971. *The Transfer Of Biological Stress In Microorganisms.* pp. 157-164. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life.* Columbia University Press. New York. 312 pp.

Brock, T., Madigan, M. 1993. *Microbiología.* Prentice Hall Hispanoamericana. México. 956pp.

Brunerie, M. 1979. *Once Upon A Time.* pp. 37-42. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology.* Academic Press. New York. 246 pp.

Buc, M. H. 1979. *The Lively Corridor.* pp. 179-182. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology.* Academic Press. New York. 246 pp.

Burian, R.M. 1993. *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**, Vol.26, No.3, Fall 1993, pp. 387-407.

Cambrosio, A. et al. 1994. *Introduction: Immunology as a Historical Object.* **Jour. Hist. Bio.**, Vol. 27, no. 3, 1994, pp. 375-378.

Cohen, G. 1971. *Découverte d'une Perméase dans un Grenier.* pp. 94-97. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life.* Columbia University Press. New York. 312 pp.

Cohen, G. 1979. *Permeability As An Excuse To Write What I Feel.* pp. 89-94. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology.* Academic Press. New York. 246 pp.

Cohn, M. 1979. *In Memoriam.* pp. 75-88. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology.* Academic Press. New York. 246 pp.

Fantini, B. 1990. *Jaques Monod et les Origines de la Biologie*

Moléculaire. **La Recherche**, No. 218, Février 1990, pg.181.

Gaudillière, J.P. 1992-I. *J.Monod, S.Spiegelman et l'Adaptation Enzymatique. Programmes de Recherche, Cultures Locales et Traditions Disciplinaires. Hist. Phil. Life Sci.*, Vol. 14, pp. 23-71.

Gaudillière, J.P. 1992-II. *Biochimistes et Biomédecine dans l'Après-guerre: Deux Itinéraires entre Laboratoire et Hôpital. Sciences Sociales et Santé*, Vol. X, no. 4, pp. 107-147.

Gaudillière, J.P. 1993-I. *Why a New Name? Molecular Strategies at the Pasteur Institute. Paper presented at ISHPSSB meeting. Brandeis University, July 1993.*

Gaudillière, J.P. 1993-II. *Molecular Biology in the French Tradition? Redefining Local Traditions and Disciplinary Patterns. Journal of the History of Biology*, Vol. 26. No. 3, Fall 1993, pp. 473-498.

Girard, M. 1971. *Quarante Degrés à l'Ombre*. pp. 122-128. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life*. Columbia University Press. New York. 312 pp.

Groman, N. 1971. *La Vie Est Dur*. pp. 114-117. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life*. Columbia University Press. New York. 312 pp.

Jacob, F. 1958-1959. *Genetic Control of Viral Functions. pp.1-39. Harvey Lectures. Series 54. Academic Press. New York.*

Jacob, F. 1989. *La Estatua Interior*. Tusquets Editores. Barcelona. 325pp.

Jacob, F., and E.A. Adelberg. 1959. *Transfert de Caractères génétique par incorporation au facteur sexuel d'Escherichia coli. Compt Rend. Acad. Sci.* No.249 pp.189.

Jacob, F., D. Perrin, C. Sanchez et J. Monod. 1960. *L'operon: groupe de gènes à expression coordonnée par un opérateur. Compt. Rend. Des séances de l'Academie des Sciences.* No. 250 pp. 1727-1729.

Jacob, F., and E. Wollman. 1957. *Genetic Aspects of Lysogeny*. pp 468-500. William D. McElroy and Bentley Glass (eds) *The Chemical Basis of Heredity*. The Johns Hopkins Press. Baltimore. 849pp.

Jacob, F. and E. Wollman. 1961. *Sexuality and the Genetics of Bacteria*. Academic Press. New York. 374pp.

Jollit, M. 1979. *A Bit Of Luck*. pp. 31-36. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Judson, H.F. 1979. *El Octavo Día de la Creación. CONACYT y Castell Mexicana. México D.F.*

Kaiser, D. 1971. *Research On Lysogeny At The Service de Physiologie*

Microbienne, 1954-1956. pp. 105-109. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life*. Columbia University Press. New York. 312 pp.

Kjeldgaard, N. O. 1971. *The Unmasking Of The Unseen*. pp. 89-93. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life*. Columbia University Press. New York. 312 pp.

Khun, t.s. 1992. *La Estructura de las Revoluciones Científicas*. Fondo de Cultura Económica. México D.F. 320 pp.

Latour, B. 1987. *Science in Action*. Harvard University Press. Cambridge Mass. 274 pp.

Lehninger, A.L. 1989. *Bioquímica*. Omega. Barcelona. 1117 pp.

Löwy, I. 1994. *Experimental Systems and Clinical Practices: Tumor Immunology and Cancer Immunotherapy*. *Jour. Hist. Bio.*, Vol. 27, no. 3, 1994, pp. 403-435.

Lwoff, A. and Ullman, A. (eds). 1978. *Selected Papers in Molecular Biology by Jacques Monod*. Academic Press. New York. 753 pp.

Lwoff, A. 1979. *Jacques Lucien Monod*. pp. 1-24. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Lwoff, A. and Ullman, A. (eds). 1979. *Origins of Molecular Biology, a tribute to Jacques Monod*. Academic Press. New York. 246 pp.

Monod, J. 1941. *Sur un phénomène nouveau de croissance complexe dans les cultures bactériennes*. *C.R.H. acad. Sci. Paris*. no.212, pp934-936.

Monod, J. 1942. *Recherches sur la croissance des cultures bactériennes*. Herman & Cie. Éditeurs. Paris. 211pp.

Monod, J. 1971. *Du Microbe à l'Homme*. pp. 1-9. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life*. Columbia University Press. New York. 312 pp.

Monod, J. 1978. *Selected Papers in Molecular Biology*. A. Lwoff and A. Ullman (eds). Academic Press. Ney York.

Monod, J., A.M. Pappenheimer et G. Cohen-Bazire. 1952. *La Cinétique de la Biosynthèse de la β -galactosidase chez E. coli Considérée Comme Fonction de la Croissance*. *Biochimica et Biophysica Acta*. No.9 pp. 648-660.

Olby, R. 1974. *The Path to the Double Helix*. University of Washington Press. Seattle. 443 pp.

Pappenheimer, A. M. 1971. *The Evolution Of An Infectious Disease Of Man*. pp. 174-188. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life*. Columbia University Press. New York. 312 pp.

Pappenheimer, A. M. 1979. *Whatever Happened To Pz?* pp. 55-60. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Pardee, A. 1979. *The PaJaMa Experiment*. pp. 109-116. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Pardee, J.W., Jacob, F., and Monod, J. 1958. *Compt. Rend. Acad. Sci.* No. 246. Pg.3125.

Pardee, A., F. Jacob and J. Monod. 1959. *The Genetic Control and Cytoplasmic Expression of "Inducibility" in the Synthesis of β -galactosidase by E. Coli*. *Journal of Molecular Biology*. Vol.1 pp. 165-178.

Perrin, D. 1979. *The Wonderful Year*. pp. 133-136. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Pollock, M. R. 1971. *Back To Pangenesis?* pp. 77-88. Monod, J. and Borek, E. (eds) *Of Microbes and Life*. Columbia University Press. New York. 312 pp.

Pollock, M. R. 1979. *An Exciting But Exasperating Personality*. pp. 61-74. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Prix Nobel. 1965. Imprimerie Royale P.A.. Norstedt & Söner. Stockholm, 1966. 273pp.

Rheinberger, H. J. 1992-I. *Experiment, Difference, and Writing: I. Tracing Proteine Synthesis*. *Stud. Hist. Phil. Sci.*, Vol. 23, no. 2, 1992, pp. 305-331.

Rheinberger, H.J. 1992-II. *Experiment, Difference, and Writing: II. The Laboratory Production of Transfer RNA*. *Stud. Hist. Phil. Sci.*, Vol. 23, no. 3, 1992, pp. 389-442.

Riley, M., A. Pardee, F. Jacob and J. Monod. 1960. *On the Expression of a Structural Gene*. *J. Mol. Biol.* No. 2. pp. 216-225.

Stanier Cohen-Bazire, G. 1979. *Remembrance of Things Past*. pp. 49-54. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Stent, G.S. y R. Calendar. 1972. *Molecular Genetics. An Introductory Narrative*. Freeman and Co. 2a edición. U.S.A. 773 pp.

Stillwell, C.R. 1994. *Thymectomy as an Experimental System in Immunology*. *Jour. Hist. Bio.*, Vol. 27, no. 3, 1994, pp 379-401.

Suarez, E. 1995 (1996). *El origen de disciplinas como integración de tradiciones científicas: el caso de la evolución molecular*. Tesis de

doctorado . Facultad de Ciencias, UNAM.

Torriani, A. 1979. *Le Labo de Jacques*. pp. 43-48. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Ullman, A. 1979. *Being Around*. pp. 165-170. Lwoff, A. and Ullman, A. (eds) *Origins of Molecular Biology*. Academic Press. New York. 246 pp.

Volkin, E., and L. Astrachan. 1957. *RNA metabolism in T2-infected E. Coli*. pp. 686-694. McElroy, W., and B. Glass (eds). *The Chemical Basis of Heredity*. Johns Hopkins Press. Baltimore. 849pp.

Watson, J.D. (1968) 1981. *La doble hélice*. CONACYT. México D.F. 211 pp.

Watson, J.D. and F.H.C. Crick. 1953. *Molecular Structure of Nucleic Acids*. *Nature*, Vol. 171, no. 4356, pp. 737-738.

Zallen, D.D. 1993. *Redrawing the Boundaries of Molecular Biology: The case of Photosynthesis*. *Jour. Hist. Bio.*, Vol. 26, no. 1, 1993, pp. 65-87.