



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE FILOSOFÍA Y LETRAS
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FILOSÓFICAS

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

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN FILOSOFÍA DE LA CIENCIA
PRESENTA

VIVETTE GARCÍA DEISTER

DIRECTORA: DRA. EDNA SUÁREZ DÍAZ



MÉXICO, D.F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

Prólogo.....	5-7
Agradecimientos.....	9-11
Introducción general	13-19
Capítulo 1 El lugar de la regulación genética en la historia de la biología.....	21-63
1.1 Introducción	
1.2 Transiciones en la historia de la biología molecular	
1.3 Tendencias y herramientas historiográficas	
1.4 La ciencia organizada alrededor de problemas: visión que persiste	
1.5 El manejo de la complejidad más allá de la solución de problemas	
1.6 Enfoque interdisciplinario y estructura de la tesis	
Capítulo 2 Historias del operón	65-115
2.1 Introducción	
2.2 Pastorianos y renegados	
2.3 Investigar la lisogenia en el ático o cómo ingresar a la iglesia del fago	
2.4 No lo llames crecimiento bifásico, llámalo <i>diauxie</i>	
2.5 Inducción erótica y coito interrumpido	
2.6 Jacob, Mood y el interruptor	
2.7 Redes informales, políticas científicas y la visión que persiste	
Capítulo 3 Genes en batería y otros ausentes en la historia de la regulación genética	117-159
3.1 Introducción	
3.2 El eclipse del operón y la pregunta sobre el desarrollo	
3.3 DNA-satélite: una estructura en busca de una función	
3.4 El modelo excéntrico de Britten y Davidson	
3.5 El paisaje de la regulación	
3.6 Genes partidos y regulación: dos escuelas de pensamiento	

Capítulo 4 <i>Ceci n'est pas un éléphant: historias actuales (y futuras)</i>	
de la regulación genética	161-203
4.1 Introducción	
4.2 Biocomplejidad, bioinformática y biotecnología	
4.3 De erizos, humanos y robots: el contexto de producción en el laboratorio de Eric Davidson	
4.4 Redes de computadoras, redes sociales, redes de regulación genética	
4.5 La ciencia de la regulación: ni grande ni organizada alrededor de problemas	
Capítulo 5 Conclusiones	205-213
5.1 Trayectorias de la regulación genética y nuevas historiografías	
5.2 Hacia una noción gerencial del manejo de la complejidad	
5.3 Reflexiones finales sobre el discurso de redes	
Bibliografía	215-236
Glosario de términos biológicos	237-254
Apéndices	255-278
Historia ilustrada del operón	
Tradiciones de investigación en la elucidación del modelo del operón	
Tabla 3.1. Modelos de regulación eucarionte publicados entre 1969 y 1973	
Análisis temporal de publicaciones sobre redes de regulación genética (GRN)	
Libro blanco: argumentos para la secuenciación del genoma de <i>S. purpuratus</i>	
Póster conmemorativo de la secuenciación del genoma de <i>S. purpuratus</i>	

Prólogo

“Si hay un trabajo que puede hacerse desde una butaca, es la filosofía”, dijo Timothy Williamson, un reconocido filósofo británico, para luego escudriñar a fondo el método tradicional de la filosofía, que utiliza sólo el pensamiento, sin observación y sin experimento. O, si queremos reconocer el carácter social de la empresa filosófica: el pensamiento que se realiza sin observación y sin experimento, desde varias butacas. Las herramientas con las que se ha practicado este método, y las escuelas filosóficas que las han utilizado son muchas y variadas¹. Pero lo que yo rescato de mis estudios de posgrado no tiene mucho que ver con el óptimo aprovechamiento del pensamiento confinado a la butaca. Al contrario. He aprendido que, al menos en la filosofía de la ciencia, son pocos los filósofos que hoy se sientan cómodamente en asientos acolchados a tomar café, formular generalizaciones y diseñar escenarios imaginarios donde ponerlas a prueba. Los escenarios ya existen, son diversos y ricos en contenido, y la labor del filósofo es levantarse del asiento y adentrarse en ellos. Puesto que las ciencias contemporáneas son el resultado de una compleja transformación no sólo de sus prácticas y sus teorías, sino también de su organización, su normatividad y su tecnología, hacer filosofía de la ciencia hoy conlleva la necesidad (¿obligación?) de traspasar algunas fronteras disciplinarias, de transitar el territorio de la interdisciplinariedad.

Mis mentores son estudiosos que se entrenaron como filósofos, historiadores, sociólogos o biólogos (en algunos casos, más de una de estas opciones), y son personas excepcionales que se han convertido en verdaderos practicantes de la interdisciplinariedad en el curso de sus carreras académicas. De ellos he aprendido cómo la historia, la filosofía, y los estudios sociales de la biología se articulan en un campo indagación amplio, aunque también puntilloso. Ellos también me expusieron a una situación que quizás sea distintiva de mi generación: he tenido que aprender, desde el comienzo de mi educación de posgrado, y al tiempo que me especializaba en una de estas áreas —en mi caso, la filosofía de la ciencia— cómo hacer trabajo interdisciplinario. (Una generación anterior, los filósofos con preocupaciones históricas, y los historiadores y sociólogos con preocupaciones filosóficas

¹ T. Williamson ocupó la Cátedra Gaos del Instituto de Investigaciones Filosóficas de la UNAM del 25 de septiembre al 18 de octubre de 2006, periodo durante el cual dictó una serie de conferencias en torno a la filosofía analítica y sus métodos.

posibilitaron esta situación al organizar la embestida contra quienes defendían que la ciencia opera en una burbuja, libre de las ataduras del tiempo, la política, la ideología, los mercados, la industria o la psicología.) Como resultado de ello, mi tesis doctoral es un lugar donde las relaciones entre la historia, la filosofía y los estudios sociales de la biología reciente y contemporánea se ejecutan y analizan constantemente. Por esta misma razón, extiendo una nota precautoria: el lector tiene en sus manos un ornitorrinco.

Hace no muchos años, la tesis doctoral de un científico se leía con ánimo de culminación; la de un humanista con hambre de generalidad. Hoy nadie espera que en su tesis doctoral un biólogo revele el secreto de la vida, y del historiador y del sociólogo se aceptan gustosamente esos análisis ultra localizados que llamamos estudios de caso. El oficio de escribir disertaciones ha cambiado. Está sometido en igual medida a los vaivenes de la historiografía que a los caprichos de la economía en la sociedad del conocimiento.

Si, como dice Juan Villoro acerca del producto actual del periodista, “una crónica lograda es literatura bajo presión”, una tesis doctoral terminada es investigación a contrarreloj. Ideas jóvenes y con fecha de caducidad que se redactan con el ritmo del metrónomo. Más que autoridad, lo que la versión impresa de estas ideas concede a sus autores es el derecho a explorarlas con mayor detenimiento. Más que determinar una identidad profesional (felicidades señorita, usted ha mostrado estar capacitada para ejercer la filosofía analítica), en la tesis doctoral se vislumbra un estilo de razonamiento propio y se esboza el camino que ha de seguirse en la persecución de las ideas. La tesis doctoral no es el final de la educación, sino el comienzo de la vida intelectualmente productiva.

Como el ensayo-centauro de Alfonso Reyes y la crónica-ornitorrinco de Juan Villoro, el objeto que el lector tiene en sus manos no está exento de hibridaciones. De los estudios de la ciencia obtiene el particularismo histórico y social —lo opuesto a “la visión desde ninguna parte” que recomendaba Nagel; de la historiografía, el método de la casuística —único remedio contra el miedo a generalizar; de la ciencimetría, la afición por los documentos y el reto de sustentar con datos alguna objetividad; de la sociología, el consejo ortopédico (dice Latour que una sociología de la ciencia está lisiada desde el principio si cree que los resultados de la sociología van a explicar los de las demás ciencias); de la filosofía, la sospecha sistemática y la

pregunta inicial. Alguna vez dijo un filósofo que el proyecto de escribir una tesis doctoral interdisciplinaria estaba destinado al fracaso. Confío en que este trabajo es un esfuerzo decoroso por desmentirlo, pero no dejo de asumir los riesgos que conlleva semejante tarea.

Vivette García Deister
Ciudad Universitaria
octubre de 2009

Agradecimientos

Mi trabajo de investigación doctoral transcurrió en tres instituciones de gran prestigio académico, cada uno de los cuales aportó experiencias invaluableles y me dio a conocer perspectivas y dinámicas de investigación muy distintas que me ayudarían a articular un estilo personal. En la Universidad Nacional Autónoma de México, el Instituto de Investigaciones Filosóficas (IIF) me acogió como estudiante asociado de 2006 a 2008. En sus seminarios de investigación presenté los primeros avances de mis indagaciones y recibí las primeras críticas a mi trabajo. En este sitio conocí a dos de mis maestros más influyentes: el filósofo Sergio Martínez, y el multifacético Carlos López Beltrán. Entre los investigadores más jóvenes del IIF, Axel Barceló y Gustavo Ortiz Millán estuvieron siempre dispuestos a dialogar conmigo; de ellos he aprendido que la filosofía puede tocar muchas esferas de la vida. También, no lo voy a negar, en los pasillos de este Instituto conocí a mi esposo, Juan Antonio Cruz Parceró, quien por tener acceso “privilegiado” a la trayectoria inevitablemente sinuosa de mis investigaciones, se ha visto en la necesidad de fungir como animador o consejero en más de una ocasión. Agradezco todo el amor y el aliento que me brindó para concluir esta tesis.

En la Universidad de California, Davis, James Griesemer me ofreció el apoyo institucional y económico para realizar una estancia de investigación de enero a mayo de 2006. Agradezco a Jim no sólo el honor de haberme nombrado un miembro “emérito” de su laboratorio, sino también las conversaciones que tuvimos cada viernes durante cinco meses y que hemos continuado, aunque esporádicamente, por correo electrónico durante los últimos tres años. Durante el tiempo que estuve en California también establecí una relación académica con Elihu Gerson, cuyo trabajo y pensamiento fue una de mis primeras aproximaciones al campo de la sociología de la ciencia.

He tenido la fortuna de formar parte del Laboratorio de Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología que dirigen Edna Suárez y Ana Barahona en la Facultad de Ciencias de la UNAM durante algún tiempo, pero en los últimos tres años me he incorporado a sus actividades de manera más activa. De estas investigadoras he recibido tantas bondades, que podrían describirse nada menos que como un flujo

constante de apoyo y de conocimiento. Edna Suárez es la mejor directora de tesis que pude haber tenido. Además de ser una investigadora de primer nivel, es generosa con su tiempo y con sus conocimientos. A pesar de que nuestra relación tutora-alumna tiene una larga trayectoria, de Edna he aprendido siempre cosas nuevas y nunca ha dejado de sorprenderme. Fue a través del proyecto de investigación “Evolución y herencia: genética y epigenética” que dirigió en colaboración con Ana Barahona y Hans-Jörg Rheinberger (director del Departamento III del Instituto Max Planck de Historia de la Ciencia de Berlín), que tuve la oportunidad de realizar en el MPIWG tres estancias de investigación. Agradezco a Rheinberger el apoyo institucional que me brindó durante cada estancia (en los años 2007, 2008 y 2009) así como la hospitalidad de su grupo de investigación. Las conversaciones que entablé con este notable investigador y con Christina Brandt, Christian Reiss, Silvia Caianiello y Mathias Grote, fueron importantes para concretar distintos aspectos de mi investigación. A través de este proyecto también conocí a algunos practicantes de los estudios culturales de la ciencia, entre los cuales destaca Stefan Willer. Mi acercamiento a este campo sin lugar a dudas aportó algo a mi manera de realizar estudios de la ciencia.

Fuera de un marco institucional, pero no de uno académico, quiero agradecer a Peter Taylor el interés que ha mostrado en mi formación interdisciplinaria, así como la invitación a formar parte de su iniciativa de ciencia y cambio social (los New England Workshops on Science and Social Change).

Mucha de la investigación que subyace esta tesis es de carácter bibliométrico. Aprendí a utilizar y a cuestionar las bases de datos de las ciencias biomédicas de Layla Michán, investigadora rigurosa de la Facultad de Ciencias, quien en buena medida debe considerarse como una colaboradora de esta investigación.

Agradezco a Víctor Anaya su disposición a escudriñar la ciencia “obsoleta” y a proveerme de valiosas fuentes primarias. También agradezco a Martín Bonfil y a Darío Vasconcelos su presencia lúcida y constante durante este tiempo.

Recibí de la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM una beca para realizar estudios de doctorado (2006-2008). Del proyecto PAPIIT IN308208 (Ciencia, arte y sociedad: 150 años de El Origen de las Especies) recibí una beca para presentar mi examen de candidatura (marzo a agosto de 2008). De un convenio Alemania-México (PROALMEX CONACYT/DAAD) recibí apoyo económico para realizar tres estancias de investigación, cada una de un mes de duración en el Instituto

Max Planck de Historia de la Ciencia (2007, 2008 y 2009). El Posgrado en Filosofía de la Ciencia también me apoyó económicamente para presentar avances de mi investigación doctoral en el congreso bianual de la International Society for the History, Philosophy, and Social Studies of Biology (Exeter 2007).

Agradezco a mi directora de tesis y a los miembros de mi jurado: Carlos López Beltrán y Matilde Luna, investigadores de la UNAM; James Griesemer y Antonio Arellano, miembros externos a la UNAM, su interés por leer mi trabajo y enriquecerlo con sus observaciones. En lo que a mi futuro profesional se refiere, quiero agradecer de manera muy especial a Carlos López Beltrán el haberme postulado para realizar un atractivo posdoctorado en el Departamento de Antropología Social de la Universidad de Manchester. También agradezco a Peter Wade, director del proyecto en el cual se inscribe el posdoctorado, el haberme elegido para ocupar este puesto. Tengo la certeza de que a través de éste terminará de consolidarse mi formación interdisciplinaria.

Por último, quiero agradecer a mi hermana Erika García el apoyo emocional, económico y logístico que me brindó (aun sin entender muy bien de qué se trataba mi doctorado) durante todo este tiempo. La conclusión de esta tesis simplemente no habría sido posible sin ella. Espero que el resultado de tantos sacrificios suyos le sea satisfactorio.

Introducción general

Hay tantas caracterizaciones de ‘complejidad’, como filósofos, científicos, historiadores y sociólogos dispuestos a investigarla. Yo misma me he enfrentado a las nociones de sistemas complejos de Von Bertalanffy (1968) y de Simon (1962); a los sistemas sociales complejos de Luhmann (2007); a las clasificaciones de complejidad que ofrecen Wimsatt (1974), Rheinberger (1997) y Mitchell (2003). Pero, al confrontar estos discursos con lo que pronuncian los científicos, he descubierto que —independientemente de los esfuerzos que hacen los filósofos y los sociólogos por distinguir entre diversos tipos de complejidad y demarcar los espacios en los que éstos se identifican— para los científicos no tiene mucho sentido separar la complejidad del objeto de estudio de la complejidad de la empresa científica mediante la cual se proponen investigarlo. Incluso, salvo en casos muy específicos, tampoco tiene sentido definirla. Comparto el agnosticismo de McShea (1996, 2002) respecto a la posibilidad de definir este concepto de manera biológicamente significativa, dado que la evidencia a favor de una tendencia evolutiva hacia el incremento de la complejidad es endeble. Este autor ofrece criterios para “medir” la complejidad de los organismos, no sin antes hacer un análisis crítico de las maneras como este concepto se usa en la literatura científica. Yo no me ocuparé de las investigaciones que buscan caracterizar la noción de complejidad o medirla, sino de la manera como los científicos la asumen o se enfrentan a ella en sus prácticas. Para muchos científicos lo complejo es, llanamente, aquello que no se puede controlar, lo impredecible, lo que tiene causas múltiples y difíciles de identificar, lo que genera sorpresas, lo que es fuente de confusión y ambigüedad aquello que se cuele en el sistema experimental y que reaparece recurrentemente como un indicador de la ignorancia, lo que se presenta en forma de una apabullante cantidad de datos, el fantasma que habita el laboratorio. Y las maneras en que los científicos lidian con esta complejidad —su complejidad— tocan simultáneamente los órdenes tecnocientífico y social, por lo que cualquier examen de la gestión de la complejidad debe hacerse a partir de un análisis situado, y desde una perspectiva interdisciplinaria que incluya la filosofía, la historia y la sociología de la ciencia.

Tradicionalmente, la relación entre estos campos de estudio se ha expresado por medio de preocupaciones historiográficas y metodológicas, en los trabajos de investigadores veteranos (filósofos e historiadores, principalmente), que han desarrollado un conocimiento fino del campo tras muchos años de práctica, a través de algunas manifestaciones intelectuales —en contra de lo que Peter Galison llama la historiografía de la guerra fría, por ejemplo¹— y una enorme producción (nombres como Pnina Abir Am, Richard Burian, Soraya de Chadarevian, Frederic Holmes y Hans-Jörg Rheinberger son los que primero vienen a la cabeza). En su diagnóstico del campo de la historia y la filosofía de la ciencia, Galison apunta que “así como los filósofos hoy en día tienen poco interés en perseguir *la* teoría general del cambio científico, los historiadores tienen aun menos interés en producir macetas con ejemplos que confirmen o refuten esta o aquella imagen ecuménica” (Galison 2008, p. 112). Hoy, cada vez se piensan menos desde el escritorio las preguntas que se hacen los filósofos y los historiadores de la ciencia. Además, estas preguntas tienden a mezclarse, lo cual obliga a examinar los métodos que se han usado hasta ahora para plantearlas y su permeabilidad a lo que se está importando de otros campos del conocimiento, como la sociología, la antropología o la etnografía. Éste es, a grandes rasgos, el entorno académico en el cual sitúo mi investigación, con algunas salvedades.

Uno puede plantearse, al modo de Galison, un conjunto de cuestiones metodológicas e historiográficas que requieren un estudio serio desde la historia y la filosofía de la ciencia: preguntas acerca del uso de categorías de análisis, como contexto o historicidad; preguntas en torno a la argumentación histórica, la explicación local (microhistórica) y la global (macrohistórica). A partir de ahí, se podría articular una respuesta útil y coherente a la pregunta: “¿Cuál es el tipo de narración que buscamos —histórica y filosóficamente— cuando pretendemos abordar la ciencia no como una generalidad vacua sino en su formación específica, local?” (Galison 2008, p. 111). En mi caso ocurre algo diferente. Para mí, las preguntas historiográficas se establecieron como el terreno fértil donde la historia, la filosofía y

¹ Por historiografía de la guerra fría Galison se refiere a la propensión a dividir los objetivos de la investigación histórica “a lo largo de un eje de autonomía y dependencia” (respecto del contexto social, sobre todo) durante los cuarenta o cincuenta años posteriores a la segunda guerra mundial, y que dio como resultado la oposición entre internalistas y externalistas (Galison 2008). El trabajo de los autores que menciono abajo se sobrepone a esta división, logrando hacer aportaciones como la noción de “ruta de investigación” (Holmes) y la de “sistema experimental” (Rheinberger), que enfatizan la historicidad de las ideas y de las prácticas científicas, y que permiten articular los dominios “interno” y “externo”.

los estudios sociales de la ciencia convergen, el lugar donde la investigación propiamente interdisciplinaria se puede practicar. Más que sumarme al esfuerzo (de cualquier manera necesario y válido) de dar respuesta a esta serie de preguntas puntuales, yo examino relaciones. Desde mi punto de vista, un análisis de la historiografía de la biología del siglo XX (y lo que llevamos del XXI) permite descifrar las relaciones entre la historia, la filosofía y la sociología de la ciencia contemporáneas. El eje conductor de mi tesis es, por consiguiente, historiográfico.

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

Los primeros modelos moleculares de regulación genética para eucariontes, publicados entre 1969 y 1973, no sólo indican una transición en la historia de la biología molecular (la cual tiene que ver, entre otras cosas, con el cambio del contexto de investigación de las bacterias a las células de organismos superiores²), sino también un giro o vacío historiográfico, pues hay una notable ausencia de historias de la regulación genética durante este periodo y los años que le siguen. Podría sospecharse que los historiadores no se han ocupado de estos modelos porque, al considerarse (retrospectivamente) poco exitosos o incluso equivocados, han hecho un tratamiento asimétrico del conocimiento en materia de regulación genética. “El historiador logra hacer esto”, dicen Shapin y Schaffer (1985), “poniéndose del lado del conocimiento aceptado y usando la explicación causal que ofrece el ganador acerca de su oponente como su propia explicación” (*ibid.*, p. 11). Esta estrategia ha sido muy criticada por los historiadores de la ciencia, sobre todo por aquellos en

² En sentido estricto, se trata de un retorno a los organismos superiores. Los modelos clásicos de la biología, organismos como la mosca *Drosophila* o el maíz *Antirrhium*, se utilizaban en estudios de genética clásica desde el comienzo del siglo XX y, durante la segunda mitad de ese siglo, se sustituyeron por bacterias y virus para el análisis genético molecular.

quienes ha influido la sociología del conocimiento científico³. Pero la confluencia temporal entre el modelo del operón y el primer modelo de regulación para células “superiores”, el modelo de genes en batería publicado por Roy Britten y Eric Davidson en 1969, no fue controversial en este sentido. Jacob y Monod no estaban de acuerdo con las propuestas teóricas de Britten y de Davidson para el caso de organismos eucariontes, y viceversa; pero sus modelos no competían entre sí por la validez ni por la primacía. De hecho, como muestro en el capítulo 3, el paisaje de la regulación genética durante esos años era variado en contenido (los modelos diferían en los mecanismos propuestos y en las funciones que podían desempeñar el mismo tipo de estructuras), nacionalidad (había proponentes europeos, norteamericanos, un australiano y un soviético) y campos de estudio (los análisis provenían de departamentos de patología, bioquímica, cancerología, magnetismo terrestre, embriología experimental, biología molecular, biología teórica).

Sin duda, uno de los primeros partidarios de modelar la dinámica genética en términos de redes fue Stuart Kauffman, quien en 1969 publicó un artículo en el que proponía que el estado de expresión de los genes (“encendido” o “apagado”) podía representarse por una colección de variables booleanas de acuerdo con ciertas reglas lógicas que se construyen con base en la naturaleza represora o activadora de los factores de transcripción que regulan el estado de expresión de los genes (Kauffman 1969). Como escribe Maximino Aldana, investigador de la UNAM experto en dinámica de sistemas complejos, “por muchos años el modelo de Kauffman fue considerado como un modelo sobresimplificado de lo que debería ser una red genética, y nadie (tal vez con excepción del mismo Kauffman) esperaba que este modelo fuese capaz de producir resultados biológicamente relevantes” (página personal). Pero con el tiempo, el modelo rindió frutos y varios investigadores (incluyendo mexicanos, como la genetista molecular Elena Álvarez-Buylla) mostraron experimentalmente que el modelo de Kauffman podía dar cuenta de

³ La sociología del conocimiento científico (SSK, por sus siglas en inglés) defiende un principio básico de simetría, también llamado “relativismo metodológico”. Éste sostiene que todo análisis histórico o sociológico de un debate científico no puede ni debe asumir, de forma asimétrica, que una posición es verdadera mientras que la otra es falsa, y luego proceder a explicar únicamente las fuerzas sociales que produjeron los conocimientos “falsos” y su resistencia a la “verdad” (la cual, se asume, es producto de causas naturales y no de fuerzas sociales). La SSK recomienda, en cambio, identificar los factores sociales o “extra-científicos” que operan en ambos lados de la controversia. Un trabajo reciente que narra la historia de la controversia entre la teoría del equilibrio puntuado y el neodarwinismo sin caer en un tratamiento asimétrico, y que además toma en cuenta las recomendaciones historiográficas de Shapin y Schaffer, es el de V. Cachón (2008).

algunos patrones de expresión genética en ciertos organismos, como la planta *Arabidopsis thaliana*. El trabajo de Kauffman ha ocupado ya a algunos historiadores y filósofos de la ciencia (e.g., Wimsatt 1994; Richardson 2001; Pigliucci 2007), sobre todo con respecto a los aspectos de auto-organización, evolución y desarrollo de los sistemas complejos⁴. Pero éste rara vez se contrasta con trabajos contemporáneos en materia de regulación genética. Quizás una de las razones por las que se ha tratado en este sentido es porque, como sostiene el historiador Michel Morange (en prensa), cuando Stuart Kauffman describió su modelo, “su mayor fuente de inspiración fue el trabajo de Ernst Hadors sobre la mosca *Drosophila*. También se refirió al trabajo de René Thomas y otros investigadores sobre el bacteriófago *lambda*; pero no hizo referencia al trabajo de Monod y Jacob” (*ibídem*; ver también Kauffman, 1973). En contraste, el trabajo de Britten y Davidson da la impresión de poseer una continuidad teórica (sobre todo a la luz de sus éxitos actuales) con las investigaciones de Jacob y Monod. A pesar de ello, el trabajo de Eric Davidson y Roy Britten no ha recibido suficiente atención por parte de los historiadores y filósofos (Evelyn Fox Keller ha analizado su trabajo más reciente y Michel Morange le ha dedicado unas cuantas líneas en su historia de la biología molecular), y ésta es una de las razones por las cuales yo me ocupo de él. Otra razón es de corte más metodológico. Como escriben Gorbach y López Beltrán (2008) a propósito de narrar la historia de las ciencias, “situar la actividad es un poco sitiar la actividad” (*ibid.*, p. 22). Si bien el perímetro en el que se inscribe mi análisis no es de índole geográfico, elegir ocuparme de Britten y Davidson tiene como una de sus consecuencias excluir el trabajo de Kauffman (además, no hay evidencia bibliométrica de colaboración o intersección entre ellos).

Históricamente, la estrategia estándar para lidiar con el conocimiento rechazado ha sido el olvido o el desecho (con la justificación de que se trata de conocimiento equivocado y que por lo tanto es irrelevante para la historia de la ciencia), pero la notable ausencia de una historia de la regulación genética durante los años sesenta y setenta no obedece sólo a ese hábito. Dicho vacío historiográfico no se debe tanto al menosprecio de los modelos propuestos durante este tiempo, como al

⁴ Desde los años sesenta ha habido una proliferación de propuestas teóricas que buscan explicar la complejidad de los sistemas vivos (Simon 1962; von Bertalanffy 1968; Kauffman 1995; Holland 1996; Clark 2002; Sole *et al.* 2002; Mainzer 2003). También han proliferado los programas de investigación científica que caracterizan y analizan diversos tipos de sistemas complejos, como el programa multidisciplinario que tiene sede en el Instituto Santa Fe de ciencias de la complejidad, fundado en 1986 y localizado en Nuevo México, del cual Kauffman es un miembro activo.

hecho de que la historiografía que ha dado cuenta del modelo exitoso (previo) del operón deja de ser sostenible al intentar aplicarse a los modelos de regulación de células superiores. En el caso del operón, los objetos científicos se estabilizan en sistemas experimentales durante las prácticas y generan inscripciones (Rheinberger 1997) que finalmente se atrincheran en modelos generales: soluciones a problemas científicos, conforme a la historiografía de resolución de problemas. En los otros casos, el proceso es diferente. Los científicos ponen a prueba conceptos, modelos y especulaciones teóricas que, con el tiempo, generan formas novedosas de producir conocimiento, algunas de las cuales se institucionalizan en prácticas científicas sin ser soluciones a problemas. El resultado de esta particular asimetría es la suspensión del interés por parte del historiador en los modelos de los años sesenta y setenta, quien más bien se ocupa de otras trayectorias intelectuales y disciplinares durante la segunda mitad del siglo XX, relegando la regulación genética a un segundo plano (e.g., Morange 1988).

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

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

La tesis de mi investigación es que los modelos de regulación genética no se sustituyen unos a otros conforme van resolviendo problemas, sino que son respuestas

provisionales a las preguntas que se formulan los científicos en un determinado contexto, atendiendo al establecimiento y el uso de tres tipos de tecnologías: la material, la literaria y la social (Shapin y Schaffer 1985). Estas respuestas no se obtienen *a pesar* de la complejidad de los objetos de estudio, sino *a partir* de ella, lo cual implica gestionarla en varios niveles de organización. Caracterizo el manejo de complejidad como una perspectiva histórica, filosófica y sociológica (una alternativa a la visión de la ciencia que resuelve problemas) que ofrece los medios para identificar las distintas tecnologías mediante las cuales los científicos gestionan la complejidad. Esta caracterización toma en cuenta el desarrollo histórico de los modelos de regulación genética y su carácter discontinuo. Por último, en el capítulo 5 planteo las conclusiones de mi trabajo y exploro brevemente las posibles repercusiones que la aplicación de la perspectiva del manejo de complejidad tiene para la historia, filosofía y estudios sociales de la ciencia contemporánea.

1

El lugar de la regulación genética en la historia de la biología

1.1 Introducción

La bacteria *Escherichia coli* y el erizo de mar *Strongylocentrotus purpuratus* son organismos muy diferentes. Uno es unicelular y su material genético no está contenido dentro de un núcleo (es procarionte) mientras que el otro es un animal multicelular compuesto por células eucariontes. Estas células se transforman durante el desarrollo embrionario a través de un proceso de diferenciación al cabo del cual se especializan en distintos tipos celulares. A pesar de estas diferencias, en ambos organismos existe una actividad diferencial de los genes en las distintas etapas de sus ciclos de vida, en función de sus condiciones fisiológicas o ambientales, y tanto la bacteria como el erizo de mar han sido —y siguen siendo— utilizados como sistemas experimentales en la dilucidación de los mecanismos que coordinan esta actividad diferencial. Los estudios metabólicos que se realizaban en *E. coli* desde la primera mitad del siglo XX dieron lugar al operón *lac*, el primer modelo de la regulación coordinada de la expresión de varios genes implicados en una ruta metabólica: el aprovechamiento de la lactosa. El operón *lac* está formado por seis elementos: tres genes estructurales, promotor, operador y terminador, y constituye el ejemplo canónico de un mecanismo de regulación genética en las bacterias. Este modelo se produjo en un modesto laboratorio de bacteriología localizado en el ático del Instituto Pasteur, en París, donde François Jacob y Élie Wollman (junto con un par de técnicos) realizaban experimentos relativamente sencillos y de bajo costo, bajo la dirección de Jacques Monod. Aunque estos científicos utilizaban microscopios ópticos, cepas de bacterias, azúcares y medios de cultivo que ya estaban disponibles en el laboratorio e incluso, en ocasiones, utilizaban instrumentos que provenían de la cocina de algún investigador (la licuadora Waring, el modelo más comercial en Estados Unidos durante los años cincuenta, fue utilizado en uno de sus célebres experimentos¹), el ático

¹ Ver figura 2.3 del capítulo 2.

del Instituto Pasteur contaba con una cultura material de vanguardia y fue uno de los sitios más concurridos por los practicantes de la incipiente biología molecular durante la primera mitad del siglo XX.

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

Hay una constante transferencia de tecnología; una disponibilidad prácticamente ilimitada de material embriológico necesario para el aislamiento de moléculas raras, como factores de transcripción;... la posibilidad de realizar cultivos *in-house* de la especie con la que trabajamos, *Strongylocentrotus purpuratus* (en un sistema de cultivo especial que desarrollamos en el Kerckhoff Marine Laboratory). A

estas alturas tenemos una colección inusualmente rica de cDNA [DNA complementario] y bibliotecas genómicas de erizos de mar, una buena cantidad de ESTs [“expressed sequence tags”, por sus siglas en inglés] y datos genómicos, y un repertorio extenso de tecnologías moleculares efectivas (página web del laboratorio de Eric Davidson en Caltech).

¿Cómo es que llegamos del operón *lac* a las GRN? Esta pregunta requiere una reconstrucción histórica que relacione ambos eventos y que atienda a los tipos de herramientas y prácticas que posibilitaron la construcción de estos modelos, a las tradiciones científicas que dictaron el modo de aplicación de estas herramientas y los conceptos que se han incorporado en los modelos, pero también a los mecanismos sociales que hacen posible su producción. Así, los estudios genéticos que comenzaron a realizarse en Francia (en particular, en el Instituto Pasteur) hacia finales de los años cincuenta son el resultado de la articulación de diferentes tradiciones y culturas científicas locales. Pero dicha articulación de tradiciones, así como la estabilización del tipo de técnicas y sistemas experimentales que dieron lugar al modelo del operón, no hubiera sido posible sin el establecimiento de redes informales de colaboración (Gaudillière 1993) que se apoyaban en las políticas científicas de fundaciones privadas durante el periodo entre las dos guerras mundiales, y en las agencias gubernamentales de los países aliados (principalmente de Francia, Estados Unidos y el Reino Unido) durante la posguerra. Por otra parte, el esfuerzo por dar cuenta de la arquitectura de las redes de regulación genética en Caltech obedece a la naturaleza híbrida (bioinformática) del objeto de estudio, a la dinámica de las operaciones entre los tres centros asociados al laboratorio de Davidson (GTF, KML y CCRG), así como a los compromisos adquiridos con la comunidad científica (generalmente mediados por las instituciones que financian los proyectos), a las políticas estadounidenses de apoyo a la investigación básica en las ciencias biomédicas desde el término de la segunda guerra mundial, y a los vínculos establecidos entre investigadores de diferentes grupos (colaboraciones, rivalidades, coautorías), donde el tamaño del laboratorio influye en la cantidad y disponibilidad de datos genómicos y perfila el tipo de colaboraciones que se establecen con otras instituciones (Hilgartner 2004).

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

Sería difícil concebir hoy el estudio de la regulación coordinada de la expresión genética en ausencia de computadoras, bases de datos y demás recursos asociados a la bioinformática. Pero es necesario reconocer que, como dominio de investigación, la regulación genética es la consecuencia de una serie de transformaciones en las prácticas biomédicas que iniciaron en la primera mitad del siglo XX y que se acentuaron dramáticamente después de la segunda guerra mundial (Wright). En la década de 1960 ocurrieron cosas interesantes para la regulación genética. Se publicaron los primeros modelos de regulación para bacterias y células superiores. Al mismo tiempo, la biología entró de forma contundente a la era de la información. Este fenómeno se puede apreciar en tres niveles de inspección que Shapin y Schaffer (1985) denominan las tecnologías literaria o discursiva, material y social de la ciencia². Respecto de la tecnología literaria,

² Shapin y Schaffer (1985) inician el uso de esta terminología para indagar cómo se estabilizaron las prácticas experimentales en la química de gases durante el siglo XVII y cómo esas prácticas generaron conocimiento confiable. Aunque los sitios de producción de conocimiento en los que trabajaban los filósofos naturales Robert Boyle y Thomas Hobbes, en torno a los cuales discuten Shapin y Schaffer, son muy distintos a los laboratorios del siglo XX y a las instalaciones de los centros de investigación en la actualidad, esta terminología es útil porque puede utilizarse en cualquiera de estos casos para explicar cómo

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

Estos cambios genéricos y el papel cada vez más importante que han representado los datos y la información en las ciencias biológicas se denomina el “giro informacional” (Beaulieu 2004; Wouters *et al.* 2002). Entre 1918 y 1939, los diversos procesos técnicos, sociales y culturales descritos arriba contribuyeron a la circulación de moléculas (principalmente proteínas) como agentes causales y, por lo tanto, como unidades de análisis de los procesos biológicos conforme a la “visión molecular de la vida” (Kay

las prácticas experimentales que utilizan cierta tecnología material cristalizan formas específicas de organización social las cuales son “dramatizadas” en la exposición discursiva de los hallazgos experimentales (Shapin y Schaffer 1985, p. 25). Habría que agregar una salvedad a mi uso de la terminología de Shapin y Schaffer, sin embargo. Estos autores se ocupan de la controversia entre Boyle y Hobbes acerca de los medios legítimos para obtener conocimiento científico (el primero valoraba el experimento mientras que el segundo lo repudiaba). Para estos autores la controversia científica, como unidad de análisis historiográfico, está anclada en una visión de la ciencia como actividad de resolver problemas por cuanto las controversias demandan una solución y la labor del sociólogo y del historiador es averiguar de qué manera “las soluciones a los problemas del conocimiento están enraizadas en las soluciones prácticas al problema del orden social”, donde “diferentes soluciones prácticas al problema del orden social encapsulan soluciones prácticas contrastantes al problema del conocimiento” (*ibid.*, p. 15). En mi caso, es el problema como categoría histórica, filosófica y sociológica (más que la “verdad” o la “objetividad” en el contexto de una controversia) lo que se examinará desde un punto de vista crítico.

2000). Para la década de los cuarenta ya se había gestado un “alineamiento entre la visión molecular de la vida y la biología molecular”, el cual fue promovido fuertemente por los científicos participantes y ha sido abordado de maneras diferentes por los historiadores” (Chadarevian y Kamminga 1998, p. 1). Con la entrada de las computadoras a los laboratorios se gestó un nuevo alineamiento predicado en el discurso informacional que había promovido la visión molecular de la vida, donde el DNA es un tipo de código computacional y “las líneas de programación que deben ejecutarse para que las operaciones que codifica se lleven a cabo” (Moody 2004, p. 4).

Podemos distinguir dos grandes estrategias para narrar la historia del operón. En la primera, se concibe como un episodio de la historia de la biología molecular y se destacan, por ejemplo, su aportación teórica a la nueva disciplina (Morange 1988) y su tendencia a incorporar metáforas cibernéticas que lo subsumían al discurso informacional de la nueva biología (Kay 1997, 2000). En la segunda, se acentúa su participación en el proceso de *molecularización* de la biología, es decir, en “las prácticas centradas en las moléculas y en las interacciones de distintos grupos sociales durante la creación y la transformación de estas prácticas” (Chadarevian y Kamminga 1998, p. 2). Este segundo tipo de narrativas ubica el operón en la ciencia de la posguerra, por ejemplo, en el contexto de la militarización-industrialización de la ciencia (Yoxen 1982), o en Francia, un entorno que busca despojar los estudios biológicos de su carácter médico (Gaudillière 2002). Se hace hincapié en la creación de alianzas científicas y redes de intercambio de tecnologías, los cambios en la administración científica y sus instituciones, y los procesos de estandarización de las prácticas de laboratorio. Estas estrategias, por supuesto, no son excluyentes, y han sido utilizadas simultáneamente por algunos historiadores (sobresale el trabajo de Kay 1993 a este respecto).

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

regulación genética ha contribuido a entender tópicos tan diversos como el desarrollo, la evolución y el metabolismo, los cuales a su vez informan distintos aspectos de la comprensión de la herencia biológica. Por estas razones, un análisis de la regulación genética bien podría realizarse con miras a hacer una aportación a la historia de la herencia. A pesar de estas características y posibilidades, la regulación genética ha sido generalmente tratada como una trama secundaria de la historia de la biología molecular. Una excepción es lo que ocurre a través del proyecto colectivo sobre la historia cultural de la herencia del Instituto Max Planck de Historia de la Ciencia de Berlín, dirigido por Hans-Jörg Rheinberger (ver reporte de investigación del MPIWG 2006-2007, p. 136: herencia). Aunque mi trabajo se ha alimentado de algunos aspectos de ese proyecto, esta tesis no se ubica bajo la luz brillante del estudio de cartografías genéticas a lo largo del siglo XX (Gaudillière y Rheinberger 2004), sino un poco tras bambalinas. Detrás de la escenografía metodológica de nuestro campo de estudio que le ha dificultado a la regulación genética salir a escena. En este trabajo me propongo ayudar a entender las razones de su ubicación en el telón de fondo, y presento razones por las que merece la pena examinarla de cerca, de una manera menos dependiente de los tópicos que hasta ahora han protagonizado las narrativas.

1.2 Transiciones en la historia de la biología molecular

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

clasificó el desarrollo de la escuela informacional en tres fases: romántica, dogmática y académica.

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

El historiador Michel Morange caracteriza este mismo periodo, que se extiende hasta 1970, como uno de “ciencia normal” (c.f. Kuhn 1962), cuando “la investigación ya no significaba poner a prueba modelos globales, sino armar rompecabezas dentro del

marco de las teorías existentes. Los biólogos moleculares no consideraban haber resuelto los misterios de la biología, pero su entendimiento de los mecanismos moleculares fundamentales parecía suficiente para imaginar cómo los problemas no resueltos (la morfogénesis, el origen de la vida) podían abordarse” (Morange 1988, p. 167). Hans-Jörg Rheinberger sugiere, irónicamente, que el periodo que Stent denomina “académico” y Morange “ciencia normal” se caracterizó, más que por la regencia de un paradigma teórico (dentro del cual operara la ciencia normal y lo robusteciera), por el desarrollo y la utilización de técnicas que provenían del acervo de la matriz disciplinar de la biología: técnicas biofísicas y bioquímicas y procedimientos de la genética clásica. Así, el uso de la cristalografía de rayos X, la microscopía electrónica, la ultracentrifugación, los modelos moleculares, el marcaje radioactivo, la electroforesis, la cromatografía, la genética viral, los mapas genéticos, la conjugación, la transducción y la transformación, contribuyeron de manera importante a la caracterización molecular de los sistemas vivos. La aplicación de estas tecnologías y procedimientos estaba orientada hacia la “representación extracelular de configuraciones intracelulares” (Rheinberger 1995), más que a la solución de problemas identificados teóricamente o al robustecimiento de un paradigma. Al rastrear estas técnicas de intervención, Rheinberger (2009) identificó dos fases en la historia de la biología molecular. Ubicó la primera entre 1940 y 1960, cuando las “tecnologías de investigación” y los procedimientos importados de la biofísica y la bioquímica arriba mencionadas poblaban el paisaje experimental de la biología molecular. Esta fase también fue testigo de un cambio en los modelos experimentales: los organismos favoritos de la genética clásica, como la mosca *Drosophila* y el maíz, se sustituyeron por organismos más simples, en los que se facilitaba la intervención a través de los medios existentes. El virus del mosaico del tabaco, la bacteria *Escherichia coli* y la familia de fagos T cobraron preeminencia en los laboratorios.

Rheinberger (2009) identifica un cambio en las tecnologías de investigación a partir de 1970. Es entonces cuando aparecen las tecnologías de la genética molecular “en el sentido estricto de la palabra —tecnologías en las que la función de las mismas macromoléculas biológicas, en particular las enzimas y los aminoácidos, ocupan un papel central” (Rheinberger 2009, p. 7). El uso de enzimas de restricción, plásmidos y otros vectores de la ingeniería genética de los años setenta y, más adelante, la reacción en

cadena de la polimerasa, desarrollada en 1984 por Kary Mullis³, marcaron el paso decisivo de esta segunda fase: “la transición de la representación extracelular de estructuras y procesos intracelulares a la representación intracelular de un proyecto extracelular” (*ibid.*, p. 7), empresa que, según Rheinberger, prevalece aún en la actualidad.

Una de las ventajas de la periodización que hace Rheinberger, frente a la de Stent y a la de Morange, es que descentraliza las teorías como unidad de cambio histórico y como unidad de análisis historiográfico, transfiriendo el énfasis a las prácticas, técnicas e instrumentos de la biología. Este movimiento es consistente con las conclusiones que Rheinberger obtiene a partir de su análisis de la síntesis de proteínas en el laboratorio de Paul Zamecnik en Harvard: el trabajo científico no comienza con conceptos básicos bien definidos, ni opera dentro de marcos teóricos o paradigmas que proveen significado a los conceptos, sino que éstos van obteniendo su significado a través de situaciones experimentales (Rheinberger 1997b). Aunque, a diferencia de Stent, Morange sí busca entender “las posibilidades y los límites de las técnicas empleadas por los científicos”, se siente cómodo practicando “la historia intermedia de las disciplinas para analizar la confrontación entre la historia conceptual y la historia social” (Morange 1988, pp. 6-7), lo cual circunscribe su análisis —y esta es una elección metodológica del autor— a una historia disciplinar.

La periodización que hace Rheinberger también permite identificar los giros historiográficos que acompañaron cada una de estas fases. Los esfuerzos por institucionalizar la biología molecular en Estados Unidos y en Europa durante la primera fase provenían de los mismos actores, quienes buscaban legitimizar esta nueva manera de hacer biología y ganar adeptos (y, por supuesto, recursos económicos). Fue en este periodo cuando el género *Festschrift* —el libro-homenaje— se usó en diversas ocasiones como herramienta política para darle reconocimiento a alguno de los pioneros de la biología molecular y para reconocer, a su vez, las instituciones en donde se fundó dicha

³ La historia más completa sobre el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es de Paul Rabinow (1996). Uno de los aciertos de este libro es que enfatiza la trayectoria de la PCR, que pasó de ser un objeto de estudio de la bioquímica, cuando se replicaban fragmentos de DNA con el propósito de identificar una mutación en el gen de la beta-globina responsable de la anemia falciforme (el procedimiento completo de marcación, desnaturalización, transcripción, hibridación y secuenciación de un solo fragmento podía tomar varios días), a una tecnología eficiente de síntesis de DNA con potenciales aplicaciones en la biología molecular, a una herramienta experimental imprescindible —un *kit* de laboratorio.

disciplina así como las metodologías que le dieron forma. Sobresalen un libro dedicado al trabajo de Max Delbrück en el California Institute of Technology (Stent, Watson y Cairns, 1966) y un libro dedicado al trabajo de Jacques Monod en el Instituto Pasteur (Lwoff y Ullmann 1979). En ambos textos, escritos por colegas y colaboradores de los científicos homenajeados, hay elementos a partir de los cuales se perfila una historia oficial del operón que retomaré en el capítulo 2.

Durante más de veinte años, la historiadora Pnina Abir-Am nos ha exhortado a leer con ojo crítico las “historias de orígenes”, en las que se manifiesta “un esfuerzo creciente de los científicos practicantes, especialmente de voceros oficiales, poseedores de premios distinguidos y asesores científicos, para indicar dónde se encuentran los orígenes de la biología molecular”, quiénes son sus héroes y sus ancestros, cuáles son sus tradiciones de investigación y escuelas de pensamiento (Abir-Am 1985, p. 74). El mito del origen es el relato que determina las conexiones entre los practicantes de una disciplina —en el presente— con sus supuestos antepasados. Esta conexión se puede establecer a través de los *Festschriften* o a través de las historias caseras y autobiografías de los científicos de élite. James Watson (1968) y Francis Crick (1988), quienes ocupaban un lugar estelar en el campo, narraron cada uno su versión personal del descubrimiento de la estructura del DNA. El énfasis en su condición de pensadores disidentes que practicaban la ciencia en las fronteras disciplinarias (Crick se describió a sí mismo durante muchos años como una mezcla de cristalógrafo, biofísico, bioquímico y genetista) y poseían un estilo propio, casi subversivo de investigación, es común a ambas narrativas. La crítica de Abir-Am hacia los “volúmenes-rito” del tributo histórico, la cual rige también para las autobiografías revolucionarias, es precisamente en función de su papel político como legitimaciones de autoridad científica (lo que ella denomina “legitimaciones de primer orden”) a través de la construcción —por reflexión individual o colectiva— del científico-héroe (Abir-Am 1982). Sintomáticamente, ninguno de los “héroes” del DNA le otorgó en su autobiografía un lugar significativo al trabajo de Rosalind Franklin, la biofísica inglesa cuyos análisis cristalográficos contribuyeron a plantear y confirmar la hipótesis de la estructura del DNA⁴. Esta deficiencia la enmendó

⁴ En el año 2003 se hizo pública una carta de Francis Crick a Jacques Monod, escrita en 1965, en la cual Crick afirma que los datos de Franklin son los que utilizaron Watson y Crick para plantear su hipótesis. No

Anne Sayre, quien en 1975 publicó una biografía correctiva de Franklin, la cual contribuyó a completar esta historia de orígenes. Monod y Delbrück, representantes de la biología molecular en dos continentes; Watson y Crick, descubridores del secreto de la vida; la discriminada Rosalind Franklin: estas legitimaciones, dice Abir-Am, corresponden a un género de la literatura científica (un género en realidad meta-científico) cuya verdadera función social “es reafirmar los principios subyacentes del orden social en la ciencia” (*ibid.*, p. 281-282).

Según Rheinberger, el giro historiográfico que corresponde a la segunda fase de la biología molecular se caracteriza por la aparición de una primera generación de historiadores profesionales quienes, haciendo un tratamiento analítico de las fuentes primarias durante los años setenta y ochenta, se alejaron de las narrativas laudatorias que habían escrito los propios científicos. En *El camino hacia la doble hélice*, Robert Olby (1974) hace un relato anecdótico y exhaustivo de los sucesos que condujeron a la solución del problema de la estructura molecular del DNA y ejemplifica un intento por alejarse de la narrativa de descubrimiento del tipo que redactaron los actores involucrados: “textos [que] proveen un marco cronológico nuevo que define un evento singular que se interpreta como la transformación de un estado—un estado inestable de ignorancia— a un estado ordenado en el que hay nuevo conocimiento” (Myers 1990, p. 103). Pero al hacer un recuento del camino que se sigue desde la identificación hasta la resolución de un problema específico, Olby produce una narrativa que se parece mucho a la descripción que hace Myers (1990) de la narrativa de descubrimiento: se pasa de un estado de ignorancia (el problema no resuelto) a un estado de conocimiento (la solución del problema).

La historia que ofrece Horace Judson (1979) en *The Eighth Day of Creation*, no por haber sido escrita por un periodista profesional, escapa del sesgo de la visión de los actores que dominó la primera fase. Judson se basó en el testimonio —la “historia de trabajo”— de Jacques Monod para organizar cronológicamente su libro, y entrevistó a más de cien científicos con enorme destreza periodística, durante siete años, para armar su historia. El resultado es casi una epopeya, pues se puede decir que erigió un

fue sino hasta que este hecho se conoció que Crick hizo un reconocimiento público a la científica. Rosalind Franklin murió en 1958 a causa del cáncer de ovario, cuatro años antes de que Watson, Crick y Maurice Wilkins recibieran el Premio Nobel por la elucidación de la estructura helicoidal del DNA.

monumento a aquellos a quienes llamó “los creadores de la revolución en biología”. Sin lugar a dudas, este libro (el cual se ha traducido a varios idiomas, incluido el español) ha sido un referente obligado para los biólogos moleculares del siglo XX, y de este modo cumple la función social de otorgarles una identidad disciplinar compartida. Pero como nos recuerda Helge Kragh (1987), una estructura disciplinar muchas veces también lleva consigo una mitología compartida.

En esta segunda fase histórica e historiográfica, los textos producidos corresponden a “legitimaciones de segundo orden” (Abir-Am 1985), historias narradas por profesionales (en lugar de los actores mismos) pero que cumplen la misma función política de validar la autoridad científica del presente, bajo el supuesto de ser “evaluaciones independientes del pasado” (Abir-Am 1985, p. 75). Abir-Am examina cuatro estilos o subgéneros de este tipo de narrativa, con base en el tratamiento que cada uno hace de los orígenes de la biología molecular y en la estrategia que usa para reconstruir los hechos. Así, caracteriza el libro de Olby como “reconstrucción conceptual qua social”, el de Judson como una narrativa ejemplar de los “medios masivos”, la historia de la biología molecular de Saget (1978) como un género “lógico-textual” y el examen que hace Yoxen (1979) del libro de Shrodinger *What is life?* como “quasi-revisionista”. Saget, por ejemplo, se enfoca en la elucidación del modelo del operón y aduce que dicho suceso marca un punto de partida para el desarrollo del aparato conceptual de la biología molecular. Una consecuencia historiográfica de partir del operón es que éste se interpreta como una especie de mecanismo primordial que acaba reforzando un “mito de orígenes” (Abir-Am 1985). Otra consecuencia es que la historia de la regulación genética se utiliza como pretexto para narrar la historia más general de la biología molecular: la solución ejemplar a un problema científico propio de la nueva disciplina y a partir de la cual se va hilvanando una serie de descubrimientos⁵.

La crítica historiográfica de Abir-Am, redactada también durante esta segunda fase, tiene como objetivo “recuperar la centralidad de las facetas social y política de la empresa

⁵ Merece la pena señalar la tensión entre la búsqueda de los orígenes y la tesis de la continuidad histórica, que: cuando un desarrollo científico se presenta como una serie de cambios graduales, como una genealogía de actores y de hechos, éste deja de tener un origen cierto (ver Agassi 1963, sobre la técnica de la emergencia en la historia de la ciencia). A pesar de ello, ambas estrategias se combinan en muchas historias de la biología molecular. *L'Essor de la biologie moleculaire* de Saget (1979) es un ejemplo de ello.

científica”, sacarla de la “trivialización o franca eliminación en el discurso empirista de los actuales voceros de la biología molecular y los historiadores que colaboran con ellos” (Abir-Am 1985, p. 75). La crítica que yo hago (y que escribo en un lugar y un tiempo mucho más distantes) no se basa, como la de Abir-Am, en la necesidad de cuestionar las estrategias de justificación de poder y autoridad científica de una disciplina en ascenso. Se basa, en cambio, en la necesidad de cuestionar la visión histórico-filosófica de la empresa científica que ha sustentado, durante más de cincuenta años, todos estos tipos de narrativas: las de los actores y las de los historiadores profesionales, al margen de sus proyectos de legitimación. Esto no quiere decir que la crítica política sea prescindible (no lo es de ninguna manera, y el hecho de que la historia del operón se redacte al servicio de la historia disciplinar de la biología molecular tiene una significación política); mis motivos para indagar en la historiografía de la biología son diferentes, y tienen que ver con el diagnóstico que hago del tratamiento que hasta ahora se le ha dado a la regulación genética, y de lo que esto refleja filosóficamente.

1.3 Tendencias y herramientas historiográficas

La historia de la regulación genética es, sin lugar a dudas, una historia de la ciencia reciente. Aunque la noción de regulación, junto con otras acepciones, tenga varios siglos de antigüedad (por ejemplo, Claude Bernard utilizó una noción de regulación en sus estudios fisiológicos durante el siglo XIX), la regulación entendida como el control de la expresión genética tiene apenas unos cincuenta años⁶. Ello significa que cualquiera que intente narrar su historia habrá de encontrarse con una serie de dificultades propias de este tipo de empresa. Estas dificultades son ya bien conocidas por los historiadores, pero quiero señalar algunos aspectos de ellas aquí porque concuerdo con Rheinberger en que, si nos armamos de una conciencia de la historicidad del arte propio del historiador, estamos mejor equipados para enfrentar el reto que representan la biología reciente y la contemporánea en el entendimiento de la dinámica histórica de las ciencias (Rheinberger 2009).

Una de las dificultades más evidentes para el historiador de la ciencia

⁶ Para un análisis conceptual histórico de la regulación, y su uso por diferentes ramas de la biología teórica (tanto decimonónica como contemporánea), ver el volumen co-editado por Laubichler, Hammerstein y Rheinberger: *Regulation: Current and Historical Themes in Theoretical Biology* (en prensa).

contemporánea es la escasez de fuentes primarias, como cartas, diarios, bitácoras de laboratorio, protocolos, manuscritos en los archivos, aparejada con una sobreproducción de artículos científicos y otras publicaciones que circulan en el ciberespacio. El historiador interesado en el trabajo de los científicos del Instituto Pasteur cuenta todavía con la posibilidad de explorar los archivos y rescatar documentos preciados. Yo misma he logrado tener acceso (gracias a la disponibilidad del archivo tradicional en el ciberespacio) a una serie de ilustraciones humorísticas creadas por F. Lavallé para J. Monod como recurso pedagógico para un curso sobre fisiología y genética bacterianas que dictó en el Instituto Pasteur en 1957. Como mostraré en el capítulo 2, estas ilustraciones logran armar una historieta del trabajo realizado en el Instituto Pasteur, desde el punto de vista de los actores (con todas las ambigüedades que admite y las simplificaciones que requiere el género de la caricatura), hasta cuatro años antes de la publicación del modelo del operón, y muestran que el problema de la regulación está al final y no al principio de la experimentación. El estudio de proyectos más recientes, incluso actuales, se basa fundamentalmente en la literatura primaria —en los documentos publicados, que son accesibles desde cualquier lugar por encontrarse alojados en bases de datos, y que al mismo tiempo requieren de una estrategia de manejo porque su número puede ser apabullante. Pero el resultado que se produce —la narrativa— no depende tanto del tipo de recursos utilizados como del tipo de herramientas historiográficas en las que éstos se convierten, en manos de los historiadores.

Durante la segunda fase de la historia de la biología molecular, la Fundación Rockefeller abrió sus puertas a una primera generación de historiadores de la ciencia, quienes tuvieron acceso a reportes internos y a memorias, así como a solicitudes de proyectos y cartas de aprobación de subvenciones, es decir, obtuvieron acceso a la preciada literatura gris (así denominada en el cambio de la bibliometría, por ser aquella que no sale generalmente a la luz pública). Con estos recursos se escribieron las primeras historias profesionales de la biología molecular. En manos de Yoxen (1982), a quien Abir-Am describe como legitimador de segundo orden (ver sección 1.2), estos recursos mostraron que el surgimiento de la biología molecular fue una consecuencia del cambio en las relaciones de poder y protocolos de financiamiento al interior de la Rockefeller. Habrá quien quiera argumentar que la historia que narra Yoxen es un artefacto de los

recursos disponibles, y que, en términos generales, la historiografía de la biología molecular fue desde el principio una empresa bio-política dirigida por la Fundación, dado que ésta misma decidía qué documentos se podían examinar. Pero lo que me parece realmente interesante es la visión histórico-filosófica que pone de manifiesto el trabajo de Yoxen. Este historiador describe el programa de ciencias naturales de la Fundación Rockefeller como un intento por “seleccionar *problemas*, sistemas experimentales, métodos y tecnologías de investigación, y por coordinar los resultados de la investigación resultante” (*ibid.*, p. 129, énfasis mío), lo cual concuerda con su descripción de la estrategia administrativa general de la Rockefeller, que consistía en “definir un conjunto de fenómenos comunes a todos los organismos, los cuales se pudieran analizar experimentalmente en términos cuantitativos” (*ibid.*, p. 128) y constituían los “*problemas fundamentales*” de la biología (*ibid.*, p. 133, énfasis mío). En cambio, para Robert Kohler, quien también obtuvo acceso al archivo de la Rockefeller, el apoyo no se organizó alrededor de problemas científicos, aun si la naturaleza de los problemas a investigar era importante, sino en función de contextos de productividad: “Weaver estaba involucrado en la [...] organización de la maquinaria social de producción —proyectos, escuelas y redes transdisciplinarias” (Kohler 1991, p. 301), pero “la preocupación principal de Weaver no era resolver problemas particulares, sino ayudar a aquellos individuos que ejemplificaban un estilo transdisciplinario de hacer ciencia” (*ibid.*, p. 353). En la historia de Yoxen, la regulación genética es uno de los problemas fundamentales de la biología y el modelo del operón contribuye a construir el “*establishment científico*” de la biología molecular. Yoxen caracteriza este *establishment* como un sistema administrativo de la investigación que ponía una enorme cantidad de recursos al servicio de proyectos muy específicos, organizados alrededor de problemas medulares —lo que Shapin (2008) ha llamado el método de solución de problemas por la fuerza bruta.

Como veremos en el capítulo 2, ni los investigadores ni los administradores científicos identificaron la regulación de la expresión genética como un problema científico genuino sino hasta que se estableció una analogía entre otros dos linajes de problemas que formaban parte de la agenda de investigación del *Service de physiologie microbienne* del Instituto Pasteur durante los años cincuenta, lo cual pone esta

apreciación en tela de juicio. A pesar de ello, la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas (o el enfoque RP) también ha tenido un papel importante en las historias más críticas de la biología molecular, donde los historiadores analizan la investigación de problemas científicos específicos en un periodo y una región específicos, e identifican las maneras en las que éstos se tratan, cómo ciertas tradiciones de investigación y programas proporcionan las herramientas para resolverlos, y cómo todo esto ha contribuido a definir la biología molecular como disciplina. La investigación orientada hacia los problemas de la herencia en Francia, antes y después de la segunda guerra mundial, han sido analizadas por varios historiadores, entre ellos Burian, Creager, Gaudillière, Gayon y Zallen. Todos ellos han llegado a conclusiones inesperadas acerca de la historia de la biología molecular, y han hecho aportaciones importantes en torno a la influencia “extra-mendeliana” en la genética molecular. Esta elección historiográfica de escudriñar los “principales problemas científicos” fue cuidadosamente delineada por Richard Burian en 1993, cuando no sólo describió el núcleo de problemas alrededor del cual se organizaba el laboratorio de Jacques Monod, sino también la manera en la que esos problemas se articulaban, transformaban y abordaban —el proceso que llamó “definición de la tarea”. El uso que hace Burian del problema como unidad de análisis historiográfico se diferencia del uso que le da Yoxen en que para el primero, el problema no se identifica con el objetivo de producir (mediante una enorme cantidad de recursos) una solución determinada:

La mayoría de los problemas interesantes en la ciencia son problemas abiertos, sujetos a reformulación. Es recomendable (quizás incluso necesario) que el trabajo en dichos problemas se lleve a cabo a través de un intercambio a través de las fronteras de las disciplinas, los grupos, las tradiciones locales. El oportunismo es la regla para abordar este tipo de problemas, pues probablemente requerirán de movilización a lo largo de interfaces —movilización de técnicas, tradiciones, disciplinas y, en el caso de la biología experimental, una variedad de sistemas experimentales (Burian 1993, p. 403).

Para Yoxen, en cambio, uno de los propósitos de organizar las subvenciones

alrededor de problemas científicos era el de “alterar los estándares de lo que contaba como una explicación en biología” (Yoxen 1982, p. 133): si el problema se caracterizaba molecularmente, arribar a la solución/explicación era sólo cuestión de experimentar y cuantificar. Los problemas de la biología se redefinían y reclasificaban, sí, pero no sobre la marcha de la investigación, como sugiere Burian, sino que las “preguntas acerca de la adaptación, el comportamiento, la forma macroscópica y la evolución” se reformulaban como “preguntas funcionales que se entendían en términos de la estructura molecular” (*ibid.*, p. 133). De esta manera, el “*establishment* científico” ofrecía una trayectoria de investigación definida, coordinando los problemas y las prácticas científicas para alcanzar resultados:

Los biólogos moleculares aprendieron a tener una actitud cada vez más instrumental hacia la materia viva con la que trabajaban y se vieron forzados, por presiones de la competencia internacional, a intensificar su grado de especialización *en las habilidades de solución de problemas requeridas para permanecer en el campo* (*ibid.*, p. 136, énfasis mío).

Por supuesto, hay otras maneras de estudiar la historia de la biología molecular que no partan del problema científico como la unidad de análisis historiográfico. Hay estudios que se enfocan en un conjunto particular de técnicas y herramientas que posibilitan la investigación a nivel molecular (Morange 1988; Kay 1997 —aunque el primero sí recurre a la identificación de problemas); estudios que se enfocan en tendencias de largo alcance en la investigación biológica y que atienden a su contexto institucional y social (Abir-Am 1982; Kay 1993; Chadarevian y Kamminga, 1998), estudios que se ocupan de objetos y culturas experimentales y materiales (Rheinberger 1997b). Durante los últimos treinta años, la historia de la biología ha amasado un buen acervo de estudios de caso en los que se desarrollan conexiones importantes entre varios tipos de actores (instituciones, personas, laboratorios, administraciones y políticas científicas, la industria), los cuales han enriquecido nuestro entendimiento de la biología durante el siglo XX, de su molecularización en un sentido técnico, social y cultural. Pero en el caso del operón, en particular, la estrategia historiográfica más socorrida sigue

siendo la de narrar la historia de un problema (o conjuntos de problemas) y su solución. Encontramos la estampa de esta historiografía en historias científicas retrospectivas del operón (Benno Müller-Hill 1996 y Mark Ptashne 1986). Y en historias “lineales” más recientes, como *Operators and Promoters: The Story of Molecular Biology and its Creators*, de Harrison G. Echols (2001).

Dos características de la historia de la biología molecular durante la segunda mitad del siglo XX han hecho de los relatos de problemas que se resuelven una narrativa asequible y atractiva. Primero, el estatus incógnito⁷ —como diría Marcos (2009)— de la metáfora del código genético, cuya rápida incorporación en el discurso de la biología creó la expectativa de encontrar soluciones a unos cuantos problemas centrales (i.e., cómo fluye la información de los ácidos nucleicos a las proteínas o, en su forma más genérica, del genotipo al fenotipo⁸). Filósofos, historiadores y sociólogos de la ciencia han analizado ampliamente este uso velado de la metáfora y su resistencia a la revisión (para referencias, ver Suárez 2007). Segundo, la innegable construcción, a cargo de los científicos más destacados, de programas y agendas de investigación sobre los denominados problemas centrales, que aglutinaron preguntas provenientes de campos de estudio tradicionalmente separados, las cuales habían sido planteadas por distintos grupos de investigación y que —en la práctica— continuaron siendo muy diferentes en sus características y en el tratamiento que recibieron.

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

⁷ El estatus de metáfora viaja “de incógnito” en el tiempo cuando a una metáfora ya no se le considera como tal, a menos que se le examine bajo la luz de un riguroso estudio histórico; esta característica de algunas metáforas es el resultado de un “proceso selectivo, que nos justifica racionalmente para depositar cierta confianza en su capacidad representativa” (Marcos 2009, p. 19).

⁸ Ver Fox Keller 2002 y 2003 para una discusión sobre la caracterización estándar de estos *problemas*.

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

El estudio de la regulación puede tratarse entonces como un problema individual pero abarcador dentro del marco del determinismo genético y de acuerdo con las agendas cibernéticas e informacionales de los biólogos moleculares durante los años sesenta⁹. Creager y Gaudillière (1996) han elegido este enfoque para desenmarañar las relaciones profesionales que existieron entre diversos grupos de investigación, pero no los sigo en ello. Un análisis bibliométrico de los documentos sobre regulación genética publicados a partir de 1961 reveló que cada uno de los grupos que investigué se ocupa de preguntas bien distintas, bajo el nombre de regulación genética. La regulación genética no se refiere a un conjunto homogéneo de problemas que se comporta como una unidad a lo largo de la historia de la ciencia, transformándose poco a poco, ni donde un modelo sustituye a otro. Lo que la regulación genética designa, a lo sumo, es un conjunto heterogéneo de problemas (algunos relacionados, otros no) que han sido concebidos y atendidos desde

⁹ En efecto, los miembros de la red de regulacionistas compartían la noción de *feedback inhibition* (inhibición por retroalimentación), pero también compartían la necesidad de que sus reuniones fueran “informales” y “lo bastante pequeñas” (carta de Bernard Davis a Jacques Monod 1957, citada por Creager y Gaudillière 1996, p. 9) para descubrir la diversidad de herramientas y objetivos que sólo podían conocerse al comparar agendas de investigación individuales.

distintas tradiciones de investigación y que continúa ocupando lugares disímiles en las ciencias biológicas contemporáneas.

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

1.4 La ciencia organizada alrededor de problemas: visión que persiste

En *La lógica de lo viviente*, François Jacob escribe que “una época o una cultura se caracterizan no tanto por la extensión de los conocimientos adquiridos como por las preguntas que se plantean” (Jacob 1990, p. 13). Las preguntas que se hacen los científicos han sido muchas veces reconceptuadas como problemas y las respuestas a estas preguntas han tomado la forma de soluciones. Así, por ejemplo, la pregunta ¿cómo se coordina la expresión de los genes al interior de las células? se refiere al problema de la regulación genética, mientras que el modelo del operón es la solución a este problema para células procariontes. Unos años después, se plantea una pregunta similar para las células eucariontes, a la que R. Britten y E. Davidson dan una primera respuesta en 1969, la cual difiere mucho de las visualizaciones de la coordinación de la expresión genética que se han logrado tener desde mediados del siglo XX con herramientas bioinformáticas.

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

Ningún científico es admirado por fallar en el intento de solucionar problemas que están fuera de su competencia. Cuando mucho, puede aspirar al resentimiento amistoso que le concede el político de Utopía. Si la política es el arte de lo

posible, *la investigación es ciertamente el arte de lo soluble*. Ambos son asuntos de orientación inmensamente práctica (Medawar 1967, p. 11; énfasis mío¹⁰).

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

Años más tarde, L. Laudan (1977) propuso otra manera de entender el progreso científico, en función del número de problemas importantes que resuelve la ciencia. Laudan identifica la actividad de resolver problemas como la función de las teorías: “las teorías importan, son *cognitivamente* significativas si y sólo si dan soluciones adecuadas a problemas” (*ibid.*, p. 13). El que los problemas solucionados siempre estén relacionados con una teoría tiene como consecuencia que la actividad de resolver problemas se pueda examinar, desde el punto de vista filosófico, sólo mediante un análisis de la formación de teorías y su evaluación. En su modelo, las tradiciones de investigación juegan un papel heurístico significativo por cuanto proveen pautas para modificar las teorías y mejorar su aptitud para resolver problemas empíricos y conceptuales¹¹. Laudan caracteriza la racionalidad científica como la elección de las teorías más progresivas, es decir, las que

¹⁰ Originalmente, Medawar publicó el texto que aparece en esta compilación de ensayos como una reseña crítica del libro de Arthur Koestler, titulado *The Art of Creation*, donde el autor se proponía dar cuenta del papel de la creatividad y la imaginación en el quehacer científico.

¹¹ Estrategia y heurística forman parte de la propuesta filosófica de Laudan como aquello que realizan las tradiciones de investigación. Una tradición funciona heurísticamente para sugerir una teoría inicial, para etiquetar algunas teorías como inadmisibles, y para influir en el reconocimiento y la comparación de problemas empíricos y conceptuales que las teorías (generalmente en conflicto) quieren resolver.

tienen una mayor capacidad para resolver problemas. Al esfuerzo de Laudan se sumaron otros que entendieron la racionalidad y los procedimientos de toma de decisiones en términos de heurísticas de solución de problemas (Giere 1988, Rubinstein 1998).

El enfoque de solución de problemas también ha tenido repercusiones en el análisis filosófico de las maneras en que los científicos producen conocimiento —o lo que algunos llaman una “epistemología del descubrimiento científico”, donde se subraya la importancia de las rutas de razonamiento cognitivo que posibilitan la solución de problemas (Polanyi 1957; Simon 1962; Newell y Simon 1971; Bechtel y Richardson 1993; Darden 2006)¹². Esta relación entre resolver problemas y descubrir hace eco de una caracterización del llamado “contexto de descubrimiento” (Reichenbach 1938) como un proceso histórico que tiene como contraparte una serie de consideraciones normativas —reconstrucciones racionales— que constituyen el contexto de justificación (Hoyningen-Huene 1987). Pero esta visión no es exclusiva de propuestas que buscan reubicar el contexto de descubrimiento en las indagaciones filosóficas.

La filósofa Lindley Darden ha ido más lejos. Según ella, los casos de descubrimiento a través de la solución de problemas, en la biología celular y molecular, se pueden utilizar para analizar cuestiones filosóficas más generales. Si, por ejemplo, la historia de la biología molecular nos enseña que la física, la genética y la química estructural convergieron en un mismo problema: la estructura y la función de los genes, entonces, podemos preguntarnos cuál fue la solución a este problema común. Darden argumenta que los marcos conceptuales y metodológicos de cada una de estas ramas se unieron en la determinación de la estructura helicoidal del DNA, lo cual trajo consigo la elucidación de los mecanismos de replicación genética, mutación y regulación de la expresión genética. Así, según Darden, los filósofos con inclinaciones historicistas han podido recurrir a la noción de mecanismo molecular (qua descubrimiento y solución a un problema científico) para atender una serie de cuestiones filosóficas, como son la reducción e integración de disciplinas, la explicación sin leyes naturales, la estructura de

¹² Uno de los trabajos más completos (pero también menos conocidos) que define la racionalidad del descubrimiento científico con base en una metodología lógica de solución de problemas es el de Scott Kleiner (1993). En este trabajo, la distinción entre contexto de descubrimiento y contexto de justificación se disuelve por cuanto el descubrimiento se caracteriza como un proceso lógico similar al de justificación; y por ello, se argumenta, merece la misma atención que ha recibido el tema epistemológico más tradicional de la determinación de criterios de credibilidad e inteligibilidad.

las teorías biológicas, y las estrategias de experimentación (ver también el trabajo de los “mecanistas” Machamer, Darden y Craver 2000; Bechtel 2006).

Desde el campo de la sociología, Elihu Gerson (1983) ha defendido la tesis de que la investigación científica es un trabajo orientado principalmente a resolver problemas. Su postura hace hincapié en que esta tesis debe explorarse desde la tradición sociológica, según la cual el trabajo científico es un asunto de “organización y negociación del orden” (Gerson 1983, p. 357). Desde esta perspectiva, “la naturaleza de los problemas científicos que deben resolverse da forma y organiza toda la actividad inquisitiva. Los problemas y sus soluciones forman la piedra de toque con base en la cual se toman todas las decisiones y alrededor de la cual se disputan todos los conflictos” (*ibid.*, p. 358). En la interpretación de Gerson, dos conceptos cobran un lugar preponderante: (1) la *línea de trabajo científico*, que es el conjunto de todas las actividades que abordan un problema específico, y (2) el *mundo social*, que funciona como el contexto para el trabajo y para las negociaciones asociadas con la organización del trabajo en torno a un problema. Abordar un problema generalmente significa evaluar en una serie de proyectos y sus implicaciones según las posibilidades de solución que ofrezcan, pero también conlleva detectar posibles fuentes de error, es decir, la identificación de nuevos problemas (en este sentido, el proceso de solución de problemas es iterativo). “En una línea de trabajo compuesta por una larga serie de experimentos complejos con muchos pasos, en la que los distintos pasos se separan temporalmente y en términos de organización, rastrear una falla puede convertirse en un problema difícil y complejo en sí mismo” (*ibid.*, p. 359). Gerson caracteriza la investigación científica como un sistema de líneas de trabajo relacionadas, en las que varias series de problemas más o menos bien delimitados se atienden y se resuelven dentro de distintos mundos sociales. Conforme a esta postura, el refinamiento continuo (recurrente) de los problemas tiende a incrementar la *complejidad* del trabajo involucrado. La única manera de simplificar el trabajo —de reducir su complejidad— es mediante la utilización de “paquetes” o conjuntos de “conclusiones y resultados plenamente aceptados por otras líneas de trabajo, generalmente corporeizados en instrumentos o procedimientos estandarizados”, que efectivamente “acortan la cadena de inferencias” y “aceleran el proceso de resolver problemas” (*ibid.*, p. 370). Una de las ventajas que Gerson le confiere a esta conceptualización del trabajo científico es que, al

enfocarse en las transformaciones de una línea de trabajo en otra, se pueden explicar tendencias y procesos de larga duración. Creo que estas características son precisamente las que han contribuido a que perdure la visión de la ciencia organizada alrededor de problemas.

Otra de las razones por las cuales esta visión ha persistido hasta hoy es que logra dar acomodo a perspectivas predominantemente teóricas (como aspectos del trabajo de Kuhn o del mismo Laudan), así como aquellas que conforman el llamado giro pragmático en la filosofía de la ciencia (Shatzki *et al.* 2001¹³). Si la filosofía pospositivista (representada por Kuhn y Laudan, entre otros) abandonó el formalismo y el supuesto de la unidad de la ciencia a favor de la desunidad y autonomía de las disciplinas y los programas científicos, el giro pragmático conservó la desunidad de la ciencia pero se alejó de la correspondencia entre teoría y disciplina, y de los esfuerzos por caracterizar la racionalidad científica, para sumergirse en “las configuraciones significativas del mundo” o “microcosmos experimentales”, donde los agentes se pueden concebir como tales, y como conocedores, a través de sus acciones y del lugar que ocupan en estas configuraciones (Rouse 1996, pp. 30, 129)¹⁴. Desde esta perspectiva, las prácticas científicas se organizan alrededor de objetos y problemas que conforman el microcosmos relevante. Rouse cita un pasaje de François Jacob para ejemplificar este punto:

Para el análisis de un problema, el biólogo está constreñido a enfocarse en un fragmento de la realidad, en un pedazo del universo que aísla arbitrariamente para definir algunos de sus parámetros. En la biología, cualquier estudio comienza entonces con la elección de un ‘sistema’. De esta elección dependen la libertad del experimentador para maniobrar, la naturaleza de las preguntas que puede preguntar e incluso, a menudo, el tipo de respuestas que puede obtener (Jacob 1981, p. 234; citado en Rouse 1996, p. 129).

¹³ Latour y Woolgar (1986) caracterizan este giro (que ellos denominan post-kuhniiano) como una virada de la visión de la ciencia dominada por la teoría hacia un compromiso con los aspectos experimentales de la ciencia. Para otras caracterizaciones del denominado “giro pragmático” véanse Hacking (1983) y Shapin y Schaffer (1985).

¹⁴ Otros autores, como Pickering (1995) y Martínez (2003), ofrecen nociones alternativas de ‘prácticas científicas’. Para el primero, las prácticas son extensiones de la cultura y su transformación en el tiempo, mientras que para el segundo involucran normas epistémicas. Para una crítica inteligente de la noción de práctica científica, ver S. Turner (1994).

No es de sorprenderse que el enfoque RP haya permeado también la historiografía de la biología. Pero narrar la historia de la regulación genética en estos términos requiere que diversas preguntas, diversos proyectos y sistemas experimentales, e incluso varios campos de estudio, se agrupen en un conjunto de preguntas y respuestas bien localizadas bajo el supuesto de estar abarcando la investigación sobre los procesos biológicos “fundamentales” en la ciencia de la posguerra. Aun cuando podemos reconocer cierta utilidad en el tratamiento de un problema científico como unidad de análisis (filosófico, histórico y de otros tipos), una inspección más cuidadosa de las ciencias “en acción” revela que éstas no se ocupan de problemas singulares y bien delimitados, sino de conjuntos de preguntas asociados a una o más tradiciones de investigación y reconocidos por quienes trabajan en un campo y que poseen especificidad histórica¹⁵. Como mostraré a lo largo de este trabajo, esta concepción funciona bien para el caso del operón, pero comienza a resquebrajarse hacia los años setenta y tiene poca utilidad para describir el quehacer científico en el estudio de la regulación genética por las ciencias biológicas actuales.

1.5 El manejo de la complejidad más allá de la solución de problemas¹⁶

Desde la segunda mitad del siglo XX, los trabajos de filósofos, sociólogos e historiadores nos han convencido de que los científicos no trabajan en aislamiento, sino en grupos organizados; han aseverado, una y otra vez, que la ciencia es una compleja actividad cultural, dependiente como muchas otras de intereses políticos, de apoyos económicos, de

¹⁵ Las tradiciones de investigación (primero caracterizadas por Laudan 1977) son estructuras que proveen conceptos, habilidades y métodos para la consecución de un fin epistémico (e.g., la construcción de teorías, modelos o la estabilización de fenómenos) y que permiten a los científicos identificarse en grupos (Suárez 1996, 2001, 2008). Suárez (1996) reconoce tres tipos de tradiciones científicas: las teóricas, las experimentales y las descriptivas. Cada una se distingue por el tipo de prácticas asociadas y por el fin epistémico que las caracteriza (i.e., formular teorías, estabilizar fenómenos, construir clasificaciones).

¹⁶ La idea del *manejo de complejidad* surgió de extensas pláticas con Sergio Martínez durante los años 2004 y 2005, así como de mi lectura del texto titulado “Managing Time in Model Systems: Illustrations from Evolutionary Biology”, de James Griesemer y su alumno Grant Yamashita. Si bien esta terminología aparece de manera esporádica en la literatura filosófica (siendo mucho más frecuente en textos de administración y gestión de las empresas, e.g., A.T Kearney 2004), este trabajo es —hasta donde tengo conocimiento— el primer esfuerzo por hacer una caracterización de lo que significa el manejo de complejidad en las ciencias biológicas. Si yo me ocupo de la gestión de la complejidad durante la producción del conocimiento científico, Biagioli y Riles (2006) se abocan a la gestión del conocimiento ya producido (*knowledge management*) y lo hacen desde una perspectiva muy distinta: la de la regulación (leal) de patentes y derechos de autor.

infraestructuras sociales y tecnológicas; que las ciencias no obtienen el estatus especial que nuestra sociedad les atribuye de las incorruptibles cualidades de sus productos (otrora, “verdaderos”, “objetivos”, “imparciales”), sino que proviene de nuestro asombro al hallar consistencia metodológica en un universo fragmentado, poblado por diversas y numerosas disciplinas (Galison y Stump 1996). La generalidad de la ciencia es una consecuencia de la comunicación del conocimiento generado mediante procesos sociales locales a los auditorios relevantes dentro de una comunidad científica (Jong y Rip 1997).

Uno de los aspectos del trabajo científico que, a mi parecer, no ha sido suficientemente examinado por los estudios de la ciencia contemporáneos, pero que sí ha sido atendido por la filosofía de la ciencia —prácticamente llegando a un consenso— es el de la manera como los científicos lidian con la complejidad. El lenguaje que ha desarrollado la filosofía de la ciencia para dar cuenta de este encuentro entre los científicos y lo complejo está arraigado en la visión de la ciencia como una actividad de resolver problemas y alude a la confrontación: se describen (o prescriben) estrategias para descomponerla en partes, reduciéndola (Bechtel y Richardson 1993). Ante la imposibilidad de implementar estas estrategias (el “fracaso de la descomposición”), este mismo lenguaje hace la recomendación de describir la complejidad identificando posibles sesgos y errores, para de este modo minimizar las fuentes de confusión y las sorpresas (Wimsatt 1974, 1980). O bien invita a la resignación: los científicos deben aceptar que la complejidad no puede eliminarse y sólo les queda modelarla de manera simplificada, sacrificando alguno de sus objetivos epistémicos (Levins 1966). Este lenguaje está anclado en un modelo de déficit cognitivo que interpreta la complejidad como un obstáculo epistemológico, como algo que se interpone entre los científicos y la producción de conocimiento. La idea del obstáculo epistemológico fue formulada por primera vez en el libro *La formación del espíritu científico* (1979), de Gaston Bachelard. Para Bachelard, indagar en las “condiciones psicológicas” de la obtención de conocimiento científico significa plantear este conocimiento en términos de obstáculos, pues “es en el acto mismo de conocer, íntimamente, donde aparecen, por una especie de necesidad funcional, los entorpecimientos y las confusiones” (Bachelard 1979, p. 15).

Para Bachelard, el planteamiento de preguntas o problemas que hace el científico es tan importante como su solución: “Es precisamente este sentido del problema el que

revela el verdadero espíritu científico” (*ibid.*, p. 16). La clarificación de los patrones mentales mediante los cuales los científicos plantean problemas y los resuelven, superando obstáculos epistemológicos, permite, según Bachelard, entender el desarrollo histórico del pensamiento científico. La mayoría de los filósofos que hoy explican cómo lidian los científicos con la complejidad pertenece a una tradición analítica más bien anglosajona, la cual quizás sancionaría de “psicologista” la epistemología de Bachelard. Aun así noto entre sus propuestas algunas similitudes innegables. Wimsatt (1980), por ejemplo, sostiene que los modelos científicos deben entenderse como una suma de prácticas epistémicas que generan problemas y soluciones, aun cuando éstas sean de carácter limitado. En la misma tesitura, Martínez (2003) defiende a lo largo de su libro que “la ciencia es no algorítmica porque muchas creencias a las que se llega y muchas prácticas que se establecen entran a formar parte de las tradiciones científicas por el uso de estructuras heurísticas de razonamiento... que no son reducibles a algoritmos” (p. 89). Si bien es cierto que Bachelard consideraba la complejidad o la “fugacidad” de los fenómenos como un obstáculo externo al científico (y en este sentido, quedaba exento de sus indagaciones epistemológicas), su concepto de obstáculo epistemológico puede utilizarse para describir el espíritu filosófico, si se quiere, detrás del consenso actual en torno al encuentro entre los científicos y la complejidad. En algunos casos, además, se echa mano de un aparato conceptual que establece una correspondencia entre manejar complejidad y someterla, domesticarla o controlarla¹⁷.

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

¹⁷ Una excepción es el trabajo reciente de Peter Taylor en el área de los estudios de la ciencia, quien en su libro *Unruly Complexity* destaca precisamente la ingobernabilidad de los sistemas ecológicos complejos (Taylor 2005).

sistemas biológicos¹⁸] genera problemas para la representación de estos sistemas en modelos científicos y explicaciones” (*ibid.*, p. 5).

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

La forma como los científicos manejan la complejidad está íntimamente relacionada con el contexto de producción de conocimiento en el que se desarrolla la investigación. Por lo tanto, cualquier esfuerzo por caracterizar la noción de manejo de complejidad —lo que constituye el aporte filosófico de esta tesis— hace necesario un análisis situado, esto es, requiere la aplicación de una metodología abajo-arriba que arroje descripciones detalladas de los elementos teóricos, materiales y sociales que constituyen un determinado contexto y que caracterizan a un laboratorio como sitio de producción. Esta tesis gira en torno a los cambios en la composición del contexto de producción de conocimiento que han acompañado las transformaciones teóricas y prácticas en los estudios de la regulación genética durante los últimos cincuenta años. El descubrimiento de la diversidad y gran cantidad de elementos, así como de mecanismos e interacciones que juegan un papel en la regulación genética han hecho de ésta un caso emblemático de la complejidad biológica¹⁹. Puesto que la complejidad de estos sistemas se ha definido en la filosofía de la ciencia como un obstáculo epistemológico para el investigador —el primer problema al que debe enfrentarse—, antes de adentrarme en los estudios de la

¹⁸ Por complejidad composicional o constitutiva, Mitchell (2003) se refiere a la estructura de los sistemas biológicos y la relaciona con las nociones de sistema complejo de Simon (1969) y de Wimsatt (1974). Ver notas 21 y 22.

¹⁹ Aunque no es claro bajo qué criterio de medición de la complejidad la regulación genética es “muy” compleja. McShea (1996) propone cuatro criterios: (1) complejidad no-jerárquica de objetos, (2) complejidad no-jerárquica de procesos, (3) complejidad jerárquica de objetos y (4) complejidad jerárquica de procesos (p. 479). La regulación genética se podría evaluar conforme a cada uno de estos criterios.

regulación genética es importante hacer una revisión de los distintos enfoques filosóficos que ofrecen alguna noción de manejo de complejidad.

Reducir la complejidad para manejarla

En 1962, Herbert Simon describió la entonces creciente popularidad del estudio de sistemas en la ciencia y en la ingeniería como una respuesta “a la imperiosa necesidad de sintetizar y analizar complejidad”, más que como una respuesta “a un extenso desarrollo de un cuerpo de conocimiento o un conjunto de técnicas para manejar complejidad” (Simon 1962, p. 229)²⁰. Aunque seguimos sin poder reconocer, como advirtió Simon, un cuerpo uniforme de conocimiento en torno al análisis teórico y epistemológico de la complejidad, existen varias propuestas filosóficas que comparten una tesis general, a saber, que la complejidad de ciertos sistemas supone un problema para su investigación. Se trata, sin embargo, de un problema que puede resolverse en la medida en la que se puede reducir la complejidad del sistema para investigarlo.

La suposición de que la complejidad puede *reducirse* nos dice algo acerca de este concepto: que es una propiedad de algunos sistemas, que presenta grados (hay sistemas más o menos complejos que otros) y que se caracteriza en forma relativa a nuestra capacidad de investigar el sistema que la presenta²¹. Podemos identificar dos tipos de posturas acerca del manejo de la complejidad en filosofía de la ciencia. La primera se enfoca en las estrategias cognitivas mediante las cuales se reduce la complejidad de los sistemas y que describo como un enfoque cognitivo. La segunda postula que las estrategias responsables por la reducción de la complejidad y la solución de problemas no son cognitivas, sino experimentales o sociales, es decir, requieren de un reacomodo del mundo —su estructuración como un sistema— y no de un reacomodo de las estructuras

²⁰ Desde los años sesenta ha habido una proliferación de propuestas teóricas que buscan explicar la complejidad (von Bertalanffy 1968; Kauffman 1995; Holland 1996; Clark 2002; Solé *et al.* 2002; Mainzer 2003). También han proliferado los programas de investigación científica que caracterizan y analizan diversos tipos de sistemas complejos (como el programa multidisciplinario que tiene sede en el Instituto Santa Fe de ciencias de la complejidad, fundado en 1986 y localizado en Nuevo México).

²¹ Se entiende por sistema complejo aquel que “se compone de un gran número de partes que interactúan de una forma que no es simple. En estos sistemas, el todo es más que la suma de sus partes no en un sentido metafísico último, sino en el sentido pragmático importante que, dadas las propiedades de las partes y las leyes de sus interacciones, no se pueden inferir de manera trivial las propiedades del todo” (Simon 1969, p. 468). Cualquier intento por dilucidar las características comunes a diversos tipos de sistemas complejos requiere poner atención en la manera en que éstos se encuentran organizados.

del agente cognitivo. Distingo dos enfoques dentro de esta segunda postura: uno experimental y uno social.

Enfoque teórico/cognitivo

Se ha escrito bastante acerca de la necesidad de reducir la complejidad de los sistemas para estudiarlos y poder dar solución a los problemas que presenta la ciencia. Distintos autores han caracterizado las heurísticas que nos permiten hacerlo como estrategias cognitivas de solución de problemas (Simon 1977; Wimsatt 1980). William Wimsatt, uno de los autores más destacados de esta área, sostiene que una estrategia reduccionista implica la separación del sistema que se pretende estudiar de su entorno y la suposición de que el comportamiento del sistema es una consecuencia de sus partes (Wimsatt 1980). De diferentes perspectivas teóricas se siguen diferentes maneras de descomponer un sistema descriptivamente complejo²² en partes y estas descomposiciones proveen distintas descripciones del mismo sistema (Wimsatt 1974). Según este autor, las explicaciones científicas son pragmáticas en el sentido de que se elaboran con respecto a ciertos fines y además son relativas a una heurística, es decir, a la solución de problemas mediante técnicas y/o medios que simplifican los fenómenos y arrojan resultados aproximados pero útiles.

En su artículo clásico, *The Strategy of Model Building in Populational Biology*, Richard Levins (1966) identifica el problema del biólogo de poblaciones como el de lidiar “simultáneamente con la heterogeneidad genética, fisiológica y de edades al interior de las especies de sistemas multiespecies que cambian demográficamente y evolucionan bajo las influencias fluctuantes de otras especies en un ambiente heterogéneo. El problema es cómo lidiar con un sistema tan *complejo*” (Levins 1966, p. 421, énfasis mío).

²² Un sistema es descriptivamente complejo cuando se requiere utilizar varios métodos diferentes para describirlo adecuadamente. Por ejemplo, un organismo tiene complejidad descriptiva por cuanto hace falta caracterizarlo en distintos niveles de organización, desde diferentes perspectivas teóricas cada una de las cuales posee un aparato descriptivo diferente (bioquímico, celular, anatómico, embriológico). En contraposición, Wimsatt (1974) caracteriza un sistema como ontológicamente complejo cuando se compone de numerosas partes, cada una de las cuales presenta a su vez propiedades sistémicas (estas partes se denominan subsistemas y también se pueden subdividir en partes). Las partes interactúan de tal manera que el comportamiento del sistema es distinto del comportamiento de las partes. La complejidad ontológica de un sistema no se puede reconocer sin una descripción previa que le confiera complejidad. Es por ello que se requieren diversos tipos de estrategias para poder aproximarse a un sistema complejo, investigarlo, y obtener conocimiento de él.

La solución, dice Levins, no es crear un modelo matemático que refleje las complejidades del sistema una por una, sino “simplificar el modelo de modo que preserve las características esenciales del sistema” (*ibídem*). De esta manera, la construcción de modelos que hacen simplificaciones “legítimas” conforme a una de tres estrategias: (1) sacrificar generalidad a cambio de realismo o precisión, (2) sacrificar realismo a cambio de generalidad o precisión y (3) sacrificar precisión a cambio de realismo y generalidad, permite reducir la complejidad del sistema y así solucionar el problema (*ibid.*, p. 422).

Otro trabajo clásico en torno a este tema es el de Bechtel y Richardson (1993), quienes consideran la descomposición y la localización como las principales estrategias cognitivas utilizadas para abordar sistemas complejos. Para estos autores, la descomposición implica partir a un sistema en partes con el fin de facilitar su investigación y es una estrategia epistémica mediante la cual uno asume la agregatividad de las funciones que realizan las partes de un sistema. La localización es una heurística complementaria a la descomposición e implica la asociación de las partes de un sistema (previamente descompuesto) con actividades o funciones específicas. Ambas heurísticas permiten construir explicaciones mecanicistas de los problemas que presentan los sistemas complejos como los que aborda la biología²³. La aplicación de estas heurísticas equivale a suponer que el sistema es jerárquico y sujeto de descomposición, donde “cada componente opera principalmente de acuerdo con principios propios intrínsecamente determinados... y depende a lo mucho de los insumos de otros componentes” (p. 24). El análisis de los componentes de un sistema se ejecuta mediante la descomposición y la localización.

El proyecto filosófico de Bechtel y Richardson es el de desarrollar una epistemología del descubrimiento, y es dentro de este marco que debemos entender las nociones de descomposición y localización. Estas heurísticas son especialmente útiles como estrategias cognitivas, como procedimientos racionales que definen la manera en que un científico resuelve el problema de cómo aproximarse al mundo. Dado que los científicos son organismos limitados por una “racionalidad acotada” (Simon 1969), necesitan adoptar suposiciones acerca del mundo y emplear heurísticas con el fin de

²³ Afirman también que el no apearse a las heurísticas de descomposición y localización para abordar sistemas complejos no necesariamente implica un rechazo a la posibilidad de construir explicaciones mecanicistas.

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

Enfoque experimental

Rheinberger (1997a, 1997b) desarrolla otra propuesta donde sostiene que la complejidad de un sistema se reduce en el contexto de una cultura material, donde es posible abordar problemas científicos. Su propuesta se diferencia de las anteriores en que hace ver la tensión que existe entre la necesidad de reducir la complejidad de un sistema y la imposibilidad de hacerlo, en un sentido epistémico. Según Rheinberger, los científicos se enfrentan a sistemas complejos en distintos niveles, desde su objeto de estudio hasta los sistemas a través de los cuales llevan al cabo sus investigaciones. Esto supone un problema puesto que “la reducción de complejidad es un prerequisite para la investigación experimental” (Rheinberger 1997a, S245). La solución a este problema es la creación del sistema experimental, esto es, la unidad básica de investigación mediante la cual el investigador puede “dividir su mundo en fragmentos en los que sea posible definir parámetros, hacer cuantificaciones e identificar cualidades” (*ibid.*, S245). La construcción de sistemas experimentales permite identificar e individuar problemas en el laboratorio, estudiar aspectos repetitivos y descomponer el sistema biológico en partes con el objeto de construir o estandarizar fenómenos²⁴.

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

²⁴ La construcción y estabilización de fenómenos constituyen el fin epistémico de las tradiciones experimentales. Esto “se encuentra en íntima relación con el desarrollo de artefactos tecnológicos y técnicas experimentales” que permiten generar conocimiento científico con relativa autonomía de las teorías (Suárez 1996, p. 34).

los materiales mediante los cuales se realiza la investigación, el sistema experimental constituye una “máquina de reducción de la complejidad” (*ibid.*, S247). La reducción de la complejidad así concebida permite la intervención en el sistema u objeto de estudio y el abordaje de problemas científicos. Pero en los trabajos de Rheinberger, la idea de que la complejidad se reduce (a través del sistema experimental) con el propósito de intervenirlo contrasta con la idea de que la complejidad del objeto de estudio se retiene “en el contexto del paisaje experimental” (*ibid.*, S245).

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

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

Otra manera de dar cuenta de la tensión entre reducir y retener la complejidad (óptica) es concibiendo la reducción de la complejidad como una solución *temporal* a un

problema²⁵. Las heurísticas que poseemos en un determinado momento constituyen una solución temporal (y revisable) al problema de cómo abordar un sistema complejo y estudiarlo. Esta idea ocupa un lugar importante en las ciencias ambientales, en las cuales es muy difícil intervenir experimentalmente, y donde los ecosistemas se consideran irreduciblemente complejos al tiempo que prevalece la visión de que la dinámica entre sistemas sociales y sistemas ecológicos se debería poder controlar: “Cuando se encuentra en sistemas biofísicos silvestres, la complejidad se entiende cada vez más como aquello que le impone límites a la habilidad humana para manejar científicamente la naturaleza, desde una posición de comando y de control” (Bavington 2002, p. 13). Desde esta perspectiva, la tensión entre reducir y retener la complejidad funciona como un principio regulador. Si aceptamos que la complejidad no se puede reducir, sólo nos queda lidiar con ella. Si la entendemos como un inconveniente epistemológico, podemos aspirar a desarrollar nuevas heurísticas y estrategias de solución de problemas que nos lleven en última instancia a adquirir el control del sistema (Thompson y Trisoglio 1997), donde el sistema social es el responsable de la reducción de la complejidad.

Enfoque social

En una ponencia presentada en el congreso de la Asociación Filosófica del estado de Missouri en 1959, el filósofo Peter Caws sugirió que la actividad científica puede considerarse como la alineación de la complejidad teórica con la complejidad de la naturaleza. Según Caws, la paridad entre la complejidad de un fenómeno de la naturaleza y su representación en una teoría permite a los científicos no solamente controlar y predecir los fenómenos naturales, sino entenderlos. Así, el éxito de la empresa científica

²⁵ En el campo de las ciencias sociales, la tesis de que la función de la construcción de un sistema es la reducción de la complejidad se encuentra al centro del trabajo de Niklas Luhmann. Para este autor, “un sistema surge en la reducción de la complejidad y, de este modo, la complejidad no es un peligro ni una dificultad para el sistema, sino su condición de posibilidad” (Martínez García 2002, p. 29). El trabajo de Luhmann es altamente idiosincrásico por cuanto echa mano de un complicado aparato conceptual —un vocabulario muy específico— para articular su teoría de la sociedad. La exposición cabal de su propuesta (y, por lo tanto, de sus conceptos y definiciones) está fuera del rango de este trabajo, pero aquí menciono un aspecto de la teoría luhmanniana que captura la paradoja de reducir la complejidad al tiempo que ésta se retiene en el sistema: “Reducción de complejidad significa que una estructura de relaciones entre elementos (de un sistema, de un entorno o del mundo) reconstruye en un número menor de relaciones en un sistema particular. La complejidad se realiza y mantiene en el sistema sólo mediante reducciones: reducción y mantenimiento de complejidad no están en contradicción, aun si se necesitan mutuamente” (Corsi, Esposito y Baraldi 1996, pp. 56, 57).

de adquirir entendimiento se obtiene en la medida en que se pueda “empatar la complejidad de nuestras respuestas con la complejidad del mundo” (Caws 1963, p. 161). Basándose en sus observaciones de la ciencia de la posguerra, cuando las computadoras jugaban ya un papel importante en el quehacer de los científicos (sobre todo en la física), Caws auguraba que la alineación entre estas complejidades debería implicar la generación de un sistema científico-computadora (*ibid.*, p. 163).

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

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

Desde la perspectiva que propongo la ciencia no es una actividad meramente reflexiva en la que el científico dibuja, una vez que supera los problemas que le impone la complejidad de su objeto de estudio, un retrato de la naturaleza que es fiel a sus complejidades. Se trata, más bien, de un proceso productivo de contextos generadores de conocimiento. Los contextos son aquellos entramados que se observan todos los días en los laboratorios y grupos de investigación, las circunstancias que les permiten a las comunidades de científicos realizar su trabajo: la disponibilidad de material genético y cepas de bacterias, el adecuado funcionamiento del robot que elabora micro-arreglos, las instituciones que financian un proyecto de investigación, las fundaciones que posibilitan un intercambio, la comunicación entre científicos de distintas adscripciones y disciplinas. Un análisis del manejo de la complejidad está obligado a dar cuenta de los procesos y las herramientas mediante las cuales se producen este tipo de contextos, de la reconfiguración de los órdenes social y natural (Knorr-Cetina), de la alineación entre la complejidad de nuestras respuestas y la complejidad del mundo (Caws).

1.6 Enfoque interdisciplinario y estructura de la tesis

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

En la actualidad, la regulación genética es objeto de estudio de diversas disciplinas. Los biólogos evolucionistas del desarrollo estudian la regulación genética con el objeto

de explicar cuestiones relacionadas con la aparición de novedades morfológicas así como de innovaciones funcionales y su papel en la evolución de los organismos. Por su parte, los biólogos del desarrollo abordan el tema en busca de los mecanismos genéticos responsables de la diferenciación celular, la morfogénesis y la especificación de tejidos. El conjunto de preguntas que caracteriza la regulación genética como objeto de estudio en la bacteriología es también muy distinto: tiene que ver con los mecanismos que dan lugar a diversas rutas metabólicas y la capacidad de estos organismos de adaptarse a medios en los que hay distintos tipos de nutrientes. Y los oncólogos analizan la regulación de la expresión genética con el fin de mejorar su sistema de diagnóstico del cáncer. Ante esta diversidad de aproximaciones se hace patente la necesidad de usar un enfoque analítico que reconozca, por un lado, el carácter fragmentado de las ciencias biológicas y, por el otro, la realidad del trabajo coordinado, como ocurre en la investigación actual en torno a la regulación genética.

Parto de la desunidad de los estudios en torno a la regulación y me adentro en tres programas de investigación, donde para concretizarse como objeto de estudio la regulación genética no sólo adquiere diferentes acepciones (síntesis de proteínas, transcripción, expresión, diferenciación, estructura genómica), sino que también se aborda a través de distintos sistemas experimentales y sociales. Un estudio de la trayectoria del conocimiento en materia de regulación genética no se puede hacer desde un análisis de las teorías o conceptos en aislamiento; debe hacerse a partir de las prácticas que generan dicho conocimiento. Puesto que los modelos no son únicamente el resultado teórico del quehacer científico, sino que forman parte activa de él, funcionando como como instrumentos mediadores entre teoría y fenómeno (Morgan y Morrison 1999), resulta factible enfocarse en ellos para realizar dicho análisis. La selección de los tres modelos a examinar no es arbitraria, e involucra criterios tanto cualitativos (históricos) como cuantitativos (bibliométricos) los cuales ayudan a caracterizar las tecnologías discursiva, material y social. La elección del operón tiene que ver con la importancia histórica del modelo, con su condición de *locus classicus* para todo estudio científico e histórico de la regulación genética, además de que el artículo de Jacob y Monod de 1961 es el más citado en materia de regulación en la historia reciente de las ciencias biomédicas. Mi interés en el modelo de genes en batería de Britten y Davidson radica en

el desconocimiento que tenemos del trabajo de estos autores —a pesar de que han publicado 160 artículos en co-autoría (según una indagación en el Science Citation Index) y que durante mucho tiempo su modelo fue uno de los pocos que había para explicar la regulación eucarionte— y del paisaje teórico en torno a la regulación eucariótica durante las décadas de los setenta y ochenta, cuando el artículo de Britten y Davidson (1969) registra su mayor índice de citación. La elección de las GRN como punto de contraste tiene que ver con la actualidad del modelo, así como con el hecho de que los artículos sobre GRN, de Davidson y sus colaboradores (202 artículos publicados hasta 2006), tienen presencia en un gran número de revistas y representan una diversidad de temas (incluyendo ciencias biomédicas, biotecnología, evolución y desarrollo, entre muchos otros).

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

Cada estudio de caso constituye un ámbito de exploración de un modelo de regulación y su particular contexto de producción. Las diferencias en la composición de estos contextos son históricamente contingentes (en 1961 no existía la infraestructura

bioinformática en la que dependen hoy los científicos de Caltech) y apuntan hacia la historicidad de lo que se asume como el material de la regulación (genes, secuencias, genomas) en cada caso. Mi tesis está estructurada horizontalmente en el sentido de que rastrea los modelos de regulación conforme se desarrollan a lo largo del tiempo (desde 1961 hasta la actualidad), pero más allá del hecho que los modelos aparecen cronológicamente, no existe continuidad entre ellos. Cada uno responde a conjuntos distintos de preguntas que se formulan desde diferentes tradiciones de investigación. El operón surgió a partir de la puesta en marcha de técnicas como el *one-step-growth*, la conjugación y la micromanipulación de bacterias, que provienen de distintas tradiciones experimentales: bioquímica, microbiología, fisiología y estudios metabólicos; el modelo de Britten y Davidson surgió en el seno de una serie de preguntas teóricas acerca de la evolución molecular de las especies; las GRN se construyen en la era post-genómica, como una representación de la interacción dinámica entre el genoma de un organismo y sus características morfológicas. Cada modelo da cuenta de mecanismos muy específicos en tipos de organismos distintos (bacterias, células eucariontes, metazoarios) y sería posible reconstruir una historia propia para cada uno, como ha hecho Brock (1990, capítulo 10) para el caso de la regulación genética en procariontes. Pero he hallado algunos paralelismos en estas investigaciones genéticas, como el uso de metáforas en los discursos científicos y su incorporación a los modelos, que hacen posible la comparación. Comparto la tesis de Philipp Sarasin (2003) acerca de la posibilidad de establecer la utilidad de las metáforas como objetos de análisis para la historia y los estudios de la ciencia sin la necesidad de ofrecer una caracterización robusta de ‘metáfora’²⁶. Desde mi punto de vista, el interruptor, las baterías y las redes son metáforas por cuanto designan componentes y/o relaciones entre componentes de un modelo de regulación genética y funcionan como herramientas cognitivas para dar cuenta de dicho modelo. Estas metáforas se corresponden con cada uno de los modelos que examino en los capítulos 2, 3 y 4.

También he hallado heterogeneidades y discontinuidades interesantes (e.g., el

²⁶ Agradezco a Christina Brandt el haberme introducido al trabajo de Sarasin y, en particular, a Stefan Willer por haberme ayudado a leer, traducir, e interpretar partes de la *Geschichtswissenschaft und Diskursanalyse*, donde Sarasin examina el uso del análisis metafórico en los estudios de la ciencia y argumenta que las metáforas, al producir cambios en los significados, contribuyen a la generación de conocimiento científico.

modelo del operón proviene de una tradición experimental, mientras que el de genes en batería es un modelo teórico, y el de redes de regulación es un modelo bioinformático), las cuales permiten hacer contrastaciones. Como dijera el sociólogo de la ciencia Elihu Gerson (comunicación personal), “la elección de dos casos te permite comparar, la elección de tres casos te permite contrastar”. Y esto es precisamente lo que me propongo. No me ocupo de comparaciones entre naciones (e.g., el modelo francés versus el modelo norteamericano) pues como han mostrado ya algunos historiadores, realmente no se puede hablar en el primer caso de una biología molecular francesa (Burian, Gayon y Zallen 1988). Tampoco la trayectoria que ha seguido el modelo de Britten y Davidson puede localizarse al interior de una nación, pues la creación de comunidades virtuales a través del entramado de computadoras y la existencia de proyectos colaborativos de escala internacional, como la secuenciación del genoma del erizo de mar, apuntan a la pobreza o irrelevancia de una partición en estos términos. No me aboco a desarrollar un análisis comparativo entre élites científicas. Primero, porque durante los años sesenta y setenta esta categoría se aplica a los franceses pero no a los norteamericanos (los primeros estaban recibiendo un Premio Nobel cuando los segundos apenas comenzaban a proponer ideas con valor diferencial). Y segundo, porque aun cuando estoy consciente de que “ningún historiador puede o debe abstenerse por completo del opiáceo de la retrospectiva” (Rheinberger 1997), resultaría anacrónico narrar esta historia en *flashback* sostenido, un modo en que las ideas del Davidson que hoy dirige un laboratorio en Caltech se reconstruyen racionalmente hasta designar el artículo de 1969 como el origen de sus éxito actual (ignorando así la especificidad de su primer modelo). Si bien es cierto que le otorgo relevancia histórica al modelo de 1969 (y éste es un estatus que el historiador le asigna a los objetos, tras un proceso de evaluación e interpretación), no lo hago desde un punto de vista presentista según el cual el modelo actual de redes de regulación genética es el resultado de un proceso conservador y se puede conectar con el modelo de genes en batería a través de una serie de pequeñas transformaciones.

Los puntos de comparación que he elegido *no* se identifican desde un intento por establecer continuidades teóricas (por ejemplo, si el modelo del operón es el precursor de todos los modelos de regulación genética; si hoy podemos, en retrospectiva, asignarle al primer modelo de Britten y Davidson un papel en la historia disciplinar de la biología

evolucionista del desarrollo). Se derivan más bien de la condición fragmentada del campo de la regulación genética, en donde las muchas modulaciones que éste ha sufrido en su discurso y en sus prácticas se manifiestan como objetos interesantes de análisis histórico-filosófico, objetos que no han recibido suficiente atención y que pongo sobre la mesa.

En el capítulo 2 hago una descripción de las preguntas, tradiciones de investigación, sistemas experimentales y redes de colaboración que hicieron posible la elucidación del modelo del operón. Los detalles de esta narrativa provienen de las muchas y diversas historias que se han producido en torno a este modelo. A través de ellos identifico tendencias y herramientas historiográficas que suscriben la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas, y muestro por qué este enfoque ha sido ampliamente utilizado para narrar la historia del operón. En el capítulo 3 describo el paisaje de la regulación genética en los años posteriores a la publicación del operón y el paso del estudio de organismos procariontes a eucariontes. Ofrezco una narrativa histórica del modelo de genes en batería e identifico las razones por las cuales una historia y una filosofía de resolver problemas comienzan a resquebrajarse hacia la segunda mitad del siglo XX. En el capítulo 4 me ocupo del modelo contemporáneo de redes de regulación genética, no sin antes describir los cambios en la cultura material de las ciencias biológicas que hicieron posible la secuenciación del genoma del erizo de mar, y la consecuente necesidad de manejar enormes cantidades de datos. Mi análisis del aparato de investigación que permite construir estas redes busca proponer el *manejo de la complejidad* como una herramienta historiográfica —alternativa a la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas o el enfoque RP— para entender los estudios de la regulación genética en la biología contemporánea.

2

Historias del operón

2.1 Introducción

En junio de 1950 François Jacob llegó temprano al Instituto Pasteur, subió tres pisos, esquivó autoclaves y centrifugas tamaño lavadora, y recorrió un largo pasillo flanqueado por archiveros y gavetas llenas de cristalería, hasta llegar al laboratorio de André Lwoff. Tenía la intención de pronunciar el breve discurso que ya tenía bien practicado: su ignorancia de la investigación biológica, su entusiasmo por aprender, sus deseos de trabajar en la intersección de la química (de la que sabía sólo lo aprendido en sus estudios de medicina), la bacteriología (de la que sabía algo, tras haber trabajado brevemente en la industrialización de antibióticos) y la genética (de la que no sabía nada más allá del *affair* Lysenko¹). Jacob ya había hecho esta travesía varias veces durante el otoño y el invierno de 1949, y cada vez obtenía la misma respuesta: no hay lugares disponibles. Pero Jacob era testarudo, y su permanencia como becario en el Instituto Pasteur requería, además de aprobar el “Gran Curso” introductorio de bacteriología, virología e inmunología, un laboratorio en el cual ejercitar lo aprendido. Sería su último intento antes de probar suerte en otra parte, y mantenía sólo una remota esperanza de no ser rechazado nuevamente. Se llevó una gran sorpresa cuando André Lwoff lo admitió en el *Service de physiologie microbienne* esa primavera. La sorpresa fue por doble, pues acababa de adjudicarse un objeto de estudio del que nunca antes había escuchado y del que, por supuesto, no sabía absolutamente nada. Sin darle tiempo para expresar una vez más su ignorancia, su entusiasmo y sus deseos, Lwoff le anunció a Jacob “¿Sabes?, acabamos de encontrar la inducción del profago”. Jacob recibió la noticia con un “ah” al que le

¹ T.D. Lysenko fue un biólogo y agrónomo ruso que lideró las prácticas de estas disciplinas durante el gobierno de J. Stalin. Lysenko rechazaba la genética mendeliana y sostenía una teoría de la herencia de caracteres ambientalmente adquiridos. Cualquier desacuerdo con el movimiento científico-político denominado lisenkismo se castigó con severidad a partir de 1948 (biólogos y agrónomos fueron destituidos, exiliados o encarcelados). Lysenko permaneció como director del Instituto de Genética hasta 1965, cuando su experimentación fraudulenta (respaldada por ideología más que por método) y el fracaso agrícola de sus técnicas de mejoramiento de cultivos cayeron por su propio peso. A Jacob le parecía especialmente molesto el que uno “pudiera discutir con los genetistas soviéticos no con base en experimentos, sino a partir de los textos de Engels, y criticar la genética [clásica] por su incompatibilidad no con los hechos de la herencia, sino con los preceptos del materialismo dialéctico”. Para Jacob, “hacer genética era decir no a la intolerancia y al fanatismo” (Jacob 1988, p. 210).

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

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

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

Desde una perspectiva de la ciencia organizada alrededor de problemas, a partir de estas cuatro líneas de investigación se pueden apuntalar cuatro problemas científicos: la lisogenia, la conjugación, la regulación genética y la síntesis proteica. Las historias más tradicionales del operón se han enfocado en el “problema de la regulación genética” y su “solución”, y aducen, por ejemplo, que la elucidación del modelo del operón marcó un punto de partida para el desarrollo del aparato conceptual de la biología molecular (Saget 1979). Pero el enfoque RP no produce solamente historias de las ideas. La historiografía de resolver problemas que se desarrolló a partir de la década de los ochenta se ha centrado también en el papel de las fundaciones y agencias gubernamentales, en la formación de redes de intercambio y colaboración, y en el surgimiento (o no) de distintos estilos de investigación nacionales, sobre todo en Francia, Inglaterra y Estados Unidos durante la posguerra.

En 1965, Jacob compartió el Premio Nobel de fisiología con André Lwoff y Jacques Monod, pero por lo general, la historia de la regulación genética se ha escrito en función de la colaboración entre Jacob y Monod, relegando las contribuciones

previas de Lwoff (con quien Jacob investigó el problema de la lisogenia) y Élie Wollman (con quien Jacob trabajó en el problema de la conjugación de las bacterias) a un segundo plano. La exclusión de estos temas ha sido identificada por historiadores posteriores, quienes han destacado la relevancia de las diferentes líneas de investigación que ocuparon a Jacob y a sus colaboradores entre 1950 y 1961. Cada una de ellas planteó conjuntos de preguntas particulares, algunas de las cuales se relacionaron entre sí y contribuyeron a la elucidación del modelo del operón. El énfasis en la particularidad de estas preguntas y su pertenencia a diferentes tradiciones experimentales ha sido importante para cuestionar la idea de que estas investigaciones se realizaron con el objetivo explícito de encontrar una solución a *el* problema de la regulación genética. Sin embargo, como buscaré mostrar, dichas preguntas no se construyen independientemente de la visión que persiste de la ciencia como actividad de resolver problemas. A continuación reconstruyo una narrativa del modelo del operón a partir de los elementos (problemas científicos, tradiciones de investigación, culturas materiales, sistemas experimentales, colaboraciones, redes informales) que proveen las mismas historias que tenemos disponibles —algunas de ellas, historias narradas por los actores mismos. Esto me permite ubicarlas en el contexto de la molecularización de la biología, examinar las tendencias y las herramientas historiográficas que utilizan, e identificar el marco histórico, filosófico y sociológico dentro del cual se desarrollan.

2.2 Pastorianos y renegados

Uno de los aspectos más trabajados en las historias del operón es el de los estilos experimentales de los biólogos franceses y los estadounidenses. Los científicos del Instituto Pasteur eran competentes en las técnicas de la bacteriología, las cuales aplicaron al estudio de enzimas adaptativas, y conocían bien la manera de cultivar bacterias y de construir con ellas sistemas experimentales que fueron valorados por su capacidad para conducir análisis bioquímicos sobre el metabolismo de las bacterias. El uso de estas herramientas se daba en el contexto de una o más tradiciones que originalmente no manifestaron interés alguno en estudios de tipo genético (Burian, Gayon y Zallen 1988), sino que se concentraban en el análisis de la fisiología bacteriana con miras a elucidar la fisiología de las células de los organismos superiores. A diferencia de lo que ocurría en la biología anglosajona (principalmente

en Estados Unidos y el Reino Unido) entre la primera y la segunda guerra mundial, en Francia no se había difundido el mendelismo ni la aplicación de sus métodos en programas de investigación, razones por las cuales hubo pocos científicos capacitados en la genética mendeliana antes de concluir la segunda guerra mundial (Gaudillière 1993).

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

Las tradiciones mencionadas distaban mucho de ser estériles. Claude Bernard había sido uno de los más ávidos impulsores de la aplicación de un método científico en la medicina, y su tradición fisiológica promovió la experimentación. Defendió la utilidad del diseño experimental y el uso de animales como modelos experimentales, así como la utilización de la física y la química en la investigación médica, y favoreció la intervención sobre la observación pasiva de la naturaleza, esta última una visión que estaba muy difundida en su época (Holmes 1977). El legado de Louis Pasteur en el campo de la microbiología y su aplicación a la industria y a la medicina son ya bien conocidos (Latour 1988). Postuló la teoría de los gérmenes patógenos como causantes de las enfermedades, inventó el proceso que evita la fermentación del

vino y la leche (el cual lleva su nombre) y desarrolló vacunas contra diversas enfermedades, entre ellas la rabia. Todo esto antes de terminar el siglo XIX. Con el establecimiento del Instituto Pasteur, también aseguró la continuidad de la investigación en estos frentes. Pero “Pasteur no sólo fundó nuevas ciencias y una nueva medicina; no sólo construyó un lugar para trabajar; para poblarlo, también engendró una nueva especie, un tipo de investigador sin precedentes: el pastoriano. Reclutado de casi cualquier rincón del mundo..., aunque formalmente entrenado en la ciencia o en la medicina, el pastoriano siempre se encontraba al margen de organizaciones y carreras oficiales” (Jacob 1988, p. 249; ver también Holmes 2006).

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

Según Burian, Gayon y Zallen (1988), estas tradiciones parecían contar con todos los conceptos, las habilidades y las herramientas necesarias para responder a las preguntas que se hacían los biólogos franceses (¿qué pasa cuando un virus infecta una bacteria?, ¿por qué algunas bacterias son incapaces de degradar la lactosa mientras otras lo hacen en cuanto se les acaba una fuente alternativa de carbohidratos?, ¿cuáles son las rutas metabólicas comunes a todas las células vivas?, ¿cuáles son los procesos químicos involucrados en la síntesis de proteínas?, ¿cómo se relacionan el desarrollo del fago y el ciclo de vida de las bacterias?). Puesto que todas estas preguntas formaban parte de alguno de los conjuntos de problemas que se abordaban en el Instituto Pasteur, se intentaban responder mediante la combinación de herramientas, sistemas y diseños experimentales, es decir, mediante “*complejas* interacciones entre las diversas tradiciones” (Burian, Gayon y Zallen 1988, p. 358, énfasis mío). Las cuestiones acerca del crecimiento y metabolismo bacterianos, el desarrollo del fago, la lisogenia e incluso la inducción y la síntesis enzimáticas, se trataban siguiendo las tradiciones ya establecidas en el Instituto Pasteur, lo cual contribuyó al desarrollo extra-mendeliano de la biología molecular en Francia (Burian, Gayon y Zallen 1988).

Lily Kay (2000) hace notar, sin embargo, que esto no significa que en el Instituto Pasteur los procesos genéticos no fueran importantes. Monod se percató muy pronto en su carrera de la relevancia de la genética para el estudio de la inducción enzimática (Kay 2000, p. 54²). Pero la genética en este caso implicaba procesos asociados al desarrollo, la fisiología y la evolución (Burian, Gayon y Zallen 1988); Burian (1993) incluso ha argumentado que los problemas respecto del control genético de la diferenciación celular y el desarrollo de los organismos se abordaron, durante los años cincuenta y sesenta, como problemas de la regulación de la síntesis proteica. Según Peyrieras y Morange (2002), los franceses tenían un concepto más amplio de herencia del que tenían los norteamericanos; éste admitía procesos “paramendelianos” que implicaban la transferencia horizontal de genes mediante una “infección hereditaria”, como en el caso de la lisogenia. Según el mismo Jacob, fue precisamente esta noción amplia de herencia en la que “los virus pueden servir de vehículos a los genes bacterianos” (Jacob [1970]1990, p. 247) la que hizo posible que “las reacciones metabólicas” se convirtieran “en objetos de estudio para la genética” (Jacob [1970] 1990, p. 246). Peyrieras y Morange (2002) también hacen hincapié en que había aspectos específicos del grupo francés, pero que éste estuvo constantemente involucrado en un intercambio *bidireccional* de técnicas, herramientas, estilos de razonamiento, culturas materiales e incluso recursos humanos con Inglaterra y Estados Unidos.

Lo que todos estos historiadores reconocen es la circunstancia particular del Instituto Pasteur en la Francia de la posguerra, a la que se conoce como “el problema pastoriano”: a pesar de la pobreza y el atraso en la investigación biológica francesa, surgió una importante escuela molecular en el Instituto Pasteur. El modelo de regulación y síntesis proteica elaborado por Jacob y Mood a principios de los sesenta fue perentorio en el desarrollo de la genética molecular puesto que dio a conocer un mecanismo que comparten muchos organismos (hoy sabemos que hay operones no

² En su trabajo de 1947 (The phenomenon of enzymatic adaptation and its bearings on problems of genetics and cellular differentiation), Monod recoge sus impresiones sobre los trabajos en genética serológica y sigue de cerca los análisis inmunohistoquímicos en *Neurospora*. Pero en todo momento, Monod enfatiza “el papel central de la especificidad biológica para el discurso de la organización y su relación con los compromisos epistémicos y experimentales de Monod y sus colaboradores en el Instituto Pasteur” (Kay 2000, p. 54).

sólo en bacterias, sino también en organismos eucariontes³). El problema pastoriano ha recibido bastante atención de los historiadores de la ciencia (Burian, Gayon y Zallen 1988; Burian y Gayon 1999; Brock 1990; Gaudillière 1993), quienes han reinterpretado el “atraso” de la biología francesa como un indicador del tipo de compromisos teóricos y experimentales que los científicos de esa época tenían, los cuales no se pueden simplemente tachar de retrógrados en virtud de sus diferencias con los compromisos que prevalecían en la biología anglosajona.

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

La supuesta resistencia de los franceses a la genética americana no estaba dirigida tanto a las metodologías experimentales ajenas como a los marcos teóricos en los que se aplicaban (Gaudillière 2002). Una estrategia que utilizaron los franceses para contrarrestar la interpretación estadounidense de sus investigaciones fue la diseminación *in situ* de los temas y las técnicas. Para finales de los años cincuenta, más de veinte investigadores de Estados Unidos habían visitado el Instituto Pasteur. Permanecían semanas, meses o incluso años (como Melvin Cohn, quien trabajó en el ático durante siete años y de quien se decía que era un experto no sólo en sintetizar

³ Se han identificado recientemente operones en eucariontes como el gusano plano *Caenorhabditis elegans*. Ver Blumenthal, T. (2004) Brief Funct Genomic Proteomic, Nov; 3(3):199-211 para una revisión de estos hallazgos.

compuestos químicos, sino también en vivir a expensas de la Rockefeller). Aun cuando los temas de investigación de los visitantes se definían antes del viaje, éstos muchas veces se reconfiguraban en el Instituto Pasteur (como ocurrió en el caso de Arthur Pardee) y, de manera más importante, los resultados “se interpretaban en términos pastorianos” (*ibid.*, p. 408). De ahí que las principales publicaciones hechas por miembros del Instituto Pasteur (incluidas las colaboraciones con los norteamericanos) reflejen de manera prioritaria las tradiciones de la fisiología y los estudios metabólicos de Lwoff, la bioquímica y la microbiología que ahí predominaban.

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

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

Los intereses de Monod reflejan tanto una cultura local como su inserción en una o más tradiciones, que son las que marcan el conjunto de problemas que aborda. La distinción que hace Gaudillière entre tradiciones y culturas se basa en el carácter general y compartido de los compromisos en las primeras (e.g., la bacteriología), y en la especificidad de las herramientas y métodos que permiten llevar a cabo la experimentación en las segundas (e.g., la cultura del fago, la cultura del ático). “La cultura local no es solamente un esquema interpretativo [o un conjunto de técnicas], sino una cultura [material] de laboratorio atrincherada en un núcleo de prácticas” (*ibid.*, p. 479). Así, podemos afirmar que el modelo del operón no fue el resultado de la puesta en marcha de un programa homogéneo de investigación en materia de

genética bacteriana. Por el contrario, los sistemas experimentales formados por bacterias y fagos (como *E. coli* K-12 y el fago lambda, con los que experimentaban Jacob y Wollman) se usaban en el Instituto Pasteur para realizar análisis bioquímicos, más que análisis genéticos, hasta 1958 (Gaudillière 1993).

Pero no fueron solamente las herramientas y tradiciones científicas bien atrincheradas en la Francia de la posguerra las que se articularon para producir una nueva cultura material donde la construcción del modelo del operón se hizo posible. Las culturas que tenían sede en el ático del Instituto Pasteur eran locales, pero no eran impermeables. Una fuente importante de herramientas y técnicas de “resolución de problemas” fueron los intercambios científicos que ocurrieron de manera sostenida a partir de 1936. Ese año, Boris Ephrussi llegó por tercera ocasión a Caltech financiado por la Fundación Rockefeller, esta vez llevando consigo a Jacques Monod. En ese momento Monod era estudiante de la Sorbona y su contacto con Ephrussi y George Beadle (posteriormente nombrado director del departamento de biología de Caltech) en el Instituto de Biología Físico-química lo había iniciado en la investigación de la regulación de procesos celulares. “Estas ideas tempranas, reforzadas por la colaboración de Monod con otros investigadores en Caltech, en un ambiente que enfatizaba los aspectos genéticos sobre los procesos bioquímicos, influyeron fuertemente el pensamiento de Monod y se reflejaron posteriormente en su trabajo sobre la regulación genética de procesos bacterianos” (Kay 1993, p. 131).

También fue en Caltech donde Monod reconoció de manera muy explícita el esfuerzo coordinado por realizar investigación interdisciplinaria, la cual era fuertemente promovida por las políticas de financiamiento de la Fundación Rockefeller durante la década de 1930. Warren Weaver, el célebre administrador científico del programa de la división de ciencias naturales (creada en 1931) de la Rockefeller, intentó desarrollar disciplinas híbridas de manera sistemática. Buscaba financiar el trabajo de individuos quienes, como Ephrussi, trabajaban en los márgenes de las disciplinas, donde la frontera entre uno y otro campo se hacía borrosa. Caltech fue uno de esos centros que, mediante el reclutamiento de científicos que recibían apoyo de la Rockefeller, consiguió un éxito parcial en el desarrollo de la química bio-orgánica y la genética bioquímica. En particular, el laboratorio de Max Delbrück era una especie de centro de concentración de “renegados”: físicos que abandonaban la

mecánica cuántica y se volvían a los problemas de la biología, como el mismo Delbrück, Seymour Benzer y otros (Holmes 2006).

El apoyo de las fundaciones norteamericanas era particularmente valioso para los franceses puesto que la desvinculación de la medicina, tan deseable para los franceses, no era una prioridad para sus propias instituciones. Como describe Susan Wright (1994), entre 1907 y 1945 las fuentes principales de financiamiento para la investigación en ciencias biológicas (en Estados Unidos y otros países aliados) provenía de fundaciones privadas como la Rockefeller. Durante y después de la segunda guerra mundial, sin embargo, se movilizaron recursos económicos y humanos (y en la posguerra, sobre todo del gobierno de los Estados Unidos) para servir propósitos militares y otras necesidades asociadas a la guerra. Esta movilización de recursos trajo consigo un alineamiento entre la investigación que se realizaba en las universidades, y en otras instituciones, con los objetivos de los gobiernos federales. “En los años inmediatamente posteriores a la guerra, el paradigma de la subvención gubernamental orientada a objetivos particulares se fortaleció, desplazando y marginalizando el papel de las fundaciones privadas como patrocinadores de la ciencia” (Wright 1994, p. 21). El complejo militar-industrial, orientado hacia la investigación y tratamiento de enfermedades humanas, se puso en marcha (Chadarevian 2002). Sólo la National Science Foundation (NSF), establecida en 1950, divergió del patrón de asociar los objetivos de la investigación con las necesidades definidas por los gobiernos (Wright 1994).

Antes de 1945, los programas de investigación promovidos por la Rockefeller estaban definidos por la “transferencia de tecnología de la física y la química” a la biología (Abir-Am 1982, 1997; ver también Martínez y Suárez 2008, p. 44). En 1945, Linus Pauling envió una solicitud a la Rockefeller en la que trazaba el camino que habrían de seguir las ciencias de la vida en los siguientes quince años, con un costo total de seis millones de dólares, en la persecución de los “problemas centrales de la biología”, que según él se reducían a descifrar la química de las proteínas (Kay 1993, pp. 225, 226). La solicitud también iba firmada por George Beadle (entonces en la Universidad de Stanford), y se proponía asegurar el financiamiento para posicionar el emergente Caltech como punta de lanza de la nueva biología. Con base en la estrategia intervencionista que Pauling promovía (y que describía en analogía con la poderosa instrumentación que estaba recibiendo la física), la biología debía

construirse como “un sistema de relevos de tecnología con un alto grado de especificidad respecto de problemas particulares” (Kay 1993, p. 233). Sin embargo, cuando la Fundación Rockefeller aprobó el programa de biología molecular de Caltech que solicitaron Pauling y Beadle, con un presupuesto inicial de 1.5 millones de dólares, “había buenas razones para suponer que la solución al problema de la estructura de las proteínas *no daría la respuesta correcta* al ‘secreto de la vida’” (Kay 1993, p. 269, énfasis mío). En cambio, “siguiendo la tradición de la molecularización por medio del desarrollo instrumental, la Fundación Rockefeller supo ser un proveedor de aparatos y equipo, especialmente a mediados de los años cincuenta, cuando Monod fue nombrado director del *Service de Biochimie Cellulaire* del Instituto Pasteur” (Gaudillière 2002, p. 405).

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

Creo que uno bien puede juzgar un laboratorio por el número de investigadores extranjeros que atrae, y aquí [en el *Service* de Lwoff] tenemos un 50 por ciento... tres de nosotros venimos del laboratorio de Delbrück. La variedad en los antecedentes de la gente que trabaja conjuntamente —físico-químicos, físicos, bioquímicos, inmunólogos, protozoólogos, genetistas— le da mucha fuerza al grupo. El laboratorio está bien equipado gracias al financiamiento norteamericano, está lleno a su capacidad máxima y hierve en actividad, argumentos y discusiones (Benzer ca. 1951, citado en Holmes 2006, p. 139).

Estas características acortaban la distancia entre Pasadena y París, pero no por ello eran lugares equivalentes. El estilo de investigación en el Instituto Pasteur estaba bien acotado por el ojo bioquímico de Monod y por los profundos conocimientos biológicos de Lwoff (el laboratorio de Delbrück carecía de estas prerrogativas) de modo que, aunque “el programa del fago parisino se apropió de algunos métodos desarrollados por Luria y Delbrück, nunca se convirtió en una extensión de la escuela

americana” (Holmes 2006, p. 145). De hecho, el estilo del Instituto Pasteur reflejaba una mayor diversidad de culturas y tradiciones que la que se podía identificar en Caltech; una mayor *complejidad* social, entendida como interacción entre tradiciones (Burian, Gayon y Zallen 1988). “Ahí también, en lo que ahora se denomina “investigación interdisciplinaria”, el Instituto Pasteur fue pionero” (Jacob 1988, p. 249).

2.3 Investigar la lisogenia en el ático o cómo ingresar a la iglesia del fago

André Lwoff comenzó su carrera científica a los diecinueve años, trabajando con dos protozoólogos de renombre en una estación marina del Instituto Pasteur. A partir de 1921 y hasta la segunda guerra mundial, su investigación se centró en la elucidación del papel de las vitaminas en los procesos metabólicos de organismos microscópicos (principalmente protozoarios, aunque también algunas bacterias) y se le reconoce el descubrimiento de varios factores de crecimiento. Esta labor se tradujo en un libro que escribió durante la ocupación alemana de Francia, en el cual interpretaba los requerimientos nutricionales de los organismos en términos de la noción de fisiología evolutiva (la cual sostiene que los parásitos son descendientes de organismos de vida libre que han perdido capacidades de biosíntesis). Para 1950, Lwoff ya era una autoridad en microbiología, sobre todo en materia de nutrición y metabolismo, y gozaba de una reputación internacional por sus habilidades experimentales. Esto le permitió obtener apoyo económico de la Fundación Rockefeller, cuya política de financiamiento durante el periodo entre guerras se caracterizaba por favorecer a “científicos-administradores” y buenos líderes del trabajo en equipo (Kay 1993), para realizar una estancia de investigación en el *California Institute of Technology* (Caltech) en 1937. A su regreso, en 1938, fue nombrado director del *Service de physiologie microbienne* del Instituto Pasteur. Instaló su laboratorio en un rincón del tercer piso del edificio de bioquímica, un espacio largo y angosto, con paredes inclinadas y ventanas de buhardilla, al que todos llamaban “el ático” o *grenier* (Jacob 1988).

Al término de la segunda guerra mundial (cuando consiguió apoyo económico de los *National Institutes of Health* de Estados Unidos), Lwoff decidió retomar el trabajo de Eugène y Elisabeth Wollman (una pareja de microbiólogos judíos, amigos y compañeros del Instituto Pasteur, que habían sido capturados y asesinados por los

nazis) sobre bacterias y bacteriófagos, esto es, virus que infectan bacterias. Se concentró en el estudio de cepas de bacterias que son susceptibles de infección, como *Bacillus megaterium*. Ya los Wollman habían descrito la muerte de bacterias infectadas por fagos y la liberación de partículas virales, pero no se sabía cuál era el mecanismo mediante el cual ocurría esto, ni por qué algunas bacterias que albergaban el fago lograban sobrevivir y reproducirse. El fenómeno general se denominaba *lisogenia* y, para el momento en que lo abordó Lwoff, se sabía lo siguiente:

1. La lisogenia es una propiedad de todas las células de un cultivo lisogénico;
2. El carácter lisogénico persiste aún después de pasar el cultivo varias veces por un suero con antígenos específicos para el fago; este tratamiento con anticuerpos descarta la posibilidad de acarrear fagos libres por la lisis de una pequeña fracción de bacterias sensibles⁴;
3. Las bacterias de un cultivo lisogénico tienen la capacidad de adsorber⁵ el fago que producen, pero son inmunes a él (esto es, la presencia del fago no produce su muerte);
4. La lisis por lisozima⁶ o un fago distinto al adsorbido no libera el fago de un cultivo lisogénico;
5. Después de la infección de una cepa sensible, se pueden aislar las bacterias resistentes al fago y éstas pueden producir fagos idénticos al original (de acuerdo con Brock 1990, p. 174).

A pesar de que se aceptaban estos hechos, la lisogenia era en ese momento un fenómeno mal definido, incierto y caprichoso, pues ocurría sólo espontáneamente y

⁴ Entre 1921 y 1925, Jules Bordet y Mihai Ciuca (del Instituto Pasteur en Bruselas) encontraron que un cultivo de *E. coli* (cepa 88 de Gildmeister y Herzberg) purificado se lisaba espontáneamente. Bordet llamó a este fenómeno *lisogenia*, y pronto se encontraron otras bacterias con características similares. Ya que no se podía excluir la posibilidad de una contaminación externa (después de la purificación sencilla), la lisogenia mantenía un estatus incierto entre la comunidad científica. Los lavados sucesivos con anticuerpos evitaron esta contaminación, pero el estatus de la lisogenia no se modificó inmediatamente. Durante más de dos décadas se consideró que la lisogenia era un artefacto. Las características del sistema bacteria-fago temperado que contribuyeron a su estatus indefinido (a diferencia del sistema bacteria-fago virulento utilizado por el grupo norteamericano del fago) le confirieron también la ventaja de ser un sistema “epistemológicamente abierto” y, por lo tanto, más productivo que el norteamericano (Peyrieras y Morange 2002).

⁵ Se refiere a la facilidad con la que las partículas virales (ácidos nucleicos) que libera el profago se incorporan en las bacterias. La tasa de adsorción se representa con una curva.

⁶ Las lisozimas son una familia de enzimas que dañan la pared celular de las bacterias mediante la catálisis de un proceso químico denominado hidrólisis (el rompimiento de moléculas de agua, constitutivas de la pared celular, en iones de hidrógeno e hidróxido).

no se podía someter al control del experimentador. Por su parte, la naturaleza del profago era oscura (se le describía como algo que le confería ciertas capacidades a la bacteria) y el mecanismo mediante el cual actuaba era inasible (¿se trata de un fago simbiótico que se encuentra latente dentro de la bacteria, o acaso de un parásito obligatorio?, ¿el fago se origina espontáneamente dentro de la célula?, ¿se trata de un “principio activo” que producen las bacterias mismas?, ¿es una extraña asociación entre un virus exógeno y una bacteria parcialmente susceptible⁷?).

Como ha documentado ampliamente Holmes (2006), varios miembros del “grupo del fago”, incluidos Max Delbrück y Alfred Hershey, rechazaron fervientemente la veracidad del fenómeno. No se trataba de un mero desacuerdo científico. El grupo del fago, liderado por Delbrück, no tenía sede en una sola institución o laboratorio, ni se organizaba alrededor de un problema específico, sino que se encontraba disperso y lo componían todos aquellos —físicos conversos y biólogos renegados— que empleaban fagos en sus sistemas experimentales. Incluía a Salvador Luria (quien recibió apoyo de la Fundación Rockefeller para hacer investigación en la Universidad de Columbia, NY), a Alfred Hershey, Seymour Benzer, Gunther Stent, James Watson, Frank Stahl y Renato Dulbecco, entre otros. En el verano de 1944, reunidos en Cold Spring Harbor, acordaron restringir su investigación a un conjunto de bacteriófagos que infectan una cepa específica de *Escherichia coli*. Este acuerdo se denominó el “tratado del fago”, y además de estandarizar las prácticas de los laboratorios y facilitar la comparación de resultados (hasta ese momento, cada laboratorio tenía una colección privada de fagos y bacterias), la restricción del sistema experimental también reprobó cualquier investigación de la lisogenia (ver Brock 1990, Kay 1993 y Holmes 2006). El conjunto de fagos que infectan la cepa B de *E. coli* aprobados por el tratado eran siete: T1, T2, T3, T4, T5, T6 y T7, todos ellos virulentos. Delbrück llamó al sistema “Blanca Nieves

⁷ Félix d’Herelle fue el primero en identificar un bacteriófago (1917) e insistió en que se trataba de un parásito obligatorio de las bacterias. Bordet y Ciuca (1920), por su parte, favorecían la hipótesis del principio activo. Eugène y Elisabeth Wollman (1921) lo consideraban un conjunto de corpúsculos hereditarios, mientras que Hermann Muller (1927) sostuvo la tesis de que el bacteriófago guardaba cierta similitud con los genes. Una razón por la cual la estructura y la función del bacteriófago era en ese momento inescrutables era que eludía toda observación al microscopio. No fue sino hasta que la empresa RCA instaló el primer microscopio electrónico en Estados Unidos que se pudo examinar la estructura de un bacteriófago. A partir de sus observaciones, Luria, Delbrück y Anderson concluyeron en 1943 que el bacteriófago tiene una estructura que consta de una cabeza y una cola, y que la replicación del fago debe ocurrir dentro de la célula bacteriana, pues no se observan partículas virales hasta que ocurre la lisis (ver Kay 1993, capítulo 8).

y los siete enanos⁸“. Para el análisis de la lisogenia, sin embargo, se requería que la bacteria fuera resistente al fago, por lo que el sistema experimental debía incluir un tipo de fago temperado o poco virulento: el fago lambda⁹. El apego a este sistema experimental, sin el beneplácito del grupo del fago implicaba destierro intelectual, pues sus miembros tendrían menos interés en leer o discutir resultados que no aportaran algo a sus propios análisis experimentales. Al mismo tiempo, la adherencia al tratado implicaba la negación del fenómeno. ¿Qué hacer para continuar estudiando la lisogenia sin renunciar a la posibilidad de pertenecer a una red de investigadores de los fagos? Para Lwoff, sólo había un camino disponible: convencer a Delbrück.

Empleando una técnica experimental eminentemente microbiológica, que consistía en la micromanipulación de células individuales (el gran tamaño de *Bacillus megaterium* permitía su aislamiento en microgotas, donde las células podían crecer y dividirse mientras eran observadas al microscopio), Lwoff y Antoinette Gutmann estabilizaron de forma experimental el fenómeno de la lisogenia: lo hicieron regular, manipulable, reproducible (Holmes 2006). Su manera de experimentar contrastaba en algunos aspectos con la de quienes trabajaban en Estados Unidos, pero coincidía también en otros. Para el grupo del fago, la bacteria funcionaba como una caja negra —el sitio donde ocurría la infección— y lo que se buscaba era entender este proceso en términos de transferencia de información, mediante “una simple comparación entre los insumos y los productos” (Peyrieras y Morange 2002, p. 424). La mayoría de los científicos que estudiaban fagos eran físicos convertidos en biólogos que buscaban realizar análisis estadísticos y requerían de grandes poblaciones de bacterias. Algunos de sus objetivos eran la bacteriología, la virología y la genética (Kay 1993). Para el grupo francés, en cambio, los ácidos nucleicos “jugaban un papel importante en el desarrollo del bacteriófago, pero los resultados se interpretaban conforme a un paradigma bioquímico” (Peyrieras y Morange 2002, p. 426¹⁰). Ponían atención en los

⁸ Ver Brock (1990) capítulo 6, sección 6.6.

⁹ De acuerdo con Peyrieras y Morange (2002) el grupo del Instituto Pasteur mantuvo un interés sostenido en los paralelismos entre la lisogenia, el comportamiento de algunos virus de plantas y animales, y el desarrollo del cáncer. Estos historiadores sostienen que Lwoff y Jacob discutieron sobre “la posibilidad de una alternancia entre fases activas e inactivas que caracterizan tanto algunas enfermedades virales como la evolución de algunos cánceres” (Peyrieras y Morange 2002, p. 425). En este sentido, el uso de fagos temperados por los franceses se explica en parte por su apego a una tradición biomédica, aunque posteriormente se hizo patente un esfuerzo por independizar a la investigación biológica de la biomédica en el Instituto Pasteur (Gaudillière 2002).

¹⁰ De acuerdo con Lily Kay (2000), los modos de argumentación derivados de las ciencias físicas y matemáticas eran “sospechosamente elegantes” para los bioquímicos: “sus teorías arriesgadas y sus

aspectos físico-químicos de los medios de cultivo, así como en las posibles implicaciones de la lisogenia para revelar la existencia de mecanismos para-hereditarios (¿podrían los bacteriófagos ser factores hereditarios que se transmiten infecciosamente?). La insistencia de los franceses en utilizar el fago lambda se debía a la posibilidad de conocer, mediante el estudio de la inmunidad y las complejas relaciones entre la bacteria y los fagos, los procesos más generales de diferenciación molecular y el desarrollo de enfermedades virales (Jacob 1954). “El fago temperado era un sistema experimental mucho más abierto epistemológicamente y, por ello, más productivo en cierto sentido que el fago virulento utilizado por los norteamericanos” (Peyrieras y Morange 2002, p. 419).

De sus observaciones, Lwoff y Gutmann concluyeron que la lisogenia consiste en la producción y liberación de fagos durante el rompimiento o lisis de una célula bacteriana infectada —una especie de reproducción viral. Definieron como bacterias lisogénicas “aquellas en las que la capacidad de formar bacteriófagos se autoperpetúa sin la intervención de bacterias exógenas” (Lwoff y Gutmann 1950). Además lograron reproducir una bacteria lisogénica durante diecinueve generaciones sucesivas, y en todas las generaciones, las células conservaron esta capacidad. Ello mostró, por un lado, que la estructura a la que denominaron *probacteriófago* (más tarde reducido a *profago*) presenta continuidad genética y, por el otro, que el bacteriófago no se libera sin la lisis o el rompimiento de la célula bacteriana —“la producción del bacteriófago es un proceso letal: las bacterias lisogénicas sólo sobreviven si no producen fago” (Lwoff 1953). La conclusión de que el profago es la estructura hereditaria necesaria para la producción del fago, y que es específica a él, se reforzó a la luz de los hallazgos de A. Hershey y Martha Chase, quienes demostraron en 1952 que el fago extracelular (formado por DNA y proteínas) es distinto del fago intracelular (que consiste únicamente en DNA¹¹). La idea del profago empezaba a salir de la oscuridad, pero Delbrück todavía no estaba convencido¹². A la edad de cuarenta años, Delbrück ya se había forjado una reputación como un hombre

generalizaciones a partir de muestras limitadas distinguían a los biólogos moleculares de las ciencias que les precedieron (i.e., microbiología, genética microbiana y bioquímica)” (Kay 2000, p. 16).

¹¹ Como hace notar Lily Kay (2000), el trabajo de Hershey y Chase se inscribía dentro del programa de investigación que buscaba elucidar las bases físicas y químicas de la especificidad biológica. En este sentido, sus resultados mostraron “que los ácidos nucleicos y no las proteínas eran los portadores de la especificidad genética” (Kay 2000, p. 55).

¹² Kay (1993, p. 254) se refiere a la lisogenia como un problema oscuro (*the murky problem of lysogeny*).

de acción y de ciencia que poseía un talento excepcional para impulsar la cooperación y el trabajo en equipo (Kay 1993), por lo que asegurar su interés en la lisogenia implicaba también asegurar un interés grupal en este fenómeno.

Invencible, Lwoff continuó con sus experimentos, introduciendo alguna variación en cada intento por poner a prueba su hipótesis de la inducción. La hipótesis sostenía lo siguiente: las bacterias lisogénicas se encuentran en un estado de equilibrio que puede alterarse por varios factores, incluyendo la historia de la bacteria y las condiciones del medio. Durante el equilibrio, el bacteriófago se encuentra en el estado denominado profago (o fago vegetativo) y la bacteria perpetúa un carácter potencialmente letal que la condena a muerte en cuanto comienza a reproducir el bacteriófago (Lwoff y Gutmann 1950)¹³. El reto ahora era encontrar aquellos factores que pudieran inducir un cambio en el estado del bacteriófago, y una vez encontrados, estabilizarlos. Según Jacob, fue poco tiempo después que Lwoff expuso un cultivo de bacterias lisogénicas a una lámpara de luz ultravioleta que Monod estaba utilizando para inducir mutaciones en *E. coli* (ver historia ilustrada del operón, especialmente figura 1, en apéndices). El cultivo completo se lisó a los sesenta minutos. El experimento se repitió inmediatamente, con el mismo resultado. Luego al día siguiente, y al siguiente, y una semana después: todos los cultivos se lisaban entre sesenta y ochenta minutos después de la exposición a la luz UV (Lwoff y Gutmann 1950). Cesaron los resultados erráticos. El fenómeno se podía reproducir con la regularidad de un metrónomo (Monod 1971).

Para 1950, Lwoff y sus colaboradores, Louis Siminovitch y Niels Kjeldgaard, habían demostrado que el estímulo de luz UV con una longitud de onda de 2537 angstroms era capaz de inducir la multiplicación de los fagos dentro de las bacterias y el rompimiento de la pared celular. Utilizando el método de la microgota perfeccionado con Gutmann, Lwoff demostró también que cada célula del cultivo liberaba de 70 a 150 bacteriófagos, lo cual produjo un cambio en la interpretación del fenómeno: la lisogenia dejó de ser un evento unicelular y se convirtió en un evento poblacional que se podía analizar estadísticamente (Brock 1990). Con la identificación de las diferentes fases del profago, la lisogenia podía “coordinarse con los descubrimientos de Delbrück, Hershey y Luria sobre la segregación y la recombinación del material genético viral durante la fase vegetativa” (Kay 1993, p.

¹³ Ver también Holmes (2006), cap. 4.

254). Esto permitió una comparación entre los experimentos con fagos temperados y virulentos, pero “la comparación que hacía el grupo francés tenía también otro propósito. Se convirtió en una estrategia para demostrar que la infección por el bacteriófago era también un estado del fenómeno más amplio de la lisogenia” (Peyrieras y Morange 2002, p. 423). La posibilidad de inducir y de controlar la lisogenia en el laboratorio la legitimó como objeto de estudio experimental, pues la replicación de los fagos temperados ahora podía estudiarse de manera análoga a la reproducción de los tipos virulentos. Delbrück se convenció. En consecuencia, la lisogenia obtuvo el permiso para ingresar a la “iglesia del fago” (como le llamaba Lwoff¹⁴). Delbrück incluso le pidió a Élie Wollman, un discípulo y colaborador de Lwoff, que escribiera un capítulo sobre la lisogenia para su antología de virus (Delbrück 1950¹⁵).

Fue en esta época cuando Jacob probó su suerte con Lwoff por última vez. Dos meses después, se instaló en una banca larga pegada a una de las paredes laterales, cerca de una estantería y de una mesa grande de trabajo. Lwoff le proporcionó una lámpara de luz UV y le asignó un organismo: la bacteria *Pseudomonas pyocyanea*. Hasta ese momento, Lwoff había trabajado con una sola cepa lisogénica de *Bacterium megatherium*, aislada originalmente por el virólogo holandés Dooren de Jong. Era hora de explorar la fisiología comparativa de la lisogenia y analizar el comportamiento del fago lambda en otros sistemas bacterianos. Jacob compartió la banca y el contenido de la estantería con una pareja de norteamericanos: Francis y Betty Ryan. La enorme mesa central la compartió con el resto del laboratorio, pues era el único sitio con espacio suficiente para reunir a todos los miembros del ático para tomar el almuerzo¹⁶. En un extremo del ático, no muy lejos de Jacob, estaba su mentor; en el otro, Jacques Monod.

¹⁴ Ver Kay (1993) y (2000), donde comenta que desde la década de 1950, la biología molecular ha estado impregnada de imágenes teísticas. Esta alusión a la iglesia del fago y a la condición sacerdotal de Delbrück implica, según Kay, que los practicantes de la biología molecular ejercían una especie de bio-poder divino. En un mundo científico, donde “el libro de la vida” está escrito no en el lenguaje de dios, sino en el lenguaje de la información, sólo los expertos en el libro genómico de la vida pueden desplegar semejante bio-poder (Kay 2000, p. 36).

¹⁵ En 1952, André Lwoff organizó el Primer Congreso Internacional del Bacteriófago, que duró una semana y tuvo lugar en Royaumont, Francia. La organización de este evento consolidó su posición frente al grupo del fago. Otro resultado del congreso fue el reconocimiento consensuado de las tres fases del bacteriófago: estado infeccioso, estado vegetativo y profago (Brock 1990).

¹⁶ Jacob (1971, 1988) habla del almuerzo comunitario como un momento para compartir (se discutía de todo, desde política hasta música, fluctuando entre el inglés, el francés y el *franglais*) y conocer a sus colegas (había quienes llegaban armados con un emparedado, mientras otros freían un pedazo de carne

“A mi llegada, mi formación como médico me incitaba a llamar a mis superiores *Monsieur*. Lo cual estaba bien para Lwoff, pero no para Monod. ‘Por favor no me llames Monsieur’, dijo bruscamente. ‘No soy tu supervisor médico’. La aversión que sentía Monod hacia la medicina estaba en buena medida fundada en el dominio que tenía esta disciplina de la investigación biológica. En contraste, el trabajo de Monod y otros pastorianos tenía poca aplicación médica, y esto era el resultado de un esfuerzo por despojar de su carácter médico a las ciencias biológicas básicas; respondía a una necesidad de desarrollar la bacteriología, la inmunología, la fisiología y la bioquímica lejos del control de los médicos y fuera de los hospitales (Gaudillière 2002). “Me quedé pasmado y dejé de dirigirme a él. Esto lo irritó más. ‘Llámame como quieras, Monod, Jacques o viejo cascarrabias, ¡pero llámame de algún modo!’ Opté por Jacques” (Jacob 1988, p. 229).

2.4 No lo llames crecimiento bifásico, llámalo *diauxie*

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

En el *Laboratoire de Zoologie* de la Sorbona se concentró nuevamente en el crecimiento de los protozoarios. “Trabajaba en un pequeño cuarto que daba a un pasillo donde se alineaban estantes llenos de esqueletos y animales disecados. Se

en el mechero de Bunsen). El único inconveniente era que Jacob tenía que esperar a que todos terminaran de comer y beber café para volver a sus experimentos (ninguno se retiraba sin beber el café que Marguerite —esposa y colaboradora de André Lwoff— preparaba concienzudamente). Para conocer otras recapitulaciones de los miembros del Instituto Pasteur durante esta época, ver la compilación de Monod y Borek (1971) y, tras la muerte de Monod, la de Lwoff y Ullmann (1979).

encargaba de todo él mismo: lavaba su cristalería, preparaba los medios de cultivo, esterilizaba su material” (Lwoff 1979, p. 5). Al sentirse aislado intelectualmente, Monod se dirigió al Instituto Pasteur en busca de Lwoff, quien era en ese momento la autoridad en el tema. De Lwoff recibió el consejo de abandonar los protozoarios, en especial los ciliados con los que trabajaba Monod, por tratarse de uno de los peores organismos experimentales para estudiar el crecimiento. Le recomendó cultivar bacterias en medios sintéticos. Monod probó primero con *Bacillus subtilis*, pero pronto cambió a *Escherichia coli*. Era el crecimiento bacteriano lo que más llamaba su atención, sobre todo el que presentaban las bacterias cuando se les proveía de una mezcla con dos fuentes de carbono. Primero usaban una y sólo al terminarse esa fuente de carbono recurrían a la otra. ¿Qué significaba esto? Ésta era precisamente la pregunta que Monod quería responder en su tesis doctoral.

El fenómeno de la adaptación metabólica de algunos microorganismos y de la consecuente adaptación de las enzimas que degradan las fuentes de carbono a las que se exponen estos microorganismos era un tema que se había trabajado previamente en Francia. Antes de 1940 ya se habían publicado varios artículos que describían el fenómeno. A principios del siglo XX, Frédéric Dienert publicó un trabajo sobre la adaptación metabólica de las levaduras; años más tarde Marjorie Stephenson y sus alumnos Yudkin, Strickland y Gale investigaron la adaptación enzimática en la *Escherichia coli*¹⁷. En su trabajo de 1938, el finlandés Henning Karström denominó “enzimas constitutivas” a las responsables por la degradación de la glucosa (la primera fuente de carbono aprovechada por las bacterias) y “enzimas adaptativas” a las que degradaban otro tipo de carbohidratos (fuentes a las que recurría la bacteria una vez que se acababa la glucosa¹⁸). Según el mismo Monod, Karström redescubrió el fenómeno y “debe ser reconocido por ponerle nombre y atraer a la comunidad científica hacia él” (Monod 1965, p. 1).

El primer contacto entre Lwoff y Monod fue cordial, pero coincidió con el ingreso de Monod al partido comunista, al que se unió durante la ocupación alemana

¹⁷ Dienert, F. 1900. “Sur la fermentation du galactose et sur l'accoutumance des levures à ce sucre”. *Ann. Inst. Pasteur* 14: 139-189. Stephenson, M. y Strickland, LH. 1932. “Hydrogenlyases, bacterial enzymes liberating molecular hydrogen. *Biochem. Jour.* 26: 712-724. Stephenson, M. y Yudkin, J. 1936. “Galactozymase considered as an adaptive enzyme”. *Biochem. Jour.* 30: 506-514. Stephenson, M. y Gale, EF. 1937. “The adaptability of glucozymase and galactozymase in *Bacterium coli*”. *Biochem. Jour.* 31: 1311-1315.

¹⁸ Karström, H. 1938. “Enzymatische Adaption bei Mikroorganismen”. *Ergebnisse der Enzymforschung* 7: 350-376.

de París. En consecuencia, los primeros experimentos que realizó Monod en el Instituto Pasteur fueron clandestinos (había sido arrestado por la Gestapo y no podía dejarse ver en la Sorbona). Los experimentos también fueron productivos. Monod logró reproducir los resultados de Dienert y de Karström. Retomó la terminología sobre enzimas constitutivas y adaptativas en su tesis doctoral y acuñó el término *diauxie* para describir, como su nombre lo indica, la curva de crecimiento bifásica tan característica de sus modelos experimentales¹⁹. Con este trabajo obtuvo el grado de doctor en ciencias, pero tal como confirmó el director del *Laboratoire de Zoologie*, “lo que está haciendo Monod no le interesa a la Sorbona” (Lwoff 1979, p. 5).

La figura 46 (figura 2.1, abajo) de su tesis doctoral (concluida en 1942) ilustra el fenómeno *diauxie* para *E. coli* (entonces denominada *Bacterium coli*). Cuando se expone a una mezcla de glucosa y galactosa, la bacteria utiliza primero la glucosa para su crecimiento (primera fase de la curva); cuando ésta se acaba, se observa un periodo con menor crecimiento (meseta) que dura hasta que la bacteria recurre a la galactosa como fuente de carbono (segunda fase de la curva). (Ver también la historia ilustrada del operón, especialmente figuras 3 y 4, en apéndices.)

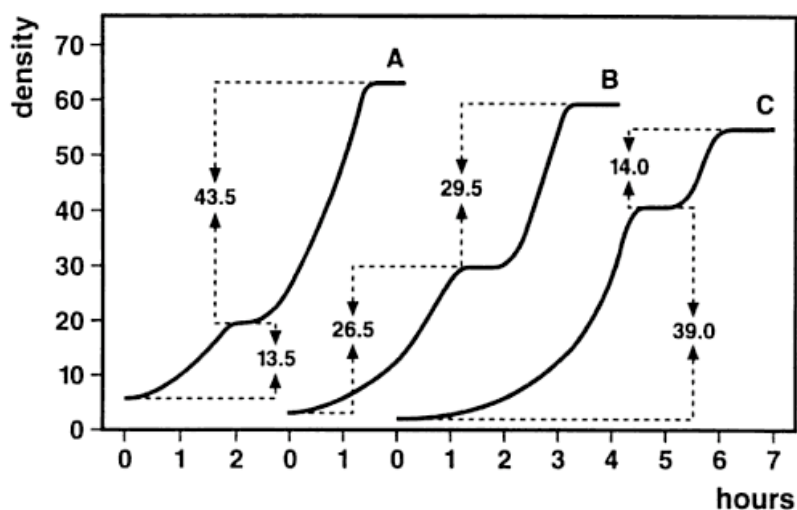


Figura 2.1- Curva de crecimiento de un cultivo de *E. coli* en una mezcla de glucosa y galactosa. Abscisas: tiempo en horas. Ordenadas: densidad bacteriana. La meseta indica un periodo de adaptación

¹⁹ Primero lo llamó *attaque préférentielle*, pero pronto optó por el término *diauxie* (Monod 1941). Monod se empeñaba en encontrar los términos más adecuados para describir los fenómenos biológicos. Ya como director de laboratorio en el Instituto Pasteur, formó el *comité de nombres*, el cual proponía variaciones y aprobaba para su publicación cualquier neologismo acuñado en el ático (ver Lwoff y Ullmann 1979).

durante el cual se suspende el crecimiento bacteriano y se sintetizan las enzimas requeridas para degradar la galactosa (Monod 1942).

En 1945, Lwoff invitó a Monod a ingresar a su *Service de Physiologie Microbienne* como director de laboratorio. “Ya no estaba obligado a lavar su cristalería ni a usar la autoclave. Además, el *Centre National de la Recherche Scientifique* le financió un técnico. Escogió a Madelein Jolit, quien participó eficientemente en sus investigaciones hasta 1971” (Lwoff 1979, p. 5). Desde su ingreso al laboratorio (después de haber abandonado el partido comunista), Monod se dedicó a analizar el sistema *lac* que presentan las bacterias capaces de degradar la lactosa, desde todos los ángulos que le permitían las técnicas de la microbiología. Cultivó bacterias (no sólo de la especie *E. coli*) en medios con una infinidad de azúcares: galactosa, arabinosa, sacarosa, maltosa, lactosa, fructosa, manosa y glucosa, en diferentes combinaciones y proporciones. Graficó y comparó curvas de crecimiento (figura 2.2). Para Monod el estudio del crecimiento de cultivos bacterianos no constituía un tema especializado ni una rama de la investigación, sino que era “el método básico de la microbiología” (Monod 1949, p. 371). Usó ese método para establecer un sólido programa de investigación en adaptación enzimática (Brock 1990). Conforme al discurso predominante de los años cincuenta, el problema de la adaptación enzimática se entendía como un problema de la especificidad biológica, y las preguntas que lo conformaban eran: “¿cómo es que ciertas enzimas se forman selectivamente a partir de la estimulación por el sustrato específico de la enzima? ¿cómo es que las bacterias sintetizan nuevas enzimas como respuesta a los cambios en el medio?” (Kay 2000, p. 53).

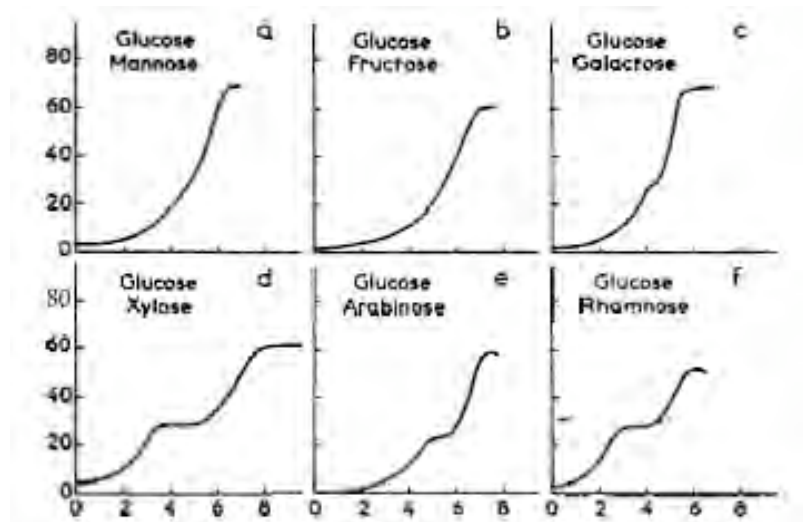


Figura 2.2.- Comparación de curvas de crecimiento de *E. coli* en diferentes medios. Figura presentada por Monod en su discurso de recepción del Premio Nobel el 11 de diciembre de 1965.

Monod también identificó trabajos previos en los que se reportaba la existencia de variantes de *E. coli* que eran incapaces de crecer en un medio con lactosa. En Alemania, Rudolf Massini había logrado aislar una variante que no podía aprovechar la lactosa y la llamó *Bacterium coli mutabile* para diferenciarla de *E. coli*²⁰. Cuando Massini (1907) cultivó este tipo de bacterias (que suponía eran todas del tipo *lac-*, esto es, incapaces de degradar la lactosa) en un medio con lactosa, observó al cabo de unos días que el medio de cultivo cambiaba de color, lo cual indicaba la degradación de lactosa y también la presencia de bacterias *lac+* (las que sí podían aprovechar este azúcar). El trabajo de I. M. Lewis (1934), de la Universidad de Texas, coincidía con el de Massini en que algunos individuos de la cepa *mutabile* podían mutar de *lac-* a *lac+* y mostró que estas mutaciones ocurrían espontáneamente, aun en ausencia de glucosa²¹. El mismo Lwoff había aislado una cepa similar en el Instituto Pasteur, a la que denominó ML3.

En 1946, Monod y su estudiante Alice Audureau reprodujeron los experimentos de Massini (1907) y de Lewis (1934). Luego cultivaron los mutantes *lac+* en una mezcla de glucosa y lactosa, y observaron el fenómeno *diáuxico* tan característico de la cepa silvestre de *E. coli*. Pero no lograban explicar en qué

²⁰ Massini, R. 1907. "Über einen in biologischer Beziehung interessanten kolistamm (*Bacterium coli mutabile*)". *Arch. F. Hygiene* 61: 256-299.

²¹ Lewis, IM. 1934. "Bacterial variation with special reference to behavior of some mutabile strains of colon bacteria in synthetic media". *J. Bacteriol.* 28: 619-640.

consistía el defecto del sistema lac en las bacterias *lac*-. En 1947 Joshua Lederberg, a quien Monod había conocido en 1946 en un importante congreso sobre herencia y variación en microorganismos, en Cold Spring Harbor, aisló dos mutantes de *E. coli* que fueron particularmente interesantes para Monod²². Uno presentaba una β -galactosidasa (la enzima que degrada la lactosa, entonces denominada lactasa) defectuosa. El otro no presentaba el fenómeno de adaptación a la lactosa, ni lo requería, porque era capaz de producir siempre grandes cantidades de β -galactosidasa. Se llamó a este segundo tipo de mutantes *constitutivos* y puesto que son el resultado de una mutación poco probable, algunos miembros del Instituto Pasteur se dieron a la tarea de diseñar una técnica para aislarlos (Cohen-Bazire y Jolit, 1953).

También en 1947, y después de haber pasado un periodo de dos años en el laboratorio de Delbrück en Caltech, Élie Wollman (hijo de Eugène y Elisabeth Wollman) comenzó a examinar los efectos de las infecciones virales en la adaptación enzimática de las bacterias. Se creía que la inducción del profago afectaba el metabolismo de la bacteria. Aunque Wollman era asistente de investigación de Lwoff y su proyecto se insertaba dentro del análisis comparativo de la lisogenia, Wollman y Monod comenzaron a colaborar en el estudio de la inhibición del crecimiento y la formación de enzimas adaptativas en las bacterias infectadas por bacteriófagos. Utilizaron la adaptación enzimática, la cual “se consideraba a partir de 1947 la mejor manera de estudiar las propiedades biosintéticas de la bacteria durante el desarrollo del fago” (Peyrieras y Morange 2002, p. 424). También “adoptaron los métodos introducidos por Delbrück y sus colaboradores, incluyendo la técnica especial del *one-step growth* y la cepa B de *E. coli* que favorecían los norteamericanos” (Holmes 2006, p. 130²³).

²² La conferencia de 1946, organizada por el entonces director de Cold Spring Harbor, Milislav Demerec, es importante porque fue el primer esfuerzo por reunir científicos del campo de la biología que habían estado separados durante la guerra. Para este momento ya se habían registrado varios descubrimientos independientes a uno y otro lado del Atlántico (ver nota 20), y esta era una oportunidad para darlos a conocer.

²³ Se denomina *one-step growth* al análisis experimental en el que se infectan bacterias con un alto número de fagos virulentos. La mezcla de fagos y células bacterianas se diluye y se sincroniza la infección (esto es, se sincroniza la replicación del fago en cada muestra de la mezcla). Como resultado de la sincronización, la interacción de los fagos con la población de bacterias se interpreta como una sola interacción entre fago y célula. La infección se visualiza en función del tiempo mediante el uso de placas: se cuenta el número de placas virales que forma una muestra y a partir de éste se puede calcular la concentración del fago. Este tipo de análisis experimental fue diseñado por E. L. Ellis y Max Delbrück, cuando demostraron que los virus se reproducen en un solo paso y no exponencialmente, como hacen los organismos unicelulares (Ellis y Delbrück 1939).

De sus experimentos conjuntos, concluyeron que la presencia del bacteriófago no obstaculiza la actividad de enzimas oxidativas preexistentes, pero sí inhibe la formación de *nuevas* enzimas. Esto sugería que la actividad del profago no tenía consecuencias para el metabolismo bacteriano en general, sino de manera muy localizada. Por su conexión con el concepto de selección natural, Monod decidió en 1951 abandonar la terminología de Kärstrom. En lugar de enzimas adaptativas propuso la frase *biosíntesis inducida de enzimas*, y llamó a las sustancias responsables de la biosíntesis (generalmente azúcares) *inductores*, sin proponerse aludir a la inducción del profago²⁴. Las nuevas expresiones encontraron adeptos en la comunidad científica, al igual que el programa de investigación en torno a la inducción de la síntesis de enzimas y su relación con las infecciones virales²⁵.

Durante las décadas de 1940 y 1950, la situación en el ático del Instituto Pasteur era la siguiente: en una esquina, Jacob atacaba junto con Lwoff el problema de la lisogenia; en la otra, Monod y sus colaboradores estudiaban con vehemencia a los mutantes constitutivos de *E. coli*. En el pasillo, ambos equipos intercambiaban opiniones y la discusión científica se continuaba hasta el almuerzo. En cada grupo, estudiantes y posdoctorandos entraban, experimentaban y salían. Algunos traían consigo nuevos métodos y técnicas que los miembros permanentes adaptaban al estilo pastoriano. Otros se llevaban la satisfacción de haber diseñado un nuevo contexto experimental en el cual aplicar los métodos locales. Este es el caso del biquímico norteamericano Seymour Benzer, quien arribó al Instituto Pasteur con la intención de aplicar los métodos utilizados en Caltech al análisis de la lisogenia. Tras su primer contacto con Monod, optó por diseñar un experimento del tipo Luria-Latarjet que confirmó cuantitativamente los resultados de Monod y Wollman: que la infección de la bacteria por el fago inhibe la biosíntesis inducida de la enzima (ver Holmes 2006, cap. 4). Ya fuera que llegaran buscando cobijo intelectual de la Sorbona, que

²⁴ Según Lily Kay (2000), este cambio terminológico de *adaptación* enzimática a *inducción* enzimática concuerda con un cambio en la manera de concebir la célula y sus procesos biológicos. En los años cuarenta, Monod estudiaba procesos “interactivos, abiertos y contingentes”, y se refería a ellos en términos de una “ecología molecular”. Pasó de caracterizar a la célula como “una compleja población de moléculas específicas”, a representarla —a mediados de los años cincuenta— como “un sistema cibernético cerrado” en el que el término *inducción* cobró sentido (Kay 2000, pp. 54, 55). Una representación de este sistema cibernético cerrado donde hay retroalimentación negativa, se encuentra en la figura 8 de la historia ilustrada del operón, en apéndices.

²⁵ Holmes (2006) menciona que el estudio de enzimas adaptativas creció geográficamente a partir de 1951. En Estados Unidos se hallaba Sol Spiegelman, y en Inglaterra Martin Pollack; ambos contribuían nuevas evidencias y también nuevas teorías acerca de la inducción de la biosíntesis enzimática. Sin embargo, Jacques Monod prevaleció como la figura dominante y la autoridad en el tema.

atravesaran el territorio estadounidense, desde California, y luego el Atlántico en barco hasta llegar a París, o que viajaran desde las islas británicas, el ático del Instituto Pasteur tenía una cualidad de tierra firme —la combinación de hospitalidad, disciplina e independencia (por tratarse de una institución semi-autónoma) que permitía dar pasos seguros en la investigación. “Lwoff y Monod habían logrado producir una atmósfera que mezclaba entusiasmo, claridad intelectual, inconformidad y amistad” (Jacob 1988, p. 231).

Era dentro de este ambiente que, día tras día, Monod ponía a prueba la capacidad de las bacterias para degradar todo tipo de azúcares. En particular, buscó utilizar aquellos azúcares que se parecían estructuralmente a la lactosa. Entre todos los que utilizó estaba la fenil-1-tio- β -D-galactosidasa, un compuesto que no se conseguía comercialmente y que había sido sintetizado por un químico en Cambridge (Inglaterra) a petición de Monod. La historia que narra Müller-Hill (1996) acerca del origen de este compuesto dice lo siguiente. Tras haber hallado en un cajón del Instituto Pasteur —cual refugiado político— una muestra de fenil- β -D-1-tio-glucosidasa, Monod solicitó la síntesis química de éste y, más adelante, otros compuestos. Este compuesto había sido sintetizado en Berlín, en el laboratorio del químico judío Emil Fischer. Cuando Fischer se dio a la fuga de los nazis, pasó por París y dejó el compuesto ahí. Su hallazgo le sirvió a Monod de modelo e inspiración para experimentar con la degradación de compuestos similares. La versión de tio-galactosidasa que solicitó a Melvin Cohn, becario de la Rockefeller proveniente de Cambridge, tenía propiedades muy especiales: era un fuerte inhibidor competitivo de la degradación de la lactosa pero la β -galactosidasa no podía hidrolisarla (como hacía con la lactosa). Esto sugería que la especificidad de la enzima β -galactosidasa (i.e., el tipo particular de sustrato al que se adosa la enzima) era distinta de la especificidad de la inducción (i.e., no sólo la lactosa podía funcionar como inductor de la síntesis de β -galactosidasa).

Para continuar experimentando con azúcares y el sistema *lac*, Monod solicitó la ayuda de otros investigadores, en particular de químicos orgánicos. Un estudiante doctoral de la universidad de Bonn trabajó para Monod en la síntesis de numerosos compuestos, entre ellos la metil- β -D-1-tio-galactosidasa, abreviada TMG. Al analizar la cinética de la síntesis de β -galactosidasa por *E. coli* en presencia de TMG, Monod notó que este compuesto inducía la síntesis de la enzima pero gratuitamente, es decir,

sin someterse a la hidrólisis por β -galactosidasa. Además, la tasa de síntesis se mantenía constante. Monod llamó a este fenómeno, en el que la enzima y su inductor no representan un papel apreciable en el metabolismo de la bacteria, la condición de gratuidad (ver historia ilustrada del operón, especialmente figura 5, en apéndices). Mediante él pudo explicar la existencia de mutantes constitutivos de *E. coli*.

2.5 Inducción erótica y coito interrumpido

La facultad de ciencias de la Sorbona le provocaba a Jacob la misma frustración que había padecido en el liceo y en la facultad de medicina: la división en compartimentos. “No había conexión ni síntesis entre las disciplinas, entre los certificados, incluso entre los cursos que desembocaban en el mismo certificado... era como pasear por un archipiélago, en cada isla un archicapellán oficiaba para su propio templo exclusivamente” (Jacob 1988, p. 238). A los treinta años de edad, con una esposa, un hijo y un puesto de asistente de investigación en el Instituto Pasteur, Jacob logró sobreponerse al tedio generado por este arreglo curricular, así como a la juventud de sus compañeros (que eran en promedio diez años menor que él). Cursaba las asignaturas de fisiología general y bioquímica, las cuales, aunadas a sus estudios de medicina, le valieron un certificado en ciencias bioquímicas. La relativa autonomía gubernamental de la que gozaba el Instituto Pasteur (Burian, Gayon y Zallen 1988) y “su curiosa mezcla de ciencia rigurosa y *laissez-faire*, de coraje y rutina, de paternalismo e incompetencia” (Jacob 1988, p. 242) compensaban la monotonía y la rigidez intelectual de la Sorbona.

Jacob obtuvo su doctorado en mayo de 1954 con una tesis sobre bacterias lisógenas y la noción de profago. Boris Ephrussi, el célebre genetista (y ex tutor de Monod), presidió su examen de titulación. Jacob se dirigió al jurado explicando la inducción del profago —esta vez entendía bien de lo que estaba hablando— con radiación ultravioleta (ver historia ilustrada del operón, figura 2, en apéndices). Habló acerca de la inmunidad de ciertas bacterias, que paralizan la actividad del profago y aventuró una hipótesis acerca del mecanismo responsable de esta inmunidad. Finalmente, describió la naturaleza y la localización del fago. No sin antes manifestar su incomodidad con algunas de las ideas señaladas por Jacob, Ephrussi le concedió el rango de doctor en ciencias naturales (Jacob 1988). Jacob había logrado afinar la definición de profago originalmente propuesta por Lwoff, caracterizándola

estructuralmente como el material genético del fago, una vez que éste se integra con el de la bacteria que infecta. Esta caracterización constituía un avance conceptual respecto al problema del desarrollo del fago y su continuidad biológica, ya que se identificaba como un determinante genético que se incorpora al material hereditario de la bacteria, asegurando así su transmisión. También sugería que la infección no es un proceso inevitable, sino “un fenómeno *complejo*, un delicado equilibrio entre el organismo y un agente externo” (Peyrieras y Morange 2002, p. 424, énfasis mío²⁶).

Para Jacob, la conclusión de su tesis doctoral marcó el final de su trabajo con Lwoff (quien ese año cambió de tema de investigación para dedicarse a estudiar el virus de la poliomielitis) y el comienzo de una era de colaboración fructífera con Élie Wollman. Ese año también estuvo marcado por un cambio en la distribución de los temas y espacios de trabajo en el Instituto Pasteur. Al ser nombrado director del departamento de bioquímica, Monod mudó su oficina y su laboratorio a la planta baja, y así les dejó el ático a quienes trabajaban con bacterias y fagos en diferentes aspectos de la lisogenia y el comportamiento de los ácidos nucleicos. Monod continuó trabajando con el sistema *lac* en la síntesis de proteínas. En el ático permanecieron Pierre Schaeffer, por un lado, y Jacob y Wollman por el otro. Ambos grupos eran pequeños (constaban de uno o dos investigadores y un par de técnicos) y se dedicaron a realizar lo que más tarde sería reconocido propiamente como análisis genético en bacterias. Apenas un par de años antes, en 1952, Alfred Hershey y Martha Chase habían confirmado que el DNA, y no las proteínas, era el material hereditario en el fago T2, por lo que el análisis genético de bacterias y en fagos era todavía incipiente y no se realizaba de forma independiente del estudio del metabolismo de las células bacterianas.

En los años cincuenta, se seguían estudiando los millares de reacciones correspondientes al metabolismo intermedio. Los investigadores encontraban una variante en el flujo de la materia o la energía, agregaban detalles a los mapas metabólicos existentes y describían redes de interacciones bioquímicas que proliferaban sin cesar. Pero a diferencia de otros pastorianos (principalmente Monod),

²⁶ Peyrieras y Morange (2002) identifican dos posturas respecto a la naturaleza del profago: la endógena y la exógena. Félix d’Herelle y Max Delbrück eran representantes de la exógena, mientras que Eugène y Elisabeth Wollman pensaban que el fago era un producto de la propia bacteria. “A pesar de la atención que Lwoff le había puesto al trabajo de los Wollman, él y Jacob adoptaron la postura exógena en 1950: se alinearon inmediatamente con el grupo del fago” (Peyrieras y Morange 2002, p. 426).

Jacob no sentía ningún interés por estas cuestiones: “no tuve éxito en hallarle el atractivo a los compuestos C3, C4 o C6, que se transformaban el uno en el otro, ni en los alcoholes que se convertían en ácidos, ni en las oxidaciones o en las reducciones responsables de la respiración y el reclutamiento de enlaces altamente energéticos” (Jacob 1988, p. 259). Jacob dice no haber encontrado ningún placer en descubrir una ruta más de los caminos metabólicos, pues ello significaba participar en una empresa en la que ya nada se podía inventar, en la que —según él— bastaba con aprender a navegar entre las fórmulas y las reacciones.

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

La debilidad de Jacob por “esas abstracciones que carecen de referente en su origen y composición” (Jacob 1988, p. 259) era en parte un resultado de la influencia anglosajona. En particular, la del grupo del fago. Se trataba en su mayoría de físicos que los pastorianos describían como analfabetas o desinteresados en materia de bioquímica —en una frase citada con frecuencia, alguna vez Delbrück confesó “nunca haber leído nada de biología” (Kay 1993, p. 249)—, que buscaban aplicar el razonamiento lógico proveniente de la física a la biología. La presencia de Seymour Benzer, Gunther Stent, Aaron Novick y Cyrus Levinthal en el Instituto Pasteur le imprimió a Jacob una manera de razonar y de lidiar con problemas que provenía de la física y que él describió como la sensación de estar inventando una historia con cada experimento (Jacob 1988). Estas reflexiones de Jacob hacen eco a la idea de que las prácticas discursivas constituyen “un sistema de dispersión lingüística fundada en microprácticas que varían con diferentes etapas culturales e históricas” (Kay 2000, p. 18). Las microprácticas que llevaron los investigadores norteamericanos al ático lograron dispersar no sólo técnicas y conocimiento tácito, sino también un lenguaje —una tecnología discursiva— con el cual se podían interpretar los resultados

experimentales. Este lenguaje proveía el “contenido y la acción” para “esas estructuras abstractas” de las que habla Jacob y lo motivó a perseguir el análisis genético (en lugar del bioquímico, que prefería Monod) y aplicarlo en ciertos aspectos de la lisogenia y en la localización del profago en la célula bacteriana²⁷.

El proyecto de investigación doctoral de Élie Wollman trataba temas afines a los intereses de Jacob, a saber, la determinación genética de la lisogenia: la replicación del DNA viral y la multiplicación de los fagos dentro de la bacteria. Ya Lwoff y Jacob habían estudiado el impacto de la inducción en el metabolismo de la bacteria, pero también se consideraba que algunas variaciones en el metabolismo de la bacteria podían alterar el desarrollo del fago. Una fuente de estas variaciones era el “sexo” de las bacterias. Edward Tatum y Joshua Lederberg, en la Universidad de Yale (y más tarde, Lederberg en Wisconsin), Luca Cavalli-Sforza, en Stanford, y William Hayes, en Londres, habían reconocido la existencia de un tipo de diferenciación sexual en *E. coli*²⁸. Identificaron dos tipos de bacterias: una que se comportaba como proveedor de material genético (a la que denominaron macho) y otra que se comportaba como receptor de dicho material (a la que denominaron hembra). Este comportamiento ocurría cuando dos células bacterianas (un macho y una hembra) se “apareaban”, es decir, cuando se conjugaban. Aun cuando había un consenso acerca de la existencia del fenómeno de la conjugación, que requiere el contacto entre dos células bacterianas y resulta en una transferencia o en un intercambio de material genético (no era claro cuál de los dos ocurría), éste no se observaba frecuentemente y los investigadores no sabían bien en qué consistía.

Había al menos dos hipótesis: (1) la conjugación era una fusión equitativa del material genético de dos células, una bacteria macho y otra hembra (Tatum y Lederberg 1947); (2) la conjugación conlleva un comportamiento asimétrico de las células macho y hembra, donde sólo el macho transfiere fragmentos de su material

²⁷ Lily Kay (2000) observa que el lenguaje de la información no penetró en las ciencias bioquímicas sino hasta la década de los sesenta. Los enzímólogos quienes, como Monod, se enfocaban en los aspectos dinámicos de las reacciones, ignoraron las representaciones informacionales durante la década de 1950 a pesar de que ya se utilizaban en otros ámbitos (i.e., en el análisis genético, donde la herencia se interpretaba como el procesamiento de la información contenida en los genes). Jacob se mostró más receptivo a este discurso que Monod, aunque ambos coincidieron más adelante en la adopción de un modelo cibernético para describir la regulación genética como un fenómeno de retroalimentación.

²⁸ E. L. Tatum y Lederberg, J. 1947 “Gene Recombination in the Bacterium *Escherichia Coli*,” *Journal of Bacteriology*, vol. 53, no. 6: 673-684. Cavalli Sforza L. y Heslot H. 1949. “Recombination in bacteria –outcrossing *E. coli* K-12”, *Nature* 164 (4181): 1057-1058. Hayes, W. 1952. “Recombination in *Bact.coli*. K-12: unidirectional transfer of genetic material. *Nature* 169: 118-119.

genético a la hembra (Hayes 1952). Hasta 1954, “la extrema infrecuencia de la recombinación [genética] no había permitido tomar una decisión informada al respecto” (Jacob 1988, p. 275). Trabajando juntos en Londres, Cavalli-Sforza y Hayes lograron aislar una cepa de machos que se recombinaban con mucha frecuencia, es decir, células bacterianas cuyo material genético era el resultado de la recombinación del material de dos células durante la conjugación. Tras visitar por unos días el laboratorio de Hayes en Londres, Wollman regresó a París con algunos ejemplares de esta cepa. En el ático, Wollman y Jacob se dieron inmediatamente a la tarea de reproducirlos. Experimentarían con ellos con la esperanza de especificar la localización del profago dentro de la bacteria. Buscarían establecer cómo se relacionan el material genético de la bacteria y el profago en la generación de productos metabólicos y la síntesis de proteínas. Atacarían vehementemente el problema del desarrollo del fago.

La colaboración entre Jacob y Wollman “se desarrolló naturalmente. Suavemente. Sin forzarse” (Jacob 1988, p. 277). Ambos coincidían en que, por cuanto permitía distinguir los principales pasos de intercambio, la conjugación era la herramienta indicada para desentrañar la relación entre el desarrollo del fago y el metabolismo de la bacteria. En su trabajo conjunto aplicaron las técnicas de la microbiología bacteriana y la bioquímica que predominaban en el ático, pero Jacob no quitaba el dedo del renglón: se inclinaba más por el análisis genético que por el análisis bioquímico y la fisiología de la bacteria. Usando los machos de la cepa que habían aislado Cavalli-Sforza y Hayes, conjugaron bacterias lisogénicas con bacterias no lisogénicas, esto es, bacterias con y sin profago. Observaron que el profago se transmitía a las células recombinantes por las hembras, no por los machos (contra la creencia común), pero no sabían por qué. Repitieron el experimento, pero esta vez rastrearon también el comportamiento del profago. Observaron que el virus se multiplicaba cada vez que un macho portador del profago transfería su material genético a una hembra no infectada, mientras que si se conjugaban una hembra portadora del profago con un macho no infectado, no ocurría lo mismo. Después de varios ciclos de experimentación-observación-especulación, llegaron a la siguiente hipótesis:

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

Ahora bien, ¿cómo podían analizar la manera en que el material genético del macho se transfería a la hembra? ¿Cómo identificar el momento en el que ocurre la recombinación? Jacob recuerda que Wollman imaginó el siguiente escenario para la conjugación: “se aparean el macho y la hembra; después de un tiempo, la transferencia del cromosoma del macho a la hembra —esta última promovida al rango de cigoto; la recombinación genética entre cromosomas dentro de este cigoto” (Jacob 1988, p. 279). De acuerdo con este escenario, la misma presencia de recombinantes podía arrojar luz sobre el proceso: “Si la pareja de bacterias se separaba abruptamente *antes* de la transferencia del cromosoma, no debería formarse ningún recombinante. Si se separaba *después* de la transferencia, entonces deberían formarse los recombinantes” (Jacob 1988, p. 279). Incluso se podía jugar con el momento en el que se produciría la separación. Wollman diseñó un experimento en el cual se agrupaban hembras y machos y, luego de un cierto periodo, las bacterias se separaban abruptamente mediante el uso de una licuadora común. “Una especie de coito interrumpido”, este experimento hizo crecer la fama de la licuadora Waring (figura 2.3), la cual se volvió instrumento indispensable para cualquier laboratorio biológico (ver también historia ilustrada del operón, especialmente figura 7, en apéndices).



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

Jacob y Wollman realizaron el experimento. Luego observaron los siguientes resultados: primero, la ausencia de recombinantes al comienzo del experimento (como esperaban), luego la aparición de recombinantes cuyo número incrementaba con la longitud del periodo entre conjugación y licuefacción; para su sorpresa, los dos genes masculinos que rastrearon —el de la β -galactosidasa y el de la permeasa— aparecían desfasados en los recombinantes: uno quince minutos antes que el otro. Repitieron el experimento. Esta vez con cepas que diferían en cinco en lugar de dos genes. Una vez más, encontraron variaciones en los tiempos de aparición de los genes en los recombinantes: uno a los diez minutos, otro a los quince minutos y otro más a los dieciocho minutos. Jacob y Wollman notaron que los genes aparecían, además, en el orden preciso en el que encontraban localizados en el cromosoma masculino²⁹. Esto

²⁹ En este momento ya se conocían varios mapas genéticos de procariontes: el primer mapa de *E. coli* K-12 se hizo en 1947 (J. Lederberg), y un año después se hizo el primer mapa genético de un fago (A. Hershey y R. Rotman). El *habitus* de construir mapas genéticos provenía del grupo morganiano de los “drosophilistas” e implicaba una producción organizada de mutantes, entrecruzamientos y datos

significaba que la licuefacción no sólo separaba bacterias, sino que también fragmentaba el cromosoma al tiempo que se transfería a la hembra, mientras “la hembra sorbía lentamente el cromosoma como una hebra de espagueti” (Jacob 1988, p. 280). Este experimento, con toda su sencillez y su ingenio, fue importante para la comprensión del fenómeno en cuestión³⁰. “La inducción erótica y la transferencia espagueti modificaron toda la representación de la conjugación. Podíamos reconocer cada uno de los pasos, medir su efectividad, predecir de manera más o menos confiable los resultados de cada apareamiento” (Jacob 1988, p. 280).

Con el experimento de la licuadora —que Monod bautizó como el “experimento espagueti”, para disgusto de sus ejecutores— Jacob y Wollman demostraron la transferencia lineal del DNA del donador (bacteria macho) a la célula receptora (bacteria hembra). Las cruces indicaban que los genes de la maquinaria de inducción, esto es, los genes para la β -galactosidasa y para la permeasa (enzima que posibilita la entrada de la lactosa a través de la membrana celular) están estrechamente relacionados pero se encuentran independientemente localizados en el cromosoma. Publicaron sus resultados en francés, en 1955³¹. En su autobiografía, Jacob (1988) habla de sus experimentos con Wollman a la vez con orgullo y con desprendimiento. Por un lado, considera que su trabajo había hecho de la “inducción erótica una herramienta notable para el análisis de cualquier función bacteriana”. Por el otro, admite que para los años cincuenta “los resultados que habíamos obtenido ya no me interesaban. Lo único que importaba era qué íbamos a hacer con esa herramienta” (Jacob 1988, p. 284). La aplicación de esta herramienta, que se convirtió en un elemento importante de la tecnología material que se utilizaba en el ático, al estudio de otro problema: el de la síntesis inducida de la β -galactosidasa, sería lo que lo llevaría a desarrollar, junto con Jacques Monod y después de una serie de colaboraciones con otros investigadores, un modelo de regulación genética.

estadísticos. La cultura del fago importó rápidamente esta práctica, pero salvo por unos cuantos investigadores (como Jacob), no se diseminó de manera tan exitosa entre los microbiólogos franceses. El mismo año en que Jacob y Monod publicaron su modelo del operón, Seymour Benzer publicó los resultados de su trabajo con el sistema T4 rII. Había hallado la manera de cartografiar la estructura fina de los genes con una resolución que permitía identificar mutaciones en el nivel de nucleótidos: Benzer, Seymour (1961), “On the Topography of the Genetic Fine Structure”, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 47 (3): 403–415.

³⁰ Los trabajos de Jacob y Wollman también tuvieron un papel importante en la determinación de la circularidad del cromosoma bacteriano. La totalidad de su trabajo conjunto se publicó en la forma de un libro titulado *Sexuality and the genetics of bacteria* (1961).

³¹ Wollman, E. y Jacob, F. 1955. “Sur le mécanisme du transfert de material genetique aux cours de la recombination chez *Escherichia coli*”. *Comptes Rendus Acad.Sci.* 240, 2449-2451.

2.6 Jacob, Monod y el interruptor

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

La tecnología discursiva que se aplicaría a la regulación genética se encontraba en desarrollo.

De 1942 a 1957, Monod aplicó todo tipo de técnicas y métodos a su investigación de los mecanismos encargados de las funciones metabólicas en las bacterias *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli*, los que tenía a su alcance y los que

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

“Para el otoño de 1957”, dice Jacob, “Monod había llegado al punto en el que no era posible progresar sin realizar un análisis genético” (Jacob 1988, p. 290). Puesto que Jacob había desarrollado junto con Wollman una herramienta que posibilitaba ese tipo de análisis (la inducción erótica) Monod no tuvo que ir lejos para incorporar este objeto técnico. “Y fue poco a poco que —analizando cada uno de los sistemas— notamos que había extrañas similitudes entre los dos sistemas, y eso nos llevó en última instancia a un modelo experimental compartido” (Jacob, historia oral, *Peoples Archives*). Los conceptos y los objetos científicos iban adquiriendo su significado a través de las situaciones experimentales (Rheinberger 1997b). Aprovechando el fenómeno de la inducción erótica, harían que una bacteria macho transfiriera el gen de la β -galactosidasa, la enzima responsable de degradar la lactosa, a una hembra mutante incapaz de producir dicha enzima. Observarían si el gen inyectado funcionaba en la hembra, si la enzima se sintetizaba y bajo qué condiciones. Utilizaron la inducción erótica como una herramienta experimental para indagar en otro objeto científico: Jacob comenta que estos experimentos eran “conceptualmente simples pero técnicamente difíciles de realizar” (Jacob 1988, p. 290). En 1958, llegó al ático del Instituto Pasteur Arthur Pardee, un bioquímico de la Universidad de California en Berkeley en su año sabático. Fue Pardee quien tuvo la habilidad para

dirigir el experimento. Enseguida obtuvieron resultados: “El gen funcionaba inmediatamente, sin retraso. En cuanto se incorporaba a la hembra se observaba la síntesis de la enzima, a toda velocidad” (Jacob 1988, p. 291). Esto indicaba que lo que permitía que la hembra mutante sobreviviera en un medio con lactosa era la expresión del material genético incorporado experimentalmente en la bacteria.

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

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

Todos notamos analogías entre los resultados de la inducción cigótica [originalmente inducción *erótica*] y la lisogenia, con los resultados de los experimentos PaJaMa en el sistema *lac*...En ambos casos, un grupo de genes normalmente silenciosos podían encenderse y podíamos hacerlos expresarse conforme a nuestra voluntad; en ambos casos, este silencio se debía a un único

gen individual; CI en el fago *lambda*, *i* en el sistema *lac*; en ambos casos, el análisis genético mostró que el alelo silvestre de este gen se expresaba a través de un producto citoplásmico, un represor que bloqueaba de alguna manera la expresión de otros genes. Estas analogías parecían tan profundos que hallaba el postulado de un mecanismo idéntico ineludible (Jacob 1979, p. 99).

El interruptor parecía cobrar fuerza y significado, se constituía como un elemento de la tecnología discursiva de la regulación genética. Pero Jacob simplifica el hallazgo de la solución al problema, pues la naturaleza y la unidad del mecanismo fueron muy disputadas. Los investigadores se encontraban ante dos mecanismos aparentemente contradictorios: la inducción y la represión. La inducción por lactosa era necesaria para la síntesis de la enzima en el macho, pero en cuanto se transfería el material genético del macho a la hembra, no sólo dejaba de ser necesaria la inducción, sino que sobrevenía la represión de la síntesis espontánea de β -galactosidasa. Dos hipótesis podían dar cuenta, de una vez, de los dos antagónicos mecanismos de regulación. Según la primera hipótesis, bautizada como “inducción generalizada”, la represión se entendía como la expresión de la inhibición de una inducción todavía desconocida. La hipótesis de la “represión generalizada”, por su parte, consideraba a la inducción como el bloqueo de una represión que aún no se lograba identificar. Monod favorecía la primera, mientras que otros se manifestaban a favor de la segunda. Se desató un debate que se infiltró en el seminario conducido por Leo Szilard (el físico húngaro que participó en el Proyecto Manhattan) en el Instituto Pasteur. Szilard hablaba de los méritos de la represión generalizada y Monod lo rebatía apelando a las virtudes de la inducción generalizada. Además de participar en estas discusiones, el trío pasaba varias horas al día en la oficina de Monod conjeturando sobre las posibles explicaciones de sus resultados e imaginando posibles mecanismos de regulación que pudieran superar la contradicción, pero invariablemente volvían al ático.

El problema no se resolvió teóricamente. Fue tras una larga serie de experimentos, de ensayos de prueba y error, de la aplicación de una tecnología material, que pudieron mostrar la existencia de un represor citoplásmico. Posteriormente, la postulación de una serie de nuevos conceptos, como genes reguladores y estructurales, operones, promotores y (más adelante) mensajeros,

ayudaron a visualizar el fenómeno. “Después de un largo debate sobre las respectivas virtudes de las palabras griegas o latinas, el gen *i* se convirtió en el ‘regulador’, en oposición a los genes ‘estructurales’ que especifican la secuencia de aminoácidos de las proteínas; la unidad de actividad se llamó el ‘operón’ y el interruptor el ‘operador’” (Jacob 1979, p. 104). Estos nombres y metáforas constituían el espacio de representación dentro del cual se articulaba y se exhibía el sistema experimental (Rheinberger 1997b), así como los elementos de la tecnología discursiva de la regulación. Fuera de este espacio, las ideas de la inducción y la represión carecían de sentido como mecanismos de regulación genética (ver historia ilustrada del operón, especialmente figura 11, en apéndices).

Los experimentos PaJaMo involucraron la conjugación de cepas específicas de bacterias, análisis de recombinación, el ensayo de la β -galactosidasa (el cual involucraba, a su vez, la síntesis *ad hoc* de un número de compuestos químicos), experimentos sobre la expresión e interacción de genes ligados y análisis de cinética enzimática; y los resultados de todos ellos se reportaron en el artículo de 1959 sobre el control genético y la expresión citoplásmica (Pardee, Jacob, and Monod 1959). Pero como vimos arriba, la interpretación de sus resultados requirió, además, el previo establecimiento de la analogía entre la síntesis de proteínas y la lisogenia. Aunque Élie Wollman era asistente de Lwoff y su proyecto trataba del análisis comparativo de la lisogenia, él y Monod colaboraron en el estudio de la inhibición del crecimiento y formación de enzimas adaptativas en bacterias infectadas por el fago *lambda*. El hecho práctico de que la adaptación enzimática se consideraba, desde 1947, como la mejor manera de analizar las propiedades biosintéticas durante el desarrollo del fago (Peyrieras y Morange 2002) fue instrumental en el establecimiento de esta *analogía* —que incluso fue el tema central de la Harvey Lecture que presentó Jacob en el verano de 1958 (Morange 1998). “La terminología general [de genes ‘reguladores’, ‘genes estructurales’, ‘operón’ y ‘operador’] se aplicaba, por supuesto, tanto al fago *lambda* como al sistema *lac*” (Jacob 1979, p. 104). Dentro de este espacio de representación, que se volvió indicador de un contexto de producción de conocimiento científico, Jacob y Monod estudiaron los mecanismos responsables de la regulación de la síntesis de macromoléculas y mostraron que los productos de los genes reguladores, esto es, los represores, eran proteínas.

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

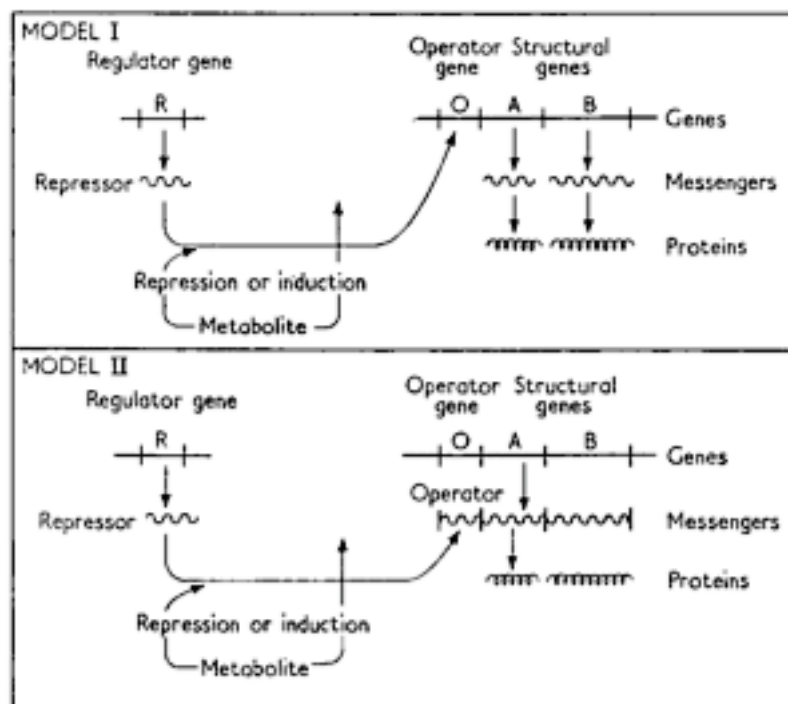


Figura 2.4. Esquema original del modelo del operón (en sus dos versiones) publicado por Jacob y Monod en 1961 como la Figura 6 de su artículo “Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins”, p. 344.

El Modelo I del esquema original del operón indica que el operador que controla la expresión de los genes estructurales forma parte del mismo segmento genético; el Modelo II indica que el operador es de carácter citoplásmico, de modo que el segmento *o_{zy}* sufre modificaciones estructurales durante la transferencia de la información. En el momento de la publicación de este artículo no había evidencia experimental contundente a favor de ninguno de estos modelos, pero ambos eran factibles en aras de que, en cualquiera de ellos, “el segmento *o_{zy}* se comporta como una unidad en la transferencia de información a pesar de que contiene al menos dos genes estructurales que gobiernan dos proteínas independientes” (Jacob y Monod 1961, p. 344). En 1960 Jacob fue nombrado director del recién creado Departamento de Genética Celular en el Instituto Pasteur. Para 1963 Jacob y Monod ya habían optado definitivamente por el Modelo I, y es el que prevalece hasta la fecha, aunque los mecanismos específicos se conocen mejor ahora.

Como hemos visto, hay evidencia de que la construcción del modelo del operón requirió de avances en al menos dos linajes de problemas: la lisogenia y el desarrollo del fago, que estudiaba Jacob, y el crecimiento y el metabolismo bacterianos y la inducción y síntesis enzimáticas, que ocupaban a Monod. La historia de estos dos conjuntos de problemas se puede relatar de forma ilustrada, mediante la serie de caricaturas (creada por F. Lavallé) que Monod utilizó como recurso pedagógico para un curso sobre fisiología y genética bacterianas que dictó en el Instituto Pasteur en 1957 (cátedra creada ex profeso para él). Acomodando las ilustraciones cronológicamente, como lo he hecho yo (ver historia ilustrada del operón, en apéndices) se puede rastrear el trabajo realizado en torno a estos dos conjuntos de problemas, hacia la formulación del “problema de la regulación”. En primer lugar (figuras 1 y 2) tenemos a Lwoff y a Jacob en su estudio de la lisogenia y el desarrollo del fago. Luego se ilustra el trabajo de Monod en torno al crecimiento y metabolismo bacterianos (figuras 3 y 4) y su análisis de la cinética enzimática (figuras 5 y 6). La figura 7, que ilustra el “experimento espagueti” o “coito interrumpido” de Wollman y Jacob, apunta hacia el establecimiento de una analogía entre la lisogenia (y el desarrollo del fago) y los problemas que abordaba Monod.

Las figuras 8 a la 11 son particularmente reveladoras de los hallazgos experimentales que condujeron al operón, del tipo de mecanismos que se postularon y del tipo de metáforas que se incorporaron en el modelo. En la figura 8 podemos

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

Es digno de atención que en las figuras 8 a 11, en particular, lo que ocurre al interior de la célula se representa de manera análoga a lo que sucede en una fábrica. En esta época, dice Kay (2000) “la organización o el orden jerárquico de la vida estaba predicado en la especialización, que se modelaba conforme a ideas de división del trabajo (mismas que se apoyaban en una visión de la sociedad como un cuerpo organizado). Las partes del cuerpo y los constituyentes orgánicos se concebían como altamente específicas o especializadas” y las representaciones científicas y la experiencia humana “se naturalizaron mediante analogías entre el cuerpo viviente y el cuerpo político, cada uno de los cuales validaba al otro mediante la circulación y la economía del discurso” (Kay 2000, pp. 46-47). La representación y la interpretación del sistema *lac* como un sistema cibernético de estas características —justo como Monod lo entendía y difundía entre sus estudiantes— contribuyó a su reinterpretación, poco tiempo después, como un sistema informacional. Los conceptos de especificidad química y biológica, los cuales se hallaban en el núcleo de la interpretación del sistema *lac* como un sistema cibernético, pronto se sustituyeron por las metáforas de la información (Kay 1993; 2000). Por cuanto favoreció la adopción del discurso de la información, la elucidación del modelo del operón contribuyó a restringir el repertorio conceptual de la biología molecular. Pero el operón también enriqueció el campo con el desarrollo de distintos sistemas experimentales y con la

estabilización de los genes (entendidos molecularmente) como aquello que regula la síntesis de proteínas³².

Esta historia, ilustrada en 1957, es decir, cuatro años antes a la publicación del modelo del operón, hace explícito que el *problema* de la regulación genética no se formuló desde el principio, como parte de la agenda de investigación que perseguirían Jacob y Monod en colaboración. Mucho menos se identificó como parte de uno de los “grandes problemas de la biología”, como escribió Linus Pauling en 1945 (ver Kay 1993, p. 225). El problema se fue formulando sobre la marcha de la investigación científica, *posteriormente* a la construcción de una analogía entre dos sistemas experimentales, y en el contexto de un cierto espacio de representación en el cual se reorganizaron estos mismos sistemas experimentales para perseguir el recién identificado objeto científico de la regulación genética. Ni siquiera la historiografía de resolver problemas con éxito hace suficiente hincapié en que *el problema se encuentra al final y no al inicio de la historia*. Como se aprecia en las ilustraciones, el final de la historia “no es natural, sino que ha sido cuidadosamente elaborado” (Latour 1987, p. 59).

2.7 Redes informales, políticas científicas y la visión que persiste

Ya hemos dicho que en Francia, la investigación biológica se hacía desde tradiciones de investigación distintas a la que predominaba en Estados Unidos y que da cuenta del “destino singular de la genética en la historia de la biología francesa” (Burian, Gayon y Zallen 1988). Pero el desarrollo de estas tradiciones hasta la postulación de un modelo de regulación genética no se puede atribuir a un solo grupo o institución, en un solo país. Ya Gaudillière (1993) mostró que no se puede reconocer la serie de continuidades que se requeriría para destacar el papel predominante de un estilo nacional —el francés— en la consolidación de la genética molecular; ni siquiera al contar con un símbolo como el modelo del operón podemos hablar de “la tradición francesa de la biología molecular”. Tampoco podemos apelar a grandes instituciones

³² Esta disminución de la variedad y el número de conceptos —del espacio grafemático, sensu Rheinberger 1997b— para describir los fenómenos de los que se ocupó la biología molecular durante el siglo XX, se ha descrito mediante la imagen de un reloj de arena, donde el cuello del reloj corresponde a este adelgazamiento teórico y conceptual en la historia de la herencia. Para una discusión de varios autores en torno a esta imagen, ver MPIWG Preprint de 2009. Para un análisis comparativo de modelos de regulación genética del siglo XX, ver García y Suárez (2009), “Switches and batteries: two models of gene regulation and a note on the historiography of 20th century biology”, en ese mismo Preprint.

estatales como el sustento de esta supuesta tradición ni como guardianas de su identidad (en buena medida, la relativa autonomía gubernamental del Instituto Pasteur durante la primera mitad del siglo XX estuvo financiada por instituciones norteamericanas³³). Lo que Gaudillière observa es, más bien, el surgimiento de una serie de ligas o redes informales entre investigadores de diversas nacionalidades, residencias y adscripciones, cuyos intercambios pavimentaron el camino hacia lo que se conoce a partir de la década de 1960 como biología molecular y, en particular, que jugaron un papel en la investigación de la herencia y la regulación genética en Francia.

Como vimos en este capítulo, los estudios genéticos que comenzaron a realizarse en el Instituto Pasteur hacia finales de los años cincuenta son el resultado de la articulación de diferentes tradiciones y culturas científicas locales, en respuesta a dos linajes de problemas distintos. Para Gaudillière, el análisis de la “conversión” de estas tradiciones y culturas “a los estudios genéticos puede iluminar un aspecto poco trabajado de la articulación entre el contexto de las culturas locales y el ambiente general —a saber, la importancia de las redes informales de colaboración” (Gaudillière 1993, p. 481). La red de los regulacionistas, formada por “una docena o más de bioquímicos fuertemente involucrados en el estudio de las respuestas metabólicas a estímulos fisiológicos o ambientales por medio de la medición de cambios en la actividad enzimática en el nivel celular” (Creager y Gaudillière 1996, p. 9) es una de estas redes informales. Entre esta docena de bioquímicos se encontraban Jacques Monod, Pierre Changeaux y Georges Cohen del Instituto Pasteur, Arthur Pardee de la Universidad de California en Berkeley, Bernard Davis de la escuela de medicina de Harvard y Melvin Cohn de la Universidad de Stanford. Otra red informal, que tenía métodos y objetivos distintos, era el grupo del fago, en cuyo nodo central se localizaba Max Delbrück y que incluía a muchos otros, como Salvador Luria y Alfred Hershey.

Desde 1930 y hasta 1959, cuando cerró su oficina regional de París, la Fundación Rockefeller fue una de las más activas patrocinadoras de actividades que contribuyeron al desarrollo de la biología molecularizada a escala internacional.

³³ En el periodo transcurrido entre la primera y la segunda guerra mundial, la Fundación Rockefeller había destinado cincuenta millones de dólares a las ciencias biológicas. Una buena porción de estos recursos había beneficiado a investigadores del Instituto Pasteur. La Carnegie Institution también proporcionó recursos al Instituto Pasteur para la adquisición de equipo de laboratorio.

Durante el periodo entre las dos guerras mundiales Warren Weaver “se opuso a la reorganización de la ciencia norteamericana bajo el control federal y objetó el establecimiento de la National Science Foundation”, una agencia dirigida por científicos pero sancionada por el gobierno que promovía el ingeniero y líder científico Vannevar Bush (Kay 1993, p. 223). Una de las preocupaciones de Weaver era que el desarrollo de las ciencias biológicas volviera a depender de la medicina y los intereses militares. En su plan denominado *Science the Endless Frontier* (presentado al presidente de los Estados Unidos en 1945, al término de la segunda guerra mundial), Bush buscaba sentar las bases para una ciencia nacionalista enfocada a reforzar la agenda política de Estados Unidos, cuya economía boyante permitió incrementar el presupuesto federal para la investigación y el desarrollo de 917.8 millones de dólares, en 1946, a más de tres mil millones en 1956 (Wright 1994, p. 22). La intensificación de la guerra fría (1945-1991) durante sus primeros años trajo consigo un incremento subsiguiente de este presupuesto, que alcanzó 16 mil millones de dólares en la década de los sesenta. Aun cuando el armamentismo y la guerra espacial (los soviéticos lanzaron el Sputnik —primer satélite artificial en la historia— en 1957, adelantándose a los estadounidenses) se consideraban prioridades (juntos absorbían el 55.7% del presupuesto federal para la ciencia básica y la ciencia aplicada en 1966), “las subvenciones federales para la investigación biomédica también crecieron vigorosamente durante este periodo” (*ibidem*).

Entre 1932 y 1959, la Fundación Rockefeller designó veinticinco millones de dólares (de un total de cincuenta millones en subvenciones) a la biología experimental, lo cual favoreció directamente a los científicos franceses (Kay 2000, p. 49). Antes de la llegada de Warren Weaver para dirigir el área de las ciencias de la vida, la Fundación Rockefeller otorgaba apoyo económico a institutos de investigación o proyectos universitarios bien establecidos. Tras una larga reestructuración, que incluyó el reclutamiento de Weaver, el sistema de patrocinio cambió para no centrarse en las instituciones sino en los individuos³⁴. Los individuos más beneficiados eran quienes mostraban un interés por combinar enfoques de diversas disciplinas y, en particular, quienes buscaban aplicar la química, orgánica e

³⁴ Antes de ser reclutado por la Rockefeller, Weaver ocupaba un puesto académico como físico-matemático en la Universidad de Wisconsin, donde se pronunció a favor de la investigación y la enseñanza sin restricciones disciplinarias, y donde demostró tener buenas capacidades organizativas (ver Holmes 2006).

inorgánica, o la física a la investigación de problemas biológicos. Los miembros del grupo del fago eran, pues, candidatos a recibir apoyo de la Rockefeller. Weaver celebraba el modo de trabajar de:

los científicos libres que persiguen el juego espontáneo de sus imaginaciones, sus curiosidades, sus corazonadas, sus prejuicios especiales, sus gustos y desavenencias sin sustento...a veces trabajando en aislamiento riguroso, a veces en grupos colaborativos... Uno no puede producir trabajo verdaderamente original y fundamental por medio de un esquema pomposo y abarcador de la ciencia, lo mismo que uno no puede producir sonetos maravillosos contratando poetas y pagándoles por hora (Weaver 1967, citado en Kay 1997, p. 224).

Pero a partir de 1945 los franceses también se beneficiaron de las agencias federales de Estados Unidos, como los National Institutes of Health (NIH), creados en 1930, y la National Science Foundation (NSF), que ayudó a integrar Vannevar Bush en 1950. La NSF fue una de las pocas agencias que desvinculó los objetivos de la investigación de las necesidades del gobierno estadounidense (Wright 1994), de modo que las preocupaciones de Weaver acerca de la subordinación de las ciencias biológicas a los intereses médico-militares no se materializaron. Asimismo, el gobierno francés creó en 1958 sus propias agencias y centros para promover la investigación doméstica en ciencia y tecnología.

En el capítulo 1 dije que el programa de ciencias naturales de la Rockefeller se ha descrito ya sea como orientado específicamente a la solución de problemas fundamentales —tal como recomendaba Linus Pauling— (Yoxen 1982), o como comprometido no tanto con la solución de problemas, sino con el impulso de proyectos o el trabajo de individuos particulares, con miras al desarrollo transdisciplinario de las ciencias biológicas (Kohler 1991). En lo que resta de este apartado haré ver que la interpretación que prefiere Yoxen no logra dar cuenta de las particularidades del contexto de investigación en el Instituto Pasteur que describí en la sección anterior, ni de las redes informales que enfatiza Gaudillière, ni de la ruta que siguieron los estudios en materia de regulación genética. En cambio, la interpretación

de Kohler sí ofrece elementos para dar cuenta de estos aspectos, y además es compatible con los resultados de otros historiadores.

Según Yoxen (1982), la tecnificación y la molecularización de la biología durante la primera mitad del siglo XX son una consecuencia de la implantación de una estrategia administrativa que identificaba problemas centrales y al mismo tiempo proveía la infraestructura —microscopía electrónica, cristalografía de rayos X, radioisótopos, ultracentrifugación, espectrofotometría, etc.—que permitiría solucionarlos. Se podría argumentar, siguiendo a Yoxen, que el tipo de colaboraciones que se crearon entre el Instituto Pasteur, Caltech y otros centros de investigación, son una consecuencia del sistema de patrocinio promovido por Weaver, el cual otorgaba pocos (pero muy bien seleccionados) apoyos a aquellos centros que estuvieran trabajando en alguno de los problemas fundamentales de la vida. Weaver llamó a su programa general de apoyo transdisciplinario *procesos vitales*, nombre que oficialmente se sustituyó por *biología experimental* a pesar de que no capturaba el ánimo incluyente del título original. La investigación proteica jugó un papel central en el nuevo programa molecular. Siguiendo a Linus Pauling, quien sostenía que las soluciones a los problemas más importantes de la biología —problemas que él mismo formuló en 1945— se hallaban en el “bosque dimensional” de las moléculas proteicas, Weaver dijo que las proteínas “entran dentro de casi todos los procesos vitales” (Weaver, citado en Kay 2000, p. 49).

Con su particular estilo administrativo, Weaver buscaba proyectos, individuos, disciplinas y especialidades específicas en las cuales invertir. Pero según Kohler, la manera de obtener este conocimiento no era en un contexto formal, donde Weaver identificaba desde una ostentosa oficina los “problemas fundamentales de las ciencias biológicas” y desde la cual ponía en marcha su estrategia intervencionista (sensu Hacking 1983). Al contrario, Weaver favorecía encuentros informales con científicos: se reunía con ellos no en las oficinas corporativas, sino en sus patios traseros: “En comparación con las empresas y organizaciones gubernamentales, incluso la Fundación Rockefeller era pequeña e informal..., funcionaba como beneficencia familiar” (Kohler 1991, p. 397).

Una vez puesto en marcha, el nuevo sistema de patrocinio que impulsó Weaver recibió críticas severas. La más común era que, “al abandonar los apoyos institucionales a favor de los apoyos individuales, la Rockefeller había tirado a la

basura su poder para hacer algunas cosas de importancia [i.e., resolver los ‘problemas fundamentales’] y se había convertido en un sitio más donde la gente podía conseguir dinero” (Kohler 1991, p. 235). A la luz de la historiografía de resolver problemas, es fácil caracterizar el nuevo sistema de patrocinio como un sistema sin interés ni injerencia en el desarrollo integral de la ciencia (puesto que se olvidó de los problemas importantes), al que le bastaba obtener resultados y productos locales. Pero al hacer un análisis de las críticas que recibió el programa de Weaver, Kohler ha mostrado que lo que llamaba la atención a este administrador científico no eran los problemas, sino las personas: no le atraía “el problema de los genes, las proteínas o las rutas metabólicas, sino la posibilidad de librar a las carreras y a las prácticas científicas de las restricciones disciplinarias” (Kohler 1991, p. 357). “Le atraía el prospecto de reclutar para su programa de procesos vitales a físicos con un interés imaginativo en la biología”, y a quienes se aventuraban a hacer transiciones riesgosas de un campo a otro “ofrecía aliento, acceso a nuevas redes de profesionistas y protección financiera de las presiones disciplinarias que forzaban a la mayoría de los disidentes a volver al camino establecido” (*ibid.*, p. 333). El papel que representó la Rockefeller al impulsar la “colonización progresiva” de las ciencias de la vida por las llamadas “ciencias exactas” (i.e., química, física) así fuera solamente hacia una “estabilización temporal” de la biología molecular en el periodo de la posguerra (Abir-Am 1997) se debió precisamente a su concentración en unas cuantas áreas y proyectos individuales.

A partir de la década de 1930 los mecanismos asociados a la solicitud de subvenciones en la Fundación Rockefeller añadió complejidad a la empresa científica por cuanto incrementaron el número y el tipo de los actores involucrados (se creó el puesto de funcionario de las fundaciones, que servía de vínculo entre el trabajo en los laboratorios y dichas instituciones). En este contexto, la complejidad social conllevaba ya no solamente una interacción entre tradiciones locales (Burian, Gayon y Zallen 1988), sino también la interacción entre científicos y administradores científicos, así como entre redes informales (como el grupo del fago y el grupo del ático, pues algunos de sus miembros recibieron apoyos para realizar investigación en la sede de un grupo o de otro). A pesar de esta complejidad, el sistema de financiamiento de la Rockefeller se distinguía de los demás sistemas disponibles (como el de la Carnegie Institution) por ser el menos burocrático, y por el alto grado

de familiaridad que la fundación mantenía con el trabajo de los científicos, a través de Weaver. Todo esto tiene sentido a la luz de la interpretación que hace Kohler del trabajo de la Rockefeller, pero no se explica a partir de la interpretación centrada en problemas que ofrece Yoxen.

La Fundación Rockefeller tuvo un papel importante en la expansión de los modos de producción de conocimiento científico que se habían instaurado en los laboratorios biomédicos durante el periodo entre guerras. Pero como ha mostrado Chadarevian (2002), la molecularización e institucionalización de la biología (como un proceso técnico, social y cultural) no se explica únicamente con base en las políticas científicas de la Rockefeller. Para el caso de la regulación genética, en particular, Creager y Gaudillière (1996) han descrito estrategias más locales de intercambios de recursos y conocimientos que, durante los años cincuenta y sesenta, modificaron los bordes de los problemas que se estudiaban bajo este rubro y contribuyeron al perfeccionamiento de métodos, técnicas e instrumentos distintivos de la biología molecularizada (como la ultracentrífuga o la electroforesis). También Gaudillière ha mostrado que los cambios en las prácticas científicas para el estudio de la herencia en Francia durante la primera mitad del siglo XX no obedecen a una visión abarcadora y coherente (como la de resolución de problemas), sino a patrones de trabajo locales y muchas veces conflictivos, que requieren la movilización de tecnologías sociales, culturales y materiales que generalmente se asocian con la industria, así como a la desvinculación de la medicina de algunos objetos de estudio y su interpretación, no en términos de problemas fundamentales, sino como partes de sistemas experimentales (Gaudillière 1997).

Estas transformaciones y redes de intercambio también están supeditadas a un orden político cambiante. Una vez instalado Charles De Gaulle en la presidencia en junio de 1958, se creó la *Delégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique* (DGRST), con el propósito de gestionar el apoyo gubernamental a la investigación y el desarrollo científico y tecnológico en Francia (que ahora dependería menos del apoyo de Estados Unidos). Se establecieron comités locales para impulsar esfuerzos y dominios específicos. Se eligió a Monod y sus colegas del Instituto Pasteur para asesorar el programa que impulsaría la biología molecular en la Francia de la posguerra. Además, el comité reflejaba un balance entre diferentes disciplinas (i.e., microbiología, bioquímica, genética, físico-química, inmunología, enzimología)

y también incluía representantes de organismos privados y universidades (Creager y Gaudillière 1996, pp. 17-18). Todas estas transformaciones se explican mejor desde una mirada local que, lejos de reunir conjuntos de preguntas muy distintas (las cuales, como hemos visto, cambian significativamente en el curso de las prácticas científicas) y subsumirlas a unos cuantos problemas fundamentales previamente designados, traza los patrones de circulación de objetos científicos, materiales, técnicas, instrumentos, estándares, organismos y sistemas de representación. Una mirada como esta reconoce que las preguntas importantes, y sus respuestas, se encuentran al final de este proceso de transformación y no al principio, como suponía Pauling, y como suponen las historias basadas en una visión de la ciencia centrada en la solución de problemas.

Genes en batería y otros ausentes en la historia de la regulación genética¹

3.1 Introducción

Los primeros modelos de regulación genética para organismos procariontes y eucariontes se publicaron en la década de 1960, cuando la identificación del DNA como el material hereditario había reivindicado la genética clásica y las aproximaciones materialistas de la herencia eran la norma en la biología molecular (Barnes y Dupré 2008). Como vimos en el capítulo anterior, contamos con historias detalladas del modelo procarionte que apuestan por una historiografía de resolver problemas y resaltan la incorporación de metáforas cibernéticas y un discurso informacional. Dicha historiografía ha reconocido tanto el valor de las tradiciones locales como el de las redes informales, y ha construido historias ejemplares de la regulación genética. Pero sobre el modelo de baterías de genes publicado por Roy Britten y Eric Davidson en 1969 no sabemos casi nada, pues en los historiadores ha inspirado apenas un par de líneas (Morange 1988) a pesar del papel relativamente destacado que tuvo durante la década de los setenta. Actualmente, el modelo está en riesgo de convertirse en un elemento legitimador de una historia escrita por los mismos científicos (Dawid 2006) o en material para la construcción de una historia presentista que establece conexiones de larga duración y convierte a Davidson en un personaje mítico (Laublichler 2009). Creo que para evitar estos fallos historiográficos es necesario incorporar, de manera situada, el modelo de genes en batería en la historia de la regulación genética.

Al igual que el modelo del operón, el modelo de Britten y Davidson incorporó metáforas cibernéticas a su tecnología discursiva, pero mientras que el primero buscaba naturalizar las propiedades informáticas de los genes, el segundo les asignaba una

¹ Partes de este capítulo provienen de un artículo que redacté en co-autoría con Edna Suárez (MPIWG Preprint). Mis indagaciones en el modelo de regulación genética publicado por Britten y Davidson en 1969 convergieron de manera muy interesante con un periodo específico de la historia de la evolución molecular (área en la cuál Suárez se ha especializado), lo cual nos motivó a trabajar aun más de cerca.

función a las propiedades estructurales de los genomas eucariontes en términos de comunicación, comando y control. Asimismo, mientras el primero se enfocaba en los genes, descritos como secuencias de DNA, el segundo se enfocaba en la *organización* del genoma. En el capítulo anterior argumenté que en el caso del modelo del operón, una visión (sofisticada) de la ciencia como actividad que resuelve problemas puede dar cuenta de lo ocurrido, si bien requiere de la incorporación de los mecanismos sociales que han reconocido los historiadores de la biología y la aclaración de que el “problema” y su “solución” sólo pueden identificarse de manera retrospectiva. En este capítulo argumento, por el contrario, que narrar la historia del modelo de baterías de genes como si fuera parte de una solución a un problema (o conjunto de problemas) científico(s) es inadecuado, aun cuando el “problema de la regulación genética” pueda delimitarse desde un principio. Sospecho que una de las razones por las cuales el modelo de Britten y Davidson no figura en la historia de la biología reciente es, precisamente, que no se presta para este tipo de narrativas ni se adecua a la perspectiva histórico-filosófica de la ciencia más difundida (el enfoque RP). A pesar de su cercanía temporal con el modelo del operón, el modelo de baterías no se puede subsumir al lenguaje “universal” de la información y el diseño de la genética molecular; en este caso, una narrativa de resolución de problemas hace caso omiso del esfuerzo de los científicos por proponer o construir modelos específicos de su campo y que posean valor diferencial. Esta estrategia también tiende a anular la diversidad y la especificidad de los campos de estudio, sistemas experimentales, metáforas, técnicas y herramientas de la biología del siglo XX, y provee explicaciones que generan falsas continuidades acerca de las teorías y acerca de los usos de las tecnologías material, social y discursiva. La historia que ofrezco muestra, en cambio, que el paisaje de los estudios de la regulación eucarionte en la segunda mitad del siglo XX es rico y muy diverso en los tipos de preguntas planteadas y de respuestas ofrecidas, así como en los campos de estudio de la biología que constituyen el contexto de tales estudios. Más aún, mi análisis muestra que la certeza de que Davidson y Britten ofrecieron una “solución” al problema de la regulación es un constructo histórico a posteriori que legitima en un segundo orden —como diría Abir-Am (1982)— la visión de los actores científicos.

Durante los años sesenta y setenta, muchos de los científicos que ayudaron a

construir el aparato conceptual, las técnicas y las herramientas de la genética molecular, incluyendo el código genético y el modelo del operón, decidieron que ya era hora de virar la mirada hacia los organismos eucariontes (ver Crick 1982, 1988; Jacob 1998). El estudio de la regulación genética, metabólica y del desarrollo dominó esta fase. También figuró la aplicación de las técnicas experimentales recién desarrolladas a campos novedosos que incluían a la biología evolucionista y las neurociencias (ver Crick 1982). Durante estos años, la diversidad de conceptos y aproximaciones que se habían utilizado desde la segunda mitad del siglo XIX y hasta principios del siglo XX para el estudio de la herencia se redujo considerablemente. Las aproximaciones que admitían, por ejemplo, el papel del ambiente y de causas epigenéticas en la herencia fueron marginados². Se endureció la idea de que lo que se transmiten son genes, los cuales deben estudiarse desde un punto de vista molecular, y que el código genético basta o es suficiente para comprender la expresión (determinada) de los genes.

Una consecuencia de este endurecimiento es que se trató de aplicar el conocimiento que se tenía de la regulación genética en las bacterias a organismos eucariontes. Junto con el esfuerzo por hallar mecanismos de regulación comunes a todos los organismos hubo también un esfuerzo por homogeneizar los conceptos que se utilizaban y el tipo de aproximaciones que daban lugar a estas investigaciones. Sin embargo, comenzó a ser evidente que el lema de Monod, “lo que vale para *E. coli* vale para el elefante”, no siempre se aplicaba, y que esta generalización no se podía transformar fácilmente en un programa de investigación³. El modelo del operón parecía haberse averiado. De hecho, muchas de las herramientas y conceptos que habían permitido a los científicos de una generación anterior comprender la genética molecular de las bacterias no podían adaptarse o aplicarse fácilmente a la investigación de organismos eucariontes. En respuesta a esta situación, se generaron modelos alternativos de regulación en lugares que eran teórica, metodológica y conceptualmente “excéntricos”, por cuanto se ubicaban fuera del dominio de la genética molecular. Uno de estos modelos es el que anunciaron Britten y Davidson en 1969, el cual surgió a partir de

² Griesemer (2002) sostiene que lo que se denomina “epigenético” (esto es, más allá de los genes) depende de lo que se denomina “genético”, de modo que esta marginalización del papel del ambiente y las causas epigenéticas de la herencia debe entenderse de manera contextualizada.

³ La frase original de Monod: “Tout ce qui est vrai pour le Colibacille est vrai pour l'éléphant”, según Jacob (1998).

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

3.2 El eclipse del operón y la pregunta del desarrollo

Inmediatamente después de su publicación, el modelo del operón cayó en una fase oscura durante la cual fue repudiado por algunos miembros de la comunidad de biólogos moleculares. En particular, por Gunther Stent (1965), quien rápidamente señaló dominios en los que se había invocado el operón pero con los que nada tenía que ver. También hubo quienes se dedicaron a confirmarlo. En Harvard, Walter Gilbert y Benno Müller-Hill (1966) consiguieron aislar el represor del sistema de la lactosa, y Mark Ptashne (1967) purificó el fago *lambda*. Con la confirmación del operón llegaron también nuevos retos y aspiraciones. Jacob y Monod tenían la esperanza de “hallar, en los organismos superiores, unidades de regulación semejantes, que funcionaran según idénticos principios, aunque claro está, con la *complejidad* requerida” (Jacob 1998, p. 68, énfasis mío). El reto consistía en hacer ver la pertinencia de estos principios en el desarrollo de los organismos multicelulares eucariontes (organismo cuyas células poseen un núcleo verdadero), el cual es mucho más complejo por cuanto involucra un proceso de diferenciación celular. A diferencia de las bacterias (organismos procariontes que habían servido para formular el modelo del operón), los metazoarios se desarrollan a partir de una célula (el cigoto) que contiene todos los genes de un organismo. Esta célula se divide muchas veces, formando una población de células que son en un principio genéticamente idénticas entre sí. Pero los metazoarios poseen muchos tipos celulares diferentes que se organizan espacialmente durante distintas fases de la ontogénesis, formando órganos y

tejidos especializados. El establecimiento de esta organización requiere que dentro de las poblaciones celulares se regulen espacio-temporalmente procesos de migración y especialización celular.

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

Conscientes de la necesidad de abordar la pregunta del desarrollo, Jacob y Monod “definieron un programa de investigación preciso pero difícil que consistía en caracterizar genes reguladores en organismos superiores y en elucidar las maneras en que éstos interactúan entre sí y se organizan en redes⁴” (Morange 1998, p. 158). Según Burian

⁴ La noción de *redes* no era una que los actores utilizaran, sino que corresponde a la interpretación que hace Morange de las dos versiones del operón propuestas en 1961. Dice Morange, “dos modelos de regulación genética eran entonces posibles: uno veía esta regulación en términos de un genoma estable, bajo el control de redes de genes reguladores; el otro ligaba la regulación de la expresión genética a una modificación estructural del genoma que ocurría durante la vida del organismo” (Morange 1988, p. 159). Ver figura 2.3 del capítulo 2.

(1993), este programa de investigación se construyó de acuerdo con la hipótesis subyacente de que

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

Monod se concentró en el estudio de proteínas reguladoras (del tipo del represor) y a los pocos años propuso, junto con J. Wyman y J. P. Changeaux, un modelo que explicaba las propiedades de las proteínas reguladoras “alostéricas” —aquellas cuya forma y actividad cambia cuando se combinan con otras proteínas— y que pretendía tener una aplicación generalizada en todos los organismos (Monod, Wyman y Changeaux 1965), pero nunca pudo desprenderse de sus queridas bacterias como modelo experimental. Por su parte, Jacob se concentró en el estudio de la división celular y la replicación del DNA en *E. coli*; “se mantuvo fiel al programa de investigación que trazó en el artículo de 1963 [publicado junto con Monod y Changeaux] y se dedicó al estudio de circuitos reguladores [bacterianos] *cada vez más complejos* antes de ocuparse de la regulación de la expresión génica en organismos superiores” (Morange 1988, p. 161, énfasis mío). No fue sino hasta 1970 que Jacob se aventuró a estudiar el desarrollo embrionario de un vertebrado.

Lo que yo quería era cambiar de material. Quería tener algo en lugar de bacterias, quería un organismo que tuviera ojos, que me mirara y que tuviera un alma. Y las bacterias realmente no tienen almas. A partir de ahí, hubo muchas discusiones. Porque la pregunta era —si queremos trabajar en un organismo superior, ¿en cuál? Dos de mis amigos, Seymour Benzer y Sidney [Brenner], ya habían dado el gran paso. Seymour estaba trabajando con *Drosophila*. Le pregunté a Sydney si

me prestaba su pequeño gusano [*C. elegans*], lo cual hizo con disgusto. Me lo prestó, pero no le causaba mucha gracia que estuviera trabajando con él. Yo realmente no lo disfruté. Lo cual significa que no trabajé con el gusano mucho tiempo. Y pensé—*Drosophila* es el sistema perfecto, un sistema tremendo por las posibilidades de la genética— pero pensé también que importar *Drosophila* al Pasteur, una población bastante grande para poder hacer algo, no era muy razonable. Mientras que el ratón es un organismo en el que las bacterias, los virus y todo se pone a prueba —era perfectamente razonable hacer un poco de genética en el ratón. Entonces el ratón. El cual, obviamente, no me permitió hacer tanto como *Drosophila*. Sin embargo, pensé, es mejor trabajar con el ratón que con *Drosophila* en el Pasteur (Jacob, historia oral, Peoples Archive).

Monod se convirtió en director del Instituto Pasteur en 1971, y un año después se terminó de construir el nuevo edificio de biología molecular. En el edificio “estaba previsto, en los sótanos, un gran espacio dedicado a la cría de animales. La pregunta era: ¿qué animales ponemos?” (Jacob 1998, p. 84). Tras una larga discusión acerca de cuál modelo experimental favorecer (¡planarias! ¡nemátodos! ¡moscas! ¡ratones! ¡conejos!), Monod convirtió el estabulario en un criadero de ratones, tal como prefería Jacob. “Quedaba una última dificultad. Todos los de nuestro grupo, que se especializaba en el análisis genético de las bacterias, estaban de acuerdo en dar el salto y estudiar el embrión del ratón. Pero nadie tenía experiencia en este asunto, ni en embriología ni en ratones” (Jacob 1998, p. 85). Como pronto se hizo evidente, las dificultades materiales significaban no sólo la necesidad familiarizarse con un nuevo organismo modelo, sino además poner en marcha un programa de investigación que se proponía sustituir el problema (asequible) del control de la expresión genética y la síntesis de proteínas en las bacterias por el “problema inextricable de la diferenciación” (Burian 1993b). Pero pasar del estudio de organismos procariontes a eucariontes, esto es, cambiar de sistema experimental, significaba por definición cambiar de problema. Más aún, para echar a andar este programa de investigación hacía falta averiguar, primero, si los mecanismos conocidos para las bacterias acaso podrían funcionar en organismos y procesos “muy complejos”, como el desarrollo embrionario de los ratones. Si bien el modelo del operón

planteaba la probable existencia de mecanismos de regulación en células eucariontes, “las personas que estaban trabajando en la regulación de organismos superiores nunca se referían a nuestro trabajo” (Jacob, historia oral Peoples Archive). O se referían a él para hacer ver la imposibilidad de la existencia de operones —más específicamente, de genes estructurales— físicamente ligados unos a otros en el genoma eucarionte (Britten y Davidson 1969, p. 352). Para hacerle frente a las preguntas totalmente distintas del desarrollo se requería de una perspectiva diferente. Pero, como veremos en los siguientes apartados, una perspectiva teórica capaz de generar una tecnología discursiva de ninguna manera asegura la existencia de las tecnologías material y social para la producción de conocimiento científico.

3.3. DNA-satélite: una estructura en busca de una función

Paralelamente a las tribulaciones de los pastorianos en Francia, en Estados Unidos se estaba produciendo mucho conocimiento en torno de las llamadas moléculas informacionales (DNA, RNA y proteínas). Uno de los mayores descubrimientos en el campo de la evolución molecular, a finales de los años sesenta, fue la detección de grandes porciones de secuencias repetidas de DNA en células eucariontes: el DNA-satélite⁵. En 1966, Roy Britten y Michael Waring publicaron un breve artículo que postulaba la existencia de una fracción de DNA altamente repetido en el genoma del ratón. Dos años después, Britten y David E. Kohne anunciaron en *Science* que “el fenómeno se distribuía universalmente en el genoma de las células eucariontes, y no era una rareza exclusiva del DNA del ratón” (Suárez 1996, p. 77).

La existencia de grandes fracciones de DNA altamente repetidos constituía una característica molecular estructural. Se trataba de un fenómeno exclusivo de genomas eucariontes el cual, a ojos de Britten y Davidson, debía tener alguna función⁶. Es decir,

⁵ El DNA satélite recibe este nombre porque constituye una fracción del DNA que forma bandas “satélite” cuando se centrifuga en gradientes de cloruro de cesio (Britten y Kohne 1968).

⁶ Una de las primeras funciones que Britten y Waring le atribuyeron al DNA-satélite fue su papel en el amortiguamiento de mutaciones. “Probablemente”, sostenían, “existe una relación entre la duplicación génica y la tasa de evolución... Si una copia del gen se conserva prácticamente sin cambio [generado por] presiones de selección, entonces otras copias son libres de mutar siempre y cuando no se produzcan productos deletéreos” (Suárez 1996, p. 107). Como veremos en el transcurso de este capítulo, las interpretaciones acerca de la función *reguladora* del DNA-satélite que se hicieron más adelante, se

debía haber una explicación evolutiva (adaptativa) de la existencia de esta fracción. En este momento Eric Davidson era profesor asociado de la Rockefeller University, donde había obtenido su doctorado bajo la dirección de Alfred Mirsky. Mirsky fue uno de los pioneros en el ejercicio de la biología molecular y un reconocido experto en la estructura de macromoléculas biológicas. En 1936 publicó, junto con Linus Pauling, un célebre artículo en el que describieron cómo la estructura terciaria de las proteínas afecta su función y enunciaron una serie de impedimentos para considerar al DNA como el material hereditario. Davidson heredó de Mirsky el compromiso por explicar funciones biológicas complejas en términos de estructuras, algo que se hace patente en todos sus trabajos sobre regulación genética.

Roy Britten, por su parte, era investigador del Departamento de Magnetismo Terrestre de la Carnegie Institution en Washington. Desde finales de los años cincuenta había trabajado en la fisicoquímica de los ácidos nucleicos junto con Ellis T. Bolton. El laboratorio de la Carnegie tenía una relación cercana con el laboratorio del bioquímico Paul Doty en la Universidad de Harvard⁷. Doty y su estudiante, Julius Marmur, se concentraron en caracterizar las propiedades físicoquímicas del DNA y se percataron de que éste perdía su estructura helicoidal cuando se le calentaba en solución, pero que la doble hélice se recuperaba cuando la solución se enfriaba lentamente. Llamaron a este fenómeno *renaturalización*, término que se conoció después como *hibridación*⁸. La renaturalización del DNA pronto se adoptó por otros grupos de investigación, que lo utilizaron como una herramienta experimental poderosa. Sol Spiegelman y Alexander Hall la usaron primero para “atrapar” y purificar el RNA mensajero (Giacomoni 1993), y más tarde Hall llevó la técnica experimental a Washington. Ahí, Bolton y Britten explotaron la “versatilidad de la técnica” y la utilizaron en el estudio de problemas diversos (Suárez 2001).

postulaban desde una perspectiva que no estaba tan constreñida por el enfoque genetista-adaptacionista de estas primeras especulaciones.

⁷ Paul Doty no solamente fundó el departamento de biología molecular en Harvard, sino también el Belfer Center for Science and International Affairs que tenía sede en la misma universidad, y fue un reconocido experto en asuntos internacionales durante la guerra fría.

⁸ Hacia finales de los años cincuenta, la hibridación de DNA aportó evidencia de que el modelo de Watson y Crick (1953) podía dar cuenta de la duplicación del material hereditario y que la doble hélice no se superenrollaría al separarse ambas hebras, como argumentaban algunos biólogos moleculares (Max Delbrück era el mayor defensor de esta tesis; ver Holmes 2006 para mayor detalle sobre la discusión).

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

En la búsqueda de una función para esta estructura, Britten se hallaba prácticamente solo. Algunos investigadores, como Emilé Zuckerkandl, se volvieron hacia la regulación eucariótica y le pusieron cierta atención a las secuencias repetidas. Pero al ser un evolucionista molecular, Zuckerkandl se enfocó en los efectos de las mutaciones reguladoras en los eventos de especiación de los organismos y continuó su investigación en esta dirección, especialmente después del descubrimiento de los genes homeóticos (Zuckerkandl 1997). La mayoría de los biólogos moleculares, incluyendo a Leslie Orgel y a Francis Crick, consideraban que estas secuencias repetidas eran simplemente “basura” o, a lo sumo, “DNA egoísta” (Orgel y Crick 1980; Doolittle y Sapienza 1980). Para Britten, la idea de que “aproximadamente la mitad del DNA de organismos superiores fuera trivial o estuviera permanentemente inerte (en una escala de tiempo evolutiva)” le parecía “repugnante” (Britten y Kohne 1968, p. 539). Estaba convencido de haberse tropezado con una porción del genoma eucarionte que ejercía alguna función y que representaba un papel evolutivo; Davidson coincidía con él: “La existencia de secuencias repetidas en organismos superiores nos llevó independientemente a considerar modelos de regulación genética del tipo que aquí describimos” (Britten y Davidson 1969, p. 355). La cantidad de DNA en las secuencias repetidas, la frecuencia de la repetición, la precisión de la repetición y el patrón de distribución de estas secuencias, fueron elementos centrales del modelo que propusieron en 1969, y los únicos datos empíricos propios que respaldaban su teoría.

El mismo año en que Britten y Davidson publicaron su modelo, G. P. Georgiev publicó un artículo donde buscaba equivalencias estructurales de los elementos descritos para el control de la expresión genética en las bacterias, en el DNA eucarionte. Según Georgiev, la “organización estructural del operón” en células eucariontes se basaba en la existencia de regiones (putativamente, secuencias repetidas) “no informativas” del DNA que funcionaban como represores. Aunque algunas características del genoma eucarionte y algunos aspectos de la transcripción parecían adecuarse al modelo, según Davidson y Britten sólo lo hacían de una manera muy general, indefinible y no cuantitativa. Para ellos, el secreto estaba en la *activación*, no en la represión: “El modelo [propuesto por Georgiev], tal como se describe, no sugiere cómo se puede establecer un control coordinado cuando, en un cierto estado celular, muchos genes deben *activarse* juntos, tampoco indica cómo en un estado celular distinto, un conjunto distinto pero parcialmente traslapado de genes puede *activarse*” (Davidson y Britten 1973, p. 599, énfasis mío). El hincapié que estos autores hicieron en la activación marcó una distancia entre ellos y el trabajo de quienes, como Jacob y Monod, continuaban enfocándose en los modelos de la represión.

Según Peyrieras y Morange (2002), el modelo del operón “formó la base conceptual que condujo a los biólogos moleculares a pasar del estudio de las bacterias a la caracterización de procesos complejos involucrados en el desarrollo embrionario y el control del comportamiento” (p. 420). El genetista del desarrollo Walter Gehring (conocido por haber identificado el *homeobox* o caja homeótica —una región de DNA altamente conservada— a finales de los ochenta) pensaba de esta manera. Gehring declaraba haberse “inspirado en el célebre trabajo de F. Jacob y J. Monod sobre la regulación en bacterias” y haber “contemplado el aislar análogos del represor *lac* y otras proteínas de adhesión al DNA en *Drosophila* en los años sesenta” (entrevistado por Weber 2004, p. 73). Pero no todos los que trabajaban en la genética del desarrollo coincidían con él. Weber (2004) ha apuntalado, de manera acertada, que la molecularización de la biología del desarrollo —especialmente el estudio del control genético en *Drosophila*— no puede atribuirse exclusivamente a la aplicación de la genética molecular (o a ninguno de los mecanismos inspirados en el operón acerca de cómo puede controlarse la expresión genética), sino a una combinación de métodos

provenientes de la genética clásica (tales como la construcción de mapas cromosómicos y el aislamiento de mutantes) y tecnologías del DNA recombinante (que se desarrollaron en los años setenta). Esta combinación proporcionó, según Weber, los recursos experimentales que permitieron clonar genes del desarrollo y, de esta manera, volverlos “objetos dignos de estudiarse molecularmente” (*ibid.*, p. 72). En este sentido, la historia que narra Weber sobre la “búsqueda de los genes del [control del] desarrollo”, ni juega un papel subsidiario en la historia más general de la biología molecular, ni refuerza una tesis de continuidad histórica entre la genética molecular y la genética del desarrollo. Durante estos años, el análisis genético (basado en métodos de la genética clásica) de mutantes en *Drosophila* lo practicaba E. B. Lewis en Caltech, quien años más tarde desarrolló un modelo del control genético de la segmentación en embriones de moscas (Lewis 1978) que nada tenía que ver con el operón.

La distancia entre Davidson y Gehring se ejemplifica en la siguiente cita del libro de Gehring subtulado *The Homeobox Story*: “[E]n un congreso internacional en el que presenté estos resultados [nuestro hallazgo de homeodominios putativos], Eric Davidson se sentó en la primera fila y sacudió la cabeza conspicuamente durante la mayor parte de mi presentación, mostrando su desestimación de mi hipótesis chiflada (Gehring 1984, p. 53⁹). Años más tarde, por su parte, Davidson y Lewis compartieron un interés en la transcripción. En 1995 Davidson organizó, junto con Roy Britten y Gary Felsenfeld, un coloquio sobre la “biología del control transcripcional del desarrollo” sobre la que Davidson reportó: “El coloquio estuvo aderezado por la presencia de Ed Lewis, repleta con su bien conocida película casera que describía las funciones BX-C en la *Drosophila*” (Davidson 1996, reporte del coloquio). Ghering no asistió al coloquio.

3.4 El modelo excéntrico de Britten y Davidson

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

⁹ Gehring dice también que “unos años más tarde, sin embargo, [Davidson] se convirtió y felizmente clonaba genes homeobox de sus adorados erizos de mar” (Gehring 1998, p. 53). No hace falta decir que la elección de un fructífero modelo experimental (*S. purpuratus*) cambió radicalmente el trabajo de Davidson. Examinó estos aspectos en el capítulo 4.

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

Como dije anteriormente, una de las características que distingue a las células eucariontes de las procariontes es que las primeras sufren un proceso de diferenciación (la pregunta sobre el desarrollo). Ello implica diferencias en las proteínas que cada célula produce, lo cual a su vez implica diferencias en el DNA que está disponible para la transcripción y la síntesis de proteínas. El análisis de la síntesis de proteínas es viable para genomas procariontes (como el de *E. coli*) ya que éstos se hallan dispuestos en un solo cromosoma circular. Además, la mayor parte del genoma procarionte se transcribe y se traduce en proteínas (se estima que hasta el noventa por ciento en el caso de *E. coli*), de modo que la relación entre DNA bacteriano y proteínas se corresponde bien con la imagen del collar de perlas: genes adyacentes dispuestos en un cordón, cada uno de los cuales corresponde a una proteína¹⁰. Pero sabemos también que esto no ocurre en los eucariontes, cuyos genomas —de tamaño considerablemente mayor— se organizan en varios cromosomas y en los que se han hallado secuencias nucleotídicas altamente repetidas; estas secuencias no se localizan todas juntas, sino que se encuentran dispersas a todo lo largo del genoma. Existe además una clase de secuencias que se transcribe en el núcleo pero que no se detecta en el citoplasma. Todas estas características estructurales del genoma eucarionte, en oposición al procarionte, explican por qué la aproximación a la regulación en organismos superiores desde el operón —basada en un mecanismo general de represión y en el análisis de la síntesis de proteínas— no ha sido fructífera. Hay evidencia adicional que nos permite especular acerca de la posible función sobresaliente de la transcripción primaria en los procesos de regulación genética.

¹⁰ En la segunda edición del libro de texto *Molecular biology of the gene*, James Watson escribe sobre la tesis del collar de perlas: “Hasta hace muy poco tiempo, las ideas anteriores se generalizaban mediante el eslogan ‘un gen-una enzima’. Ahora sabemos que una expresión más correcta es ‘un gen- una cadena polipeptídica’” (Watson 1970, p. 240).

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

Los autores comenzaban por hacer explícito el supuesto¹¹ de que “la diferenciación celular está seguramente basada en la regulación de la actividad genética” (Britten y Davidson 1969, p. 349) y a continuación citaban la evidencia experimental que sustentaba dicha tesis: (1) las células de un organismo poseen genomas idénticos, lo cual indica que para cada estado de diferenciación algunos genes se *transcriben* y otros no; (2) buena parte del genoma eucarionte es inactivo y (3) diferentes ácidos ribonucleicos —RNA— se sintetizan en diferentes tipos celulares. También citaban evidencia de que “un estado de diferenciación dado requiere la *activación* integrada de un gran número de genes que no están contiguos” y que las secuencias repetidas “se transcriben en células diferenciadas de acuerdo con patrones específicos a tipos celulares” (Britten y Davidson 1969, p. 349). Estas premisas, que provenían de su interpretación de resultados experimentales obtenidos por otros grupos, permitieron a Britten y Davidson establecer una conexión teórica, plausible, entre la *transcripción* de las secuencias repetidas y la *diferenciación*

¹¹ Este es un supuesto de la contemporánea genética molecular del desarrollo, pero muchos biólogos evolucionistas del desarrollo no lo comparten ya que implica reducir buena parte del desarrollo embrionario a los mecanismos de la genética. Quizás Britten y Davidson fueron de los primeros en hacer explícito este supuesto y en proponerlo como una posible heurística de investigación.

celular, lo cual les permitió, a su vez, construir un sistema acotado —un modelo de regulación— que destacaba los procesos de regulación en el nivel transcripcional. En 1964, McCarthy y Hoyer mostraron mediante experimentos de hibridación DNA-RNA que, mientras que el DNA de diferentes tipos celulares es idéntico, sus RNAs son diferentes. Apoyándose en estos resultados, Britten y Davidson pretendían explicar la diferenciación celular en términos de la regulación transcripcional de la expresión genética.

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

El historiador Michel Morange ha dicho, acerca del modelo de Britten y Davidson, que “carecía de la simpleza de sus predecesores” (Morange 1988, p. 178). Como mencioné arriba, Britten y Davidson se abocaron a describir con detalle todos los elementos de su modelo: los genes *productor*, *receptor*, *integrador* y *sensor*; el RNA *activador* y, por último, la *batería de genes*. En su modelo, los primeros cinco tipos de genes constituyen “el número mínimo de clases de elementos” que pueden llevar a cabo los procesos que los autores consideran necesarios para la regulación, y el resto del artículo está organizado de modo que se “exploren las evidencias que sugieran la existencia de los elementos del modelo” (Britten y Davidson 1969, p. 352). Los diagramas utilizados son instancias (más que generalizaciones) de maneras en las que los elementos del modelo se pueden integrar para llevar a cabo alguna función reguladora.

Esto tiene que ver con una de las suposiciones implícitas del modelo y que Britten reconoció años más tarde, a saber, que “el control del desarrollo es a través de interacciones locales, más que mecanismos de control global” (Britten 1998, p. 9372). Esta concepción contrasta una vez más con la búsqueda de mecanismos abarcadores, incluso unificadores, a los que aspiraban muchos de los regulacionistas. Todas estas diferencias llevaron a Jacob a declarar que, durante esos años, “Britten y Davidson...estaban haciendo modelos completamente excéntricos...que eran muy exitosos, pero que eran completamente excéntricos, no tenían ninguna base experimental” (Jacob, historia oral, Peoples Archives). La palabra ‘excéntrico’ proviene del griego *ekkentros*, que significa “fuera del centro”, y es allí justamente donde se localizaban Davidson y Britten: lejos del “centro” de la biología molecular y fuera de las redes informales de los regulacionistas. Encontramos evidencia adicional de esta “excentricidad” en el hecho de que al menos una persona trabajando en disciplinas y orientaciones “periféricas” recibió el modelo de las baterías con interés (se trata del embriólogo y evolucionista C. H. Waddington, de quien me ocuparé más adelante).

El comentario que hace Morange acerca del modelo de 1969 carece de un análisis detallado del desarrollo de las investigaciones de Britten y Davidson, lo cual incluye la identificación de la suposición implícita que reconoció Britten, el énfasis en la transcripción y la organización del genoma, y las distintas representaciones que Davidson y Britten incluyeron en los artículos que publicaron durante los años setenta (ver figuras 3.1, 3.2 y 3.3, abajo). Este historiador se ocupa del trabajo de los autores que aquí nos competen sólo tangencialmente, y sólo les dedica dos menciones dentro de su libro acerca de la historia de la biología molecular (Morange 1988, pp. 178 y 206), lo cual indica que no considera que el modelo ocupe un lugar relevante en esta historia. Pero lo que se considera importante históricamente depende del lugar donde se localice el historiador-observador, y Morange se propone narrar una historia de la biología molecular en tanto disciplina que adquiere el estatus de “ciencia normal”. En la Introducción General a esta tesis afirmé que narrar la historia de la regulación genética como una trama secundaria de la historia más general de la biología molecular tiene muchas desventajas. Una de ellas es que conduce a una aparente continuidad entre el modelo del operón y otros modelos de regulación genética. Si bien el tratamiento de Morange no cae en este error, cuando habla

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

En buena medida, y tal como sus autores predijeron, lo más interesante del modelo de Britten y Davidson no se encuentra en el artículo de 1969 —publicado en la “periferia”, en el contexto de una ciencia “anormal” o “excéntrica” a la biología molecular—, sino en la trayectoria que siguió este modelo, y en las transformaciones de las prácticas de investigación de este grupo, durante los años siguientes. Esto no quiere decir que mi objetivo sea evaluar el modelo retrospectivamente, en el contexto de una biología evolucionista del desarrollo, como está haciendo, por ejemplo, Laubichler (comunicación personal) al escribir una “re-evaluación” del modelo a cuarenta años de su publicación. Lo que quiero es documentar el marco epistemológico y el contexto discursivo y social en el que estos cambios tuvieron lugar.

La primera metáfora a la que recurrieron Britten y Davidson para designar uno de los elementos del modelo es la de las *baterías*. El modelo muestra cómo baterías de genes pueden regularse a partir de un suceso singular que tiene lugar en los genes integradores (figura 3.1) y también cómo la transcripción de baterías de genes traslapados puede controlarse (figura 3.2).

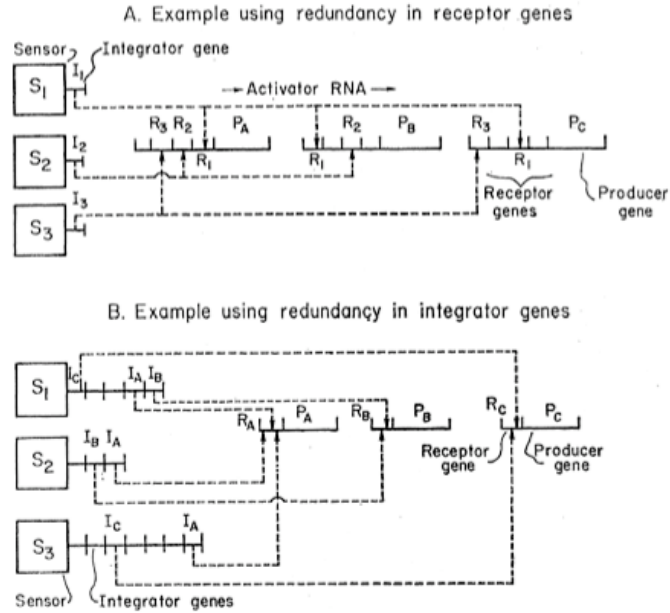


Figura 3.1. Figura 1 en el original (1969, p. 350).

De acuerdo con lo que observamos en la figura 3.1, la redundancia puede tener varios significados. En el ejemplo A, la redundancia de los genes receptores indica que más de un gen productor (P) puede ser activado por el gen receptor (R): R_3 es redundante en el sentido de que es capaz de activar tanto P_A como P_C . En el ejemplo B, la redundancia de los genes integradores indica que hay más de una manera de producir un RNA activador a partir de un gen integrador: I_A es redundante en el sentido de que los genes sensores S_1 , S_2 y S_3 pueden todos conducir a la producción de una molécula activadora (representada con una línea punteada) que es complementaria a R_A . Pero I_A también es redundante por cuanto es capaz de reconocer el RNA activador independientemente de si es producido por la inducción de I_A a partir de S_1 , S_2 o S_3 . La posibilidad de tener todas estas configuraciones descansa en el hecho de que existen grandes cantidades de secuencias repetidas en el genoma eucarionte —lo que Britten y Davidson llaman, en términos muy generales, *redundancia*.

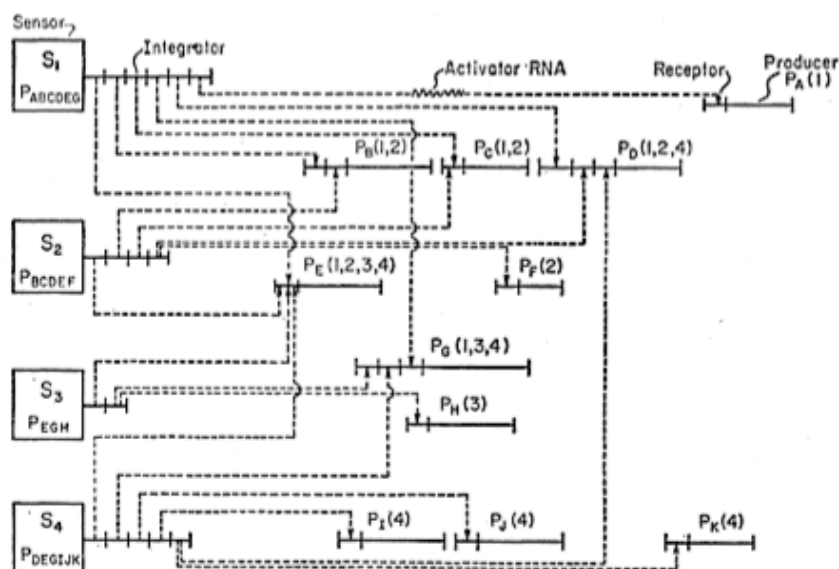


Figura 3.2. Figura 2 en el original (1969, p. 351). “El diagrama intenta sugerir la existencia de baterías traslapadas de genes y mostrar cómo, de acuerdo con el modelo, el control de su transcripción puede ocurrir. Las líneas punteadas simbolizan la difusión de RNA activador desde los sitios de síntesis, los genes integradores, hasta los genes receptores. Los números en paréntesis indican cuáles genes sensores controlan la transcripción de los genes productores. En cada sensor la batería de genes productores que se activa por el sensor está indicado. En realidad, muchas baterías serán mucho más grandes de las que se muestran y algunos genes formarán parte de cientos de baterías”.

El uso de las baterías como analogía para entender el efecto serial de los genes reguladores o integradores (para el cual, como hemos visto, se requería una enorme cantidad de secuencias repetidas o “redundancia”)¹² difiere del tipo de metáforas cibernéticas que usaban los regulacionistas. Una batería se define generalmente como una combinación de dos o más celdas electroquímicas que almacenan energía química la cual puede transformarse en energía eléctrica. Las celdas se pueden acomodar una encima de la otra, apiladas (de ahí el término “pila”) o se pueden adosar lateralmente, es decir, “en batería”, lo cual aumenta la magnitud del fenómeno electroquímico. En su acepción original, el término fue usado por Benjamin Franklin (quien acuñó el vocablo) para

¹² Conforme al código genético, tres bases nitrogenadas (A,T,G o C, en alguna de sus combinaciones) constituyen un codón que se traduce en un aminoácido. Aunque cada codón representa un aminoácido, algunos aminoácidos se pueden formar a partir de varios codones diferentes. Esto se denomina redundancia del código genético, que es distinta de la redundancia del genoma, la cual se entiende como la existencia de secuencias repetidas de DNA.

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

El embriólogo C. H. Waddington (quien había desechado la “hipótesis del operón” para células eucariontes) fue uno de los pocos en expresarse de forma favorable respecto al modelo, en particular a causa de este elemento. Tan solo tres meses después de su publicación, Waddington publicó también un texto con un título muy similar: “Gene regulation in higher cells” (1969). En el primer párrafo de este artículo Waddington escribe:

La hipótesis descrita por Britten y Davidson es la primera especulación acerca de los mecanismos moleculares que controlan la epigénesis de formas superiores que comienza a tener sentido para un embriólogo que ha estado pensando en esta misma línea durante treinta años o más. Estos autores se percatan de que tenemos que encontrar un sistema que pueda controlar no sólo genes individuales, sino *baterías de genes*. La idea de que el espacio entre la *complejidad* del mecanismo de control y la aparente falta de especificidad de agentes controladores como las histonas¹³ puede superarse apelando a la redundancia informacional sugerida por las secuencias reiteradas de DNA es atractiva y hasta cierto punto obvia —de hecho, yo mismo la he sugerido en otra parte, de manera menos elaborada (Waddington 1969, p. 639, énfasis mío).

¹³ En este momento se pensaba que la presencia de histonas —proteínas alrededor de las cuales se empaquetan los filamentos de DNA en cromosomas— era una característica estructural que distinguía células eucariontes de las procariontes. Por su probable intervención en la transcripción del DNA (podrían permitir o no el desenroscamiento de los filamentos), eran buenos candidatos para tener una función reguladora.

Pero no todos los párrafos en el comunicado de Waddington eran elogios. Detectó algunos vacíos explicativos que, desde el punto de vista de un embriólogo, podían hacer desventajoso al modelo. Por ejemplo, para satisfacer el criterio de un mecanismo de doble acción —la determinación de destinos celulares y la activación de genes— que él aseguraba que debía tener una explicación de la regulación en organismos eucariontes (ver sección 3.2 de este mismo capítulo), propuso una modificación al modelo. Ya Britten y Davidson se habían ocupado del mecanismo de activación, pero Waddington sugería “insertar otro factor controlador entre los genes integradores y los receptores” (*ibid.*, p. 639) para dar cuenta de la determinación celular. Esta propuesta estaba enmarcada por su propia teoría del “paisaje epigenético” (la metáfora que Waddington utilizaba para describir cómo se modula el desarrollo ontogenético): si un estímulo externo (por ejemplo, hormonal) lograba alterar el estado de los genes integradores, este cambio podía influir en la determinación de la ruta de desarrollo (el camino a seguir, dentro del paisaje epigenético) que seguiría la célula hasta su diferenciación (Waddington 1959).

Britten y Davidson habían propuesto un modelo que echaba mano de un asunto nuevo y complicado, esto es, la redescipción de lo que contaba como el material hereditario de los genes (ver Barnes y Dupré 2008), y eran excéntricos en el sentido sociológico más elemental. Britten y Davidson no pertenecían a la red de investigadores que trabajaban en la regulación (Creager y Gaudillière 1996). No compartían sus culturas experimentales, no participaban en sus pequeñas y reservadas conferencias sobre regulación en Cold Spring Harbor. A ojos de los regulacionistas, Davidson “hablaba mucho, iba a todas las conferencias, inundaba conferencias con su teoría” (Jacob, historia oral, Peoples Archives). En *Le champ scientifique*, Pierre Bourdieu describe el esfuerzo de los científicos por diseminar entre colegas e investigadores productos con una marca (por así decirlo) que pueda ser socialmente correlacionada con un nombre, como una de las estrategias empleadas por los éstos para comunicar sus resultados. Dicha estrategia, tal como la puso en marcha Davidson, se usaba con el fin de obtener cierta “visibilidad” en el campo de la regulación genética; lo que al modelo de 1969 le faltaba en aprobación se compensaba con “valor diferencial” y “originalidad” (Bourdieu 1976)¹⁴. Pero esta

¹⁴ Años después de la publicación de este texto clásico en la sociología de la ciencia cobró importancia la tesis (contraria) de que una de las marcas de la tecnociencia es la debilitación de la acción individual en

originalidad se construyó *a posteriori*, al tiempo que la biología evolucionista del desarrollo (evo-devo) ganaba adeptos y Britten y Davidson (ya bien colocados en ese campo) eran considerados entusiastas prematuros de esta área de investigación.

La perspectiva y las representaciones que usaron Britten y Davidson en su artículo de 1969 no se mantuvieron estáticas. Al contrario. En las revisiones subsecuentes que hicieron de su modelo aparecen cambios no sólo en el número de elementos (y, en ocasiones, cambios de nombres para designar esos elementos), sino también en su caracterización de ‘baterías’ a la luz de nuevos conocimientos. Esta constante actualización de la noción de batería contribuyó a hacerla cada vez más precisa (lo cual pretendía promover su utilización). En el artículo de 1969, el modelo de regulación consta de seis elementos: gen productor, gen receptor, gen integrador, gen sensor, RNA activador y batería de genes. Una batería de genes se define como “El conjunto de genes productores que se activa cuando un gen sensor particular activa su conjunto de genes integradores. Un estado celular particular usualmente requerirá la operación de muchas baterías” (Britten y Davidson 1969, p. 350).

Dos años más tarde, en 1971, hay una descripción adicional de la batería como “un conjunto de genes productores cuyos productos llevan a cabo un conjunto de funciones muy relacionadas” (Davidson y Britten 1971, p. 124). En otro artículo publicado ese mismo año se desecha un elemento del modelo, el gen sensor (aunque éste reaparece en el esquema de 1973, ver figura 3.3), y “Un conjunto de genes productores cuyos productos llevan a cabo un conjunto de funciones muy relacionadas se denomina batería” (Britten y Davidson 1971, p. 113). En este mismo artículo, los autores dan un ejemplo cuyo propósito es situar funcionalmente este elemento central de su modelo. “Un ejemplo de una batería serían los genes productores que codifican el grupo de enzimas hepáticas requeridas para la síntesis de purina, las cuales bien pudieran activarse simultáneamente” (*ibid.*, p. 113). Pero la enmienda más sustantiva que hacen a su modelo en el año de 1971 es el reconocimiento de las consecuencias (todas ellas, en su interpretación, favorables) que tienen para su modelo nuevos datos acerca de la

favor de la impersonalidad, la institucionalización y la distribución de la autoridad científica. Mi rescate de Bourdieu hace eco del reciente esfuerzo de Shapin (2008) por mostrar cómo “cuanto más se acerca uno al corazón de la tecnociencia, y cuanto se acerca a los escenarios en los que los futuros tecnocientíficos se producen, más se aprecia el papel de lo personal, lo familiar e incluso lo carismático” (Shapin 2008, p. 5). En el capítulo 4 muestro cómo esta maniobra de Davidson le sería útil más adelante.

organización y distribución de secuencias repetidas en el genoma eucarionte. “La actividad de los genes productores de una batería se controla por la interacción de moléculas reguladoras particulares, capaces de difundirse [RNA activador], con una secuencia de DNA que se denomina el gen o secuencia receptor(a) contigua a cada gen productor de la batería. De este modo, los genes de una batería pueden localizarse lejos los unos de los otros, incluso pueden ocurrir en cromosomas diferentes” (*ibid.*, p. 113). No conformes, se aventuran a ofrecer, con base en los datos más recientes acerca de la distribución de secuencias repetidas y no repetidas en genomas eucariontes, de la distribución de tamaños en los genomas animales, y nuevos experimentos sobre la homología interespecífica de DNA (todos ellos provenientes del campo de la evolución molecular), una hipótesis acerca del cambio evolutivo en las rutas de regulación genética (conforme a su propio modelo) hasta la producción de una nueva estructura.

En 1971, Davidson y Britten publicaron una “nota sobre el control de la expresión genética durante el desarrollo” en la que hicieron una primera revisión de su modelo y respondieron brevemente a la crítica de Waddington aduciendo que, aunque su modelo se limita a la “actividad genética en un nivel primario”, es decir, al proceso de transcripción, están plenamente conscientes de que este proceso se relaciona con muchos otros igualmente importantes (como el control de la traducción, que juega un papel importante en la determinación celular). En este texto interpretan algunos de los estadios más sobresalientes de la embriogénesis conforme a su propio modelo, con lo cual se proponen hacer ver su relevancia para la explicación y el análisis del desarrollo. Pero de manera más importante, los autores son explícitos acerca de la complejidad del “horizonte epistémico” (sensu Rheinberger 1997a)¹⁵. Por un lado, reconocen, (1) “la implicación es que los elementos del modelo podrían constituir un sistema de *complejidad* suficiente para dirigir un proceso de desarrollo *comparable* al que se observa en los animales”; por el otro, recalcan una vez más que (2) “nuestro propósito aquí es estimular nuevas líneas de investigación experimental al hacer interpretaciones capaces de comprobarse en

¹⁵ Aunque Rheinberger use este término para referirse a los sistemas experimentales: “los sistemas experimentales son máquinas para reducir complejidad, pero para no caer en la trivialidad, deben mantenerse conectados a la complejidad de un ‘horizonte epistémico’” (Rheinberger 1997a, p. S247), creo que es útil para describir el reto que reconocen Davidson y Britten (1971) en establecer una correspondencia entre la complejidad (epistémica) del modelo y la complejidad (óptica) del desarrollo de los organismos eucariontes.

términos de un modelo” (Davidson y Britten 1971, p. 130). Pero la creación de un programa de investigación inspirado en este modelo tendría que esperar, puesto que en ese momento no contaban con una tecnología material (que les permitiera diseñar experimentos y ejecutarlos) ni una tecnología social (que les permitiera establecer redes de intercambio y de colaboración). Tampoco contaban con el financiamiento necesario para desarrollar esas tecnologías. La complejidad de la regulación eucarionte en este momento estaba siendo manejada únicamente mediante la aplicación de una tecnología discursiva: la metáfora de las baterías que se incorporaba en el modelo.

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

En 1973, Davidson y Britten ofrecen una puntualización más del término ‘batería de genes’: “Definimos una batería de genes como el conjunto de los genes estructurales [antes productores] que comparten una secuencia receptora y se activan juntos conforme a esta organización [el arreglo discontinuo de genes estructurales en el DNA]” (Davidson y Britten 1973, p. 600). Su uso del término “genes estructurales” apunta hacia su entendimiento de que las secuencias de DNA poseen sitios de reconocimiento y adosamiento de moléculas reguladoras. Conforme al conocimiento que se tenía en ese momento de la estructura de la cromatina, los autores consideraban que los genes estructurales son generalmente reprimidos (de manera no específica) por las histonas y otras proteínas cromosomales que impiden el desenrollamiento y la transcripción de ciertas secuencias de DNA. Pero hay ciertas moléculas reguladoras (ya sean RNAs o proteínas) que se pueden unir específicamente con algunas secuencias de DNA y funcionar como activadores (“mensaje activador” o “proteína activadora”,

respectivamente, ver figura 3.3). Además reportan resultados experimentales que obtuvieron distintos equipos, quienes establecieron que sólo la fracción “codificante” del DNA eucarionte —y no la fracción repetitiva— se transcribía en RNA mensajero. Regresaré a este punto más adelante, ya que la regulación en el nivel transcripcional ha sido una marca de los modelos de regulación genética para eucariontes.

Retrospectivamente, el énfasis de Davidson y Britten en los mecanismos de la transcripción y la importancia que le dieron al RNA mensajero en los procesos de regulación no sólo son características de sus modelos subsiguientes, sino también constituyen una de las tendencias de investigación más evidentes en el campo (el hecho de que todas las células de un organismo son genéticamente idénticas pero son capaces de diferenciarse ya era un reto reconocido desde los tiempos de Weismann, hacia finales del siglo XIX, ver Griesemer 2002). Finalmente, cabe señalar que es hasta este artículo de 1973 que le dan crédito a Morgan por el término ‘baterías de genes’. En la figura 3.3 se muestra la nueva versión esquemática del modelo de regulación genética.

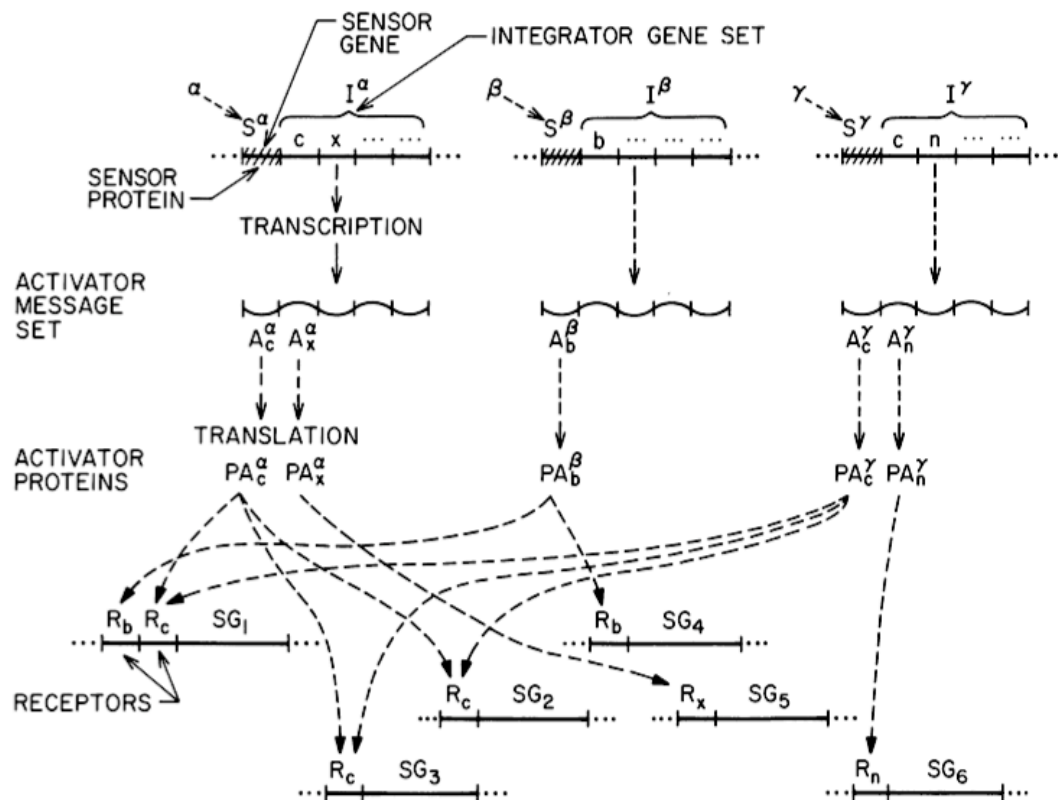


Figura 3.3. Figura 6 en el original (1973, p. 603). “Posibles interrelaciones en el sistema de regulación Britten-Davidson usando moléculas activadoras de proteínas”.

Una característica de este diagrama es que las relaciones moleculares son más simples y más generales que en diagramas anteriores. Los diagramas de influencia claramente cibernética se sustituyen por otros más sencillos en los que énfasis no está en la representación de un circuito cerrado (especialmente figura 3.1, B) o baterías traslapadas (figura 3.2) para mostrar, en cambio, el camino que sigue la *información* codificada en los genes tras su activación. Como dice el pie de esta figura, “muchos otros genes estructurales se podrían incluir en cada batería pero no se muestran en virtud de la simplicidad” (Davidson y Britten 1973, fig. 6, p. 603). Esto contrasta con el pie de figura del diagrama previo (figura 3.2): “en realidad, muchas baterías serán mucho más grandes de las que se muestran y algunos genes formarán parte de cientos de baterías”. A pesar de la insistencia de los autores en que su modelo de 1969 desataría experimentos, al momento de su publicación no había nada concreto en él que pudiera manipularse¹⁶. Este nuevo diagrama, en cambio, incorpora *inscripciones* (Latour 1987) provenientes de experimentos de hibridación con RNA de transcripción de secuencias repetidas que realizaron Davidson y Britten, junto con otros investigadores. Se amplía el rango de eventos que se suceden después de la activación de un gen estructural y se incorporan al modelo nuevos descriptores, como el ‘mensaje’, así como las funciones del RNA —transcripción y traducción— que apenas se indicaban en los diagramas de 1969. A diferencia de las metáforas cibernéticas que se incorporaron en el operón, el carácter metafórico de las baterías no se olvidó pronto (ver Marcos 2009). Sucedió lo contrario. Los esfuerzos de Britten y Davidson por estabilizar la *organización* del DNA como el material de la regulación se hicieron a la par de una infatigable caracterización de la noción de baterías de genes y una constante revisión de su enfoque desarrollista-evolutivo.

¹⁶ En la terminología de Keller (2000), el modelo de 1969 era un “modelo de” pero no un “modelo para”. Al mismo tiempo, el hecho de que el modelo invocara varios cientos de baterías de genes lo mantenía a distancia de maniobras deterministas de búsqueda del “gen para”, aun cuando hacía referencia al lenguaje de la información.

3.5 El paisaje de la regulación

Los modelos de regulación genética para eucariontes publicados hasta 1973, algunos de los cuales eran un resultado de la discusión que se había generado en torno al modelo de Britten y Davidson, tenían en común la especulación, la osadía y la brevedad. Así, por ejemplo, en 1971 Francis Crick hace público su interés en “proponer un modelo general para la estructura de los cromosomas de organismos superiores”, uno que “se deriva de ideas y datos provenientes de muchas fuentes” (Crick 1971, p. 25), entre las cuales figura el trabajo de Britten y Davidson. Además de esta hipótesis, y de los modelos avanzados por Georgiev (1969) y Waddington (1969), los cuales ya se mencionaron en secciones anteriores, hubo otras publicaciones que representan diversos campos de estudio, instituciones y lugares geográficos. R. Tsanev y B. L. Sendov (1971), bioquímico y matemático, respectivamente, ambos de la Academia de Ciencias de Bulgaria; John Paul (1972), del Beatson Institute for Cancer Research del Reino Unido; Peter R. Cook (1973), profesor de la Escuela de Patología de la Universidad de Oxford; David Elder (1973), investigador del departamento de bioquímica de la Universidad de Adelaida, Australia—todos ellos poblaron el paisaje de la regulación genética de eucariontes durante la primera mitad de la década de 1970. No describiré con detalle cada uno de estos modelos (aunque sí me detendré en el de Crick 1971 en la sección 3.6) ya que en buena medida, todos ellos constituyen modificaciones o respuestas al modelo de Britten y Davidson y comparten el “riesgo del teórico” (ver sección 3.4) que describe Myers (1990), por lo que contrastarlos no agregaría mucho a la caracterización del paisaje de la regulación genética. Las características principales de los modelos se resumen en la tabla 3.1 (ver apéndices).

Pero el análisis del control de la expresión genética en la diferenciación celular no era, por supuesto, un tema exclusivo de la biología y la evolución moleculares. Si hay un campo en el que se hubiera planteado muchas veces antes la pregunta central, “¿cómo se puede explicar el proceso controlado y regulado de la diferenciación celular a la luz de la aparente similitud de los complementos genéticos de las células?” (Keller 2002, p. 148) era la embriología o, más recientemente, la biología del desarrollo. Hubo un acercamiento entre la embriología y la genética durante la primera mitad del siglo XX, resultado de una larga tradición en la morfología comparada, que dio lugar a la biología

del desarrollo (Gilbert 1991; ver también García, tesis de licenciatura, cap. 2). Una de las aproximaciones al estudio de la diferenciación celular y el desarrollo se hacía dentro de un marco experimental en el que se utilizaban técnicas de enucleación y transferencia de núcleos (también conocidas como técnicas de clonación). En 1962, John Gurdon (investigador de la universidad de Oxford) publicó un artículo en el que daba a conocer que había utilizado el núcleo de una célula intestinal totalmente diferenciada de un renacuajo de la especie *Xenopus laevis*, para clonar otra rana de la misma especie. Esta era la primera demostración, hecha en animales, de que el núcleo de una célula somática diferenciada retenía el potencial de desarrollarse en cualquier tipo celular. Es decir, que el núcleo podía “reprogramarse”, lo cual sugería que esta técnica de transferencia de núcleos y este modelo experimental podían utilizarse para entender la diferenciación celular y la expresión diferencial de genes durante el desarrollo. Fue en este contexto que la metáfora de la “reprogramación genética” tomó su forma original¹⁷.

Thomas Briggs, Robert King y Jon Gurdon (Sir John Bertrand Gurdon), biólogos del desarrollo hoy reconocidos como pioneros en la clonación de anfibios, fueron los principales proponentes y usuarios de la metáfora de la reprogramación en un contexto experimental (King y Briggs 1956; Gurdon 1970, 1974). Empleando técnicas microquirúrgicas mediante las cuales extraían núcleos de ovocitos de ranas y los transplantaban en otros ovocitos o en cigotos, estos científicos británicos usaron *Xenopus laevis* y otros anfibios como “tubos de ensaye vivientes para el estudio del control transcripcional” (Brandt 2009).

Al mostrar que los orígenes de la metáfora de la reprogramación celular en el contexto experimental de la clonación podían asociarse al estudio de la regulación genética desde la biología del desarrollo en sistemas experimentales vivos (a diferencia de los modelos de la biología molecular, en los que se buscaba elucidar teóricamente el control de la expresión genética), Brandt ha ofrecido evidencia de que el paisaje del estudio de la regulación durante la segunda mitad del siglo XX era mucho más diverso que la imagen que daban los modelos moleculares de regulación eucarionte publicados

¹⁷ Brandt (2009) también muestra que con la introducción del discurso informacional a la biología molecular en los años sesenta la metáfora e la “reprogramación celular” también fue adoptada por algunos miembros de esta comunidad que apelaban a ella para hacer ver los “riesgos de la reprogramación celular” como una práctica eugenésica (Lederberg 1967, citado en Brandt 2009).

entre 1969 y 1973 (tabla 3.1, ver apéndices), los cuales de por sí diferían en cuanto a sus aproximaciones. En el campo de la biología del desarrollo, el estudio de la regulación iba de los experimentos (de donde provenían las metáforas informacionales) a las explicaciones, en lugar de proceder de las hipótesis teóricas a los programas experimentales (lo cual, como hemos visto, no sucedió de manera inmediata). Fue durante los experimentos, que significaban manipular los sistemas biológicos e intervenir directamente en ellos, que surgió la metáfora de la reprogramación:

[Briggs, King y Gurdon] comenzaron a transferir núcleos de orígenes muy diferentes en óvulos y ovocitos y también comenzaron a inyectar macromoléculas puras como RNAm de distintos orígenes, o incluso fragmentos de DNA purificado. En otras palabras, comenzaron a inyectar en los ovocitos partículas moleculares que se consideraban como la base material de los *mensajes* genéticos (Brandt 2009, énfasis suyo).

En un trabajo publicado en las *Proceedings of the Royal Society of London* en 1970, Gurdon usó por primera vez el término “reprogramación”; también envió un mensaje a los biólogos moleculares y celulares en el cual aducía que su sistema *in vivo* tenía más ventajas para el análisis de la expresión y regulación genética que los sistemas *in vitro* usados por otros investigadores (i.e., Harris *et al.* 1966, 1969).

En conclusión, hay dos razones por las que el transplante de núcleos a cigotos enucleados presenta una oportunidad inusualmente favorable para estudiar el control de la actividad genética. Primero, conduce a un *cambio fundamental o reprogramación* de la actividad genética en una escala que es difícil si no imposible alcanzar mediante otros procedimientos actualmente disponibles. Segundo, estos cambios en la actividad genética se les imponen a núcleos *normales* en células *normales*. Parecería que el transplante nuclear causa una completa cancelación de cualquier restricción previa de actividad genética, de modo que los núcleos exitosamente transplantados pueden participar libremente

en todos los estadios normales del desarrollo (Gurdon 1970, pp. 305-306; citado en Brandt 2009, énfasis y subrayado suyo).

Y en su libro de texto *Control of Gene Expression in Animal Development*, publicado cuatro años después, escribe:

Aunque ha surgido mucha información valiosa de la descripción de la traducción a partir del uso de sistemas sin células para traducir mensajes añadidos, estos métodos tienen ciertas limitaciones que afectan los tipos de conclusiones a las que pueden conducir en un momento dado. Aquí se discute otro tipo de aproximación experimental el cual esperamos que combine las ventajas del trabajo en células vivas con las ventajas experimentales del trabajo con mensajes puros provenientes de diferentes tipos celulares” (Gurdon 1974, p. 52; citado en Brandt 2009, énfasis y subrayado suyo).

En 1979 tuvo lugar un simposio sobre trasplante nuclear protagonizado por la metáfora de la reprogramación. Gurdon y sus colaboradores definieron este término como “un tipo de revisión de cómo la información genética se expresa y se regula a lo largo del desarrollo embriológico y como un *switch* entre diferentes programas genéticos [donde programa genético hace referencia a un destino celular, por ejemplo, el cambio del programa renal a otro programa más temprano en el desarrollo ontogenético al transplantar un núcleo de una célula renal de *Xenopus* a un cigoto en las primeras fases de su desarrollo]” (Brandt 2009). A continuación, el primer intento por definir la metáfora:

La reprogramación nuclear es un término utilizado para denotar cambios fundamentales en la actividad genética. Los programas de actividad genética difieren considerablemente entre los tipos de células especializadas tales como musculares, nerviosas, de la sangre, y los cambios entre un programa y otro nunca tienen lugar en condiciones normales...El trasplante nuclear constituye una de las pocas condiciones experimentales en las que la reprogramación de la actividad nuclear ocurre de forma reproducible. El mecanismo responsable de la

reprogramación de núcleos transplantados a cigotos y ovocitos es interesante porque es muy probablemente el mismo mecanismo mediante el cual los genes se activan normalmente durante el desarrollo temprano (Gurdon *et al.* 1979, pp. 161-179; citado en Brandt 2009).

Según Brandt, la metáfora de la reprogramación nuclear es una reconfiguración de la metáfora genérica, más vieja, del programa (genético) *desde* la biología del desarrollo, con miras hacia una reformulación también del viejo campo de la epigenética (que enfatiza las contribuciones extranucleares en el desarrollo de los organismos). Pero quizás la conclusión más importante del trabajo de Brandt sea que, a pesar de lo anterior, este programa de investigación no es meramente una reformulación de problemas antiguos (sobre la diferenciación celular y el desarrollo ontogenético) en un nuevo marco o estilo experimental. Más bien, se trata de “una nueva concepción del organismo” en términos de las posibilidades de la reprogramación —uno que se puede reiniciar, desdiferenciar, clonar, etc. En otras palabras, se trata de un objeto técnico (sensu Rheinberger 1997b), de una herramienta que permite lidiar con la complejidad del fenómeno de la diferenciación celular. En este mismo sentido, la aproximación a la regulación genética desde la reprogramación nuclear no está inscrita dentro de la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas. Por cuanto generaron herramientas de intervención (que permitirían abordar un gran número de “problemas”), las consecuencias de estos trabajos fueron mucho más extensas, mucho más duraderas que soluciones o respuestas puntuales a un conjunto de preguntas previamente formuladas.

¿Tenían consecuencias similares los trabajos de Britten y Davidson? Durante las décadas de 1970 y 1980, era el genoma y la manera como éste se encuentra organizado —la estructura que permite que se reconozca, active, traduzca, transcriba, controle, exprese, regule— lo que se estaba reconceptuando a la luz de una interpretación teórica de datos y evidencias provenientes de la evolución molecular. Si bien durante este tiempo el modelo de Britten y Davidson no generó herramientas de intervención tal como lo hicieron los trabajos de Gurdon (como veremos en el capítulo 4, esto se debe en parte a que las tecnologías que hubieran permitido hacerlo no existían en este momento), sí generó entre los investigadores una reflexión sistemática (que, como he hecho notar a lo

largo de este capítulo, se hace en voz de los actores mismos) en torno a la necesidad de idear modelos y formas de experimentación que den cuenta de la complejidad de los fenómenos que se están analizando.

En 1975 Nejat Düzgünes, investigador del departamento de ciencias biofísicas y del centro de biología teórica de la Universidad Estatal de Nueva York, hizo un diagnóstico el estado del conocimiento acerca de la regulación genética:

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

Para Düzgünes, el alto grado de complejidad de los modelos inevitablemente alejaba a la teoría de la verificación experimental, por lo que la “solución” a esta problemática debía buscarse en el mismo terreno teórico. Había que llegar a un esquema conceptual unificado (simplificado) en el que las propuestas de varias teorías fueran reinterpretadas, y elucidar la jerarquía de los mecanismos de control de la expresión genética. Pero la tensión causada por la correspondencia entre la complejidad del sistema biológico y la de la empresa también se hace presente en el párrafo concluyente de su texto: “Aunque la biología molecular puede llegar a plantear los detalles de los mecanismos de control, también nos enfrentaremos al problema de si un esquema particular puede o no dar cuenta de la *complejidad* de la regulación a partir de un gen particular en diferentes condiciones fisiológicas” (Düzgünes 1975, p. 125, énfasis mío).

Esta incomodidad con la falta de correspondencia entre la complejidad de los objetos de estudio y la de los modelos indica que, como sostiene Griesemer (comunicación personal) acerca del trabajo filosófico de Wimsatt (1974) en torno al estudio de sistemas biológicos complejos, “hay un enredo interesante entre la

complejidad del objeto y la complejidad de la empresa¹⁸”. La poca intervención que se podía hacer en ese momento en los sistemas eucariontes, desde la tradición molecular, restringía el tipo y la cantidad de datos que se podían “confirmar”. Se hacía patente que la complejidad de los modelos —y su capacidad para reflejar la complejidad del objeto de estudio— dependía de la complejidad de la empresa científica, de la calidad del aparato inquisitivo con el que se indagaba sobre la regulación genética. En el próximo apartado examino dos escuelas teóricas en torno a la regulación; con este análisis doy a conocer el tipo de transformaciones que fueron necesarias para poder estudiar la regulación ya no desde la genética molecular, sino desde la genómica, un campo que admitiría un mayor grado de complejidad en la investigación y en los modelos.

3.6 Genes partidos y regulación: dos escuelas de pensamiento

El historiador Michel Morange sostiene que el modelo de Britten y Davidson recogió resultados “ininterpretables” sobre los “mecanismos moleculares de la diferenciación” (1998, p. 178), pero que cobró fuerza después del descubrimiento de los genes partidos, cuando otros modelos propuestos (y Morange se refiere explícitamente a las ideas de Francis Crick), explicaban la coordinación de los cambios en la expresión durante la diferenciación celular con base en la edición de genes. Pero no hay en los trabajos de Britten y Davidson ninguna correlación entre la regulación y la edición de genes. ¿Por qué no tuvieron los genes partidos importancia para su modelo? Para responder esta pregunta y echar alguna luz sobre la situación asimétrica que describe Morange (que se refiere a que no fue sino hasta los genes partidos se identificaron, que los modelos teóricos de regulación propuestos por biólogos moleculares de renombre, como Crick, hicieron referencia, así fuera tímidamente, al modelo de Britten y Davidson) hace falta hacer una distinción entre dos estilos de pensamiento en torno a la regulación eucarionte: la tradición molecular-genetista representada por Crick y otros biólogos moleculares, y la

¹⁸ Correo electrónico del 5 de agosto de 2009, en respuesta a mi pregunta sobre la imposibilidad de disociar la complejidad del objeto de estudio y la de la empresa científica, para hablar de “manejo de complejidad”. Griesemer agrega: “Supongo que mi reacción inicial [a las ideas de William Wimsatt] es que lo que me gusta de su tesis difusa, es que captura algo de la actitud del tipo constructivista, sin caer en un relativismo recalcitrante: los biólogos pueden manejar la complejidad al cambiar el mundo —superando las resistencias de los objetos mismos, domándolos, editándolos, reproduciéndolos, etc.— así que no hay una línea clara que divida la decisión de manejar los datos y el proceso de cambiar la naturaleza de los organismos”.

tradición estructural-genómica representada por Britten, Davidson y Zuckerkandl. La identificación de los genes partidos se hizo en el marco de la primera escuela de pensamiento. En este apartado muestro que Morange se adhiere a una historiografía de resolución de problemas conforme a la cual los genes partidos proveen algún tipo de solución y el modelo de Britten y Davidson puede subsumirse a la historia y a la ciencia “normal” de la biología molecular.

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

Un número de aproximaciones experimentales nos ha dado el escopetazo de que las moléculas funcionales de RNA se pueden derivar físicamente de sectores bien separados a lo largo de la molécula de DNA. Al final estábamos tan sobrecogidos como maravillados, y muchos de los participantes nos marchamos sintiendo que habíamos formado parte de una ocasión histórica (Watson 1977, xv).

Pero, según los científicos involucrados, los nuevos resultados apuntaban hacia una mayor *complejidad* en las relaciones entre DNA, RNA y proteínas en células

eucariontes. Una nota periodística del acontecimiento, titulada “El adenovirus asombra en Cold Spring Harbor”, comenzaba diciendo:

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

En efecto, revisión tras revisión, el modelo de regulación de Britten y Davidson planteaba más preguntas de las que lograba responder. “¿Realmente es necesario este grado de *complejidad* en el modelo?” (1969, p. 352). “¿Cuál es el significado que surge de estas investigaciones sobre la distribución discontinua de frecuencias de secuencias repetidas?” (1971, p. 123). “¿Existen la dispersión y la disgregación de secuencias de DNA...por una razón funcional o simplemente son una medida de los eventos aleatorios que han ocurrido históricamente en el reacomodo de las secuencias?” (1971, p. 124). El resto de los modelos moleculares tampoco alumbraba mucho el camino. A pesar de la pertinencia obvia que algunos investigadores le asignaron a los genes partidos para comprender la regulación genética (ver Sambrook 1977), lo que se reportó en esos años como noticia no era un mecanismo específico de regulación, sino descubrimientos acerca de la estructura de los genes en tanto *secuencias* de bases nucleotídicas y un posible mecanismo mediante el cual estas secuencias se podían transcribir y procesar. Como corolario, estos datos podían dar claves sobre varias cuestiones, incluyendo la pregunta acerca del control de la expresión genética.

Como Myers (1990) hace notar, tras este descubrimiento “ningún laboratorio emprendió el estudio de genes partidos; estudiaban unidades de RNA de transcripción, o la diferenciación celular, o la generación de diversidad [celular] en el sistema inmunitario, o procesos de control de la expresión genética” (Myers 1990, p. 50). En otras palabras, la existencia de genes partidos se asumió como un hecho, se incorporó en diversos sistemas experimentales y ocupó un lugar en las disquisiciones teóricas de científicos afamados, como Francis Crick (1979). Se instaló de lleno en el discurso

teórico de la biología molecular (formando parte de su tecnología literaria), pero no tuvo el mismo lugar en esta disciplina que en las investigaciones de Britten, Davidson y otros en materia de regulación. A pesar de ello, Morange opina que tras la identificación de los genes partidos, los modelos de regulación “adoptaron el espíritu, si no la letra, del modelo de Roy Britten y Eric Davidson” (Morange 1998, p 207). Habría que preguntarse cuál es la perspectiva desde la cual Morange sostiene esta tesis histórica. Antes de la identificación de los genes partidos y el proceso de edición de la transcripción, pocos biólogos moleculares entablaron una conversación con Britten y Davidson. Después de 1977, el interés teórico en la regulación genética aumentó, pero tampoco se generó una discusión activa entre biólogos moleculares y los autores de los modelos (como vimos en el apartado 3.5, la discusión más álgida había tenido lugar entre 1970 y 1973). A continuación examino las razones por las cuales esto sucedió.

El autor de otro reporte del simposio de CSH, publicado en 1978, comentaba maravillado que, en dicha reunión, se describieron experimentos que significaban “nuevas manipulaciones del RNA que se creían imposibles, pero que viniendo de virus no debían interferir con nuestra visión de la célula normal. Lo que realmente ha abierto la caja de Pandora son los datos que muestran que los genes normales también son discontinuos...” (Rogers 1978, p. 19). ¿Cuál era la relevancia de estas particularidades del genoma eucarionte para una teoría general de la regulación genética? Para atender esta cuestión me centraré en una revisión acerca de los genes partidos que publicó Crick en 1979. En ese artículo Crick examinó el estado de las investigaciones en torno al fenómeno que “ahora se acepta universalmente”, e hizo una serie de observaciones acerca de la posible función de los intrones (las secuencias intercaladas de un gen que no se transcriben en RNA mensajero) en el control de la expresión genética. Comenzaba presentando un ejemplo “imaginario” de un gen eucarionte (figura 3.4), donde se visualizaban los intrones y los exones de un gen (las secuencias que sí se transcriben en RNA mensajero) antes y después del proceso de “edición” (*splicing*, en inglés).

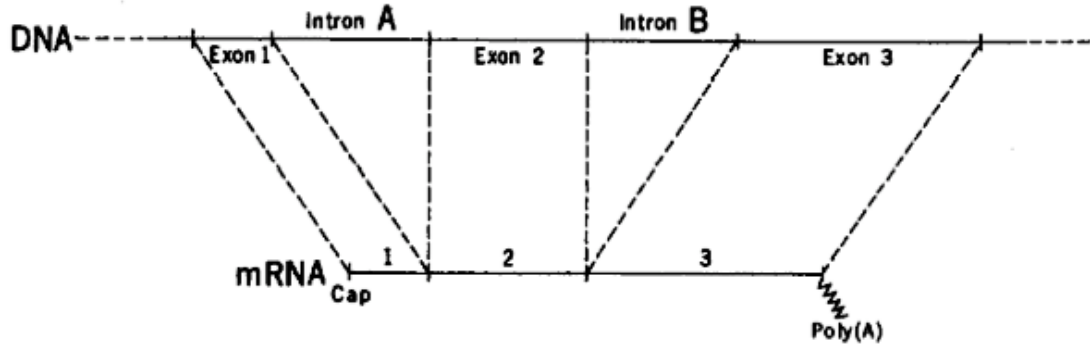


Fig. 1. The top horizontal line represents a stretch of DNA in the genome, the bottom one the mRNA produced from it. In this imaginary example the gene has three exons, marked 1, 2, and 3, and two introns (intervening sequences) lettered A and B. There are no sequences in the mRNA corresponding to those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

Figura 3.4. (Figura 1 en Crick 1979, p. 265). “La línea horizontal superior representa un fragmento de DNA en el genoma y la línea inferior el RNAm que se produce a partir de él. En este ejemplo imaginario el gen tiene tres exones, marcados 1, 2 y 3, y tres intrones (secuencias intercaladas) denominadas A y B. En el RNAm no hay secuencias que correspondan a las de los intrones.”

La edición se define como “el mecanismo mediante el cual se produce una única molécula funcional de RNA mediante la escisión de uno o más fragmentos de RNA después de procesarse el transcripto primario” (Crick 1979, p. 265). Luego señala evidencia que indica la existencia de genes partidos y edición en organismos eucariontes. Una característica común a todas las proteínas cuyos genes son partidos es que presentan un alto número de intrones; estas secuencias tienen un tamaño considerable: entre cien y mil pares de bases, de modo que en un gen dado la longitud total de los intrones excede por mucho a la de los exones. Para Crick la diferencia entre procariontes y eucariontes, a la luz de estos datos, es que “en un organismo superior un gen tiene, si acaso, más sinsentido que sentido” (*ibid*, p. 266). Este comentario recuerda lo que Crick y Orgel opinaban acerca del DNA-satélite: que se trata de secuencias egoístas que se replican en el curso de la evolución más que el resto del DNA sin hacerle mucho daño al organismo que las presenta, pero también sin aportar ninguna función. Crick se percata de este posible paralelismo, que podría conducir a la conclusión (contraria a la que pretende) de que la existencia de intrones es evolutiva y funcionalmente irrelevante, y añade una distinción precautoria en su artículo. El problema de que “no todos los intrones ahora

presentes” en un gen “requieran presentar una función”, que “una buena proporción de ellos bien pudiera estar ahí, sin hacer nada, simplemente en espera de ser escindida o borrada” (*ibid.*, nota 63) “no debe confundirse con el fenómeno relacionado de la existencia de un fragmento particular de DNA que se dispersa en un genoma, el caso del ‘DNA egoísta’” (*ibid.*, p. 269).

Si bien Crick invita al lector a *no* invocar ninguna ventaja selectiva de los intrones, enfatiza la necesidad de secuenciarlos para elucidar el proceso de edición y así averiguar si cumplen alguna función. Según él, la técnica de hibridar el DNA del gen con el RNA mensajero correspondiente (las dos líneas horizontales en la figura 3.4) carece de la “resolución” suficiente para hacer un “mapa” detallado del gen. La hibridación de DNA con RNA mensajero fue la técnica que arrojó los resultados presentados en CSHL en 1977, pero según Crick, no alcanzaba para responder las preguntas más apremiantes: ¿cómo ocurre, específicamente, la edición? ¿cuántas enzimas se requieren para llevarla a cabo? ¿cómo reconoce una enzima el sitio en la secuencia donde debe cortar? ¿qué sucede con los intrones editados? ¿cumplen los intrones alguna función en el control de la expresión genética? (*ibid.*, pp. 266, 267). Con respecto a esta última cuestión Crick hace dos conjeturas. Sugiere, en primer lugar, que podría haber un mecanismo de control burdo mediante el cual grandes grupos de genes pudieran “encenderse” o “apagarse” simultáneamente. Ésta es, a grandes rasgos, la teoría que proponían Britten y Davidson, pero Crick se refiere pocas veces a su trabajo (en una nota al pie en su brevísimo artículo de 1971, por ejemplo). Esto se explica, en parte, porque cuando piensa en un mecanismo de regulación, Crick tiene en mente algo que ocurre en el nivel de secuencias de bases nucleotídicas. Él hace hincapié en los pasos del proceso de edición: el reconocimiento de secuencias de bases que indiquen el inicio de la edición, las que indiquen el inicio o el fin de la transcripción, el número y el tipo de enzimas que se requieren para llevarla a cabo. Además, su interpretación del proceso de edición y del papel que juegan los genes partidos está constreñida por el “dogma central de la biología molecular” (Crick 1958), según el cual la información contenida en el DNA se transfiere de este ácido nucleico (de estructura lineal y unidimensional) a otro o a una proteína, pero no se puede transferir de una proteína a otra ni en sentido contrario: de proteínas a ácidos nucleicos. “Información aquí significa la determinación precisa de la secuencia, ya sea de las bases en el ácido

nucleico o de los residuos de aminoácidos en la proteína” (Crick 1958, p. 153). El artículo publicado por Crick en 1971 es en buena medida una reinterpretación del dogma central para un modelo de regulación genética (ver figura 3.5).

En cambio, el énfasis de los modelos de Britten y Davidson no es en las secuencias *per se* ni en la estructura lineal del DNA, sino en la manera en la que éstas se organizan en genomas completos, y es probablemente por esta razón que ellos no le dieran mucha importancia a los genes partidos. Crick descartó la hipótesis del mecanismo de control burdo (y positivo o de inducción) sobre la base de este fenómeno (los genes partidos). Según Crick, encender o apagar grandes grupos de genes implicaba lidiar con varios intrones por cada gen, lo cual requiere a su vez de varias enzimas de edición diferentes, pero Pierre Chambon y su equipo (Kourilsky y Chambon 1978) tenían datos que sugerían que había sólo una enzima responsable por cada RNA mensajero. Crick se inclinaba por una segunda hipótesis, según la cual había un mecanismo más fino de control (en este caso, negativo) que operaba en un solo intrón o en un número reducido de intrones:

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

La dilucidación de los genes partidos reveló a Crick las minucias de los mecanismos que a su parecer hacían posible esta transferencia de información. Pero aun cuando dichos genes y su edición eran hallazgos muy importantes para Crick, “nuestro entusiasmo por este emocionante nuevo campo no debe hacernos perder de vista el proceso aun más fundamental que lo precede: la transcripción y el control de la transcripción” (Crick 1979, p. 270). Desde esta perspectiva molecular, los genes partidos pueden formar parte de la solución al problema de la regulación genética. Esta es una interpretación que Morange escucha: de acuerdo con una historia de la “ciencia normal”, el papel de los genes partidos es precisado por el dogma central. Por ello, cualquier

modelo de regulación que pueda acomodar estos datos es interpretable conforme a la historia de la biología molecular.

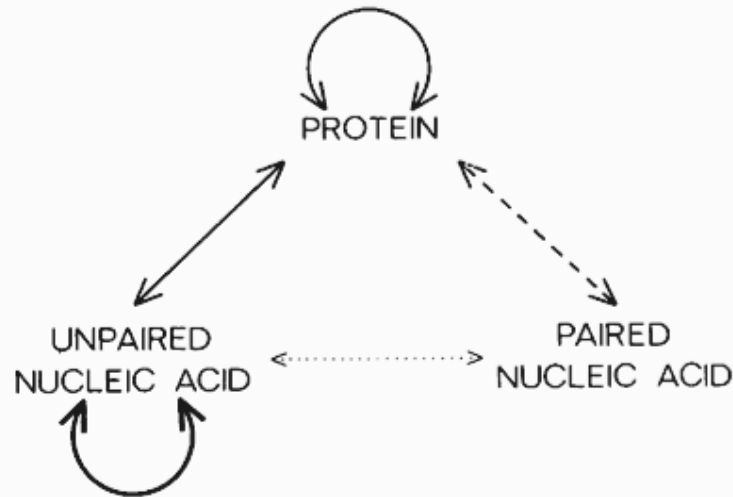


Fig. 2 Each line represents the possibility of a highly specific interaction between two macromolecules. One molecule is from the class at one end of the double arrow and the other is from the class at the other end. Notice that no distinction is made between RNA and DNA. Instead, a strong distinction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

Figura 3.5. Reinterpretación del dogma central de la biología molecular para un modelo de regulación genética. (Figura 2 en Crick 1971, p. 26).

En contraste, para los proponentes de la escuela genómico-estructural, la *estructura* del genoma y de la cromatina jugaba un papel importante en la regulación genética y la diferenciación celular. Es importante señalar que para este estilo de

pensamiento, no había una oposición entre forma y función; al contrario. La función y la estructura se encontraban íntimamente relacionadas. Davidson, por ejemplo, practicaba el análisis funcional para hallar la manera en la que ciertos genes se encontraban dispuestos en el genoma. Para Britten, el estudio físicoquímico de la hibridación del DNA permitía entender la distribución de las secuencias y postular alguna función. Esta perspectiva los distanciaba de aquellos para quienes los mecanismos moleculares de transferencia de información eran el núcleo de la regulación. Por su parte, Emilé Zuckerkandl hablaba de dos niveles de control de la regulación genética. El primero se refiere al “control de la actividad genética que evolucionó en los procariontes y que las células eucariontes heredaron de ellos”; el segundo es “una contribución original de los eucariontes ligada a las características peculiares de sus cromosomas” (Zuckerkandl 1974, p. 937). Además, Zuckerkandl propuso que el nivel de organización en el que ocurre la regulación en los metazoarios es la estructura cuaternaria de la nucleoproteína desoxiribonucleica, la cual está definida por el *superenrollamiento* del DNA (una característica topológica de un segmento de DNA que se une en ambos extremos y se enrolla formando un “8”).

Desde esta perspectiva estructural y genómica, no es obvia la relevancia de los genes partidos para la regulación. Morange parece extender lo que ocurre en la escuela genético-molecular a su interpretación sobre el impacto de los genes partidos en el enfoque estructural-genómico. Esto es hasta cierto punto contradictorio, pues en un artículo posterior a su libro, Morange explica que fue el pensamiento “organísmico” de Waddington lo que lo llevó a recibir favorablemente el modelo de Britten y Davidson. Para Waddington, dice Morange, “la posición de los genes en los cromosomas, así como la existencia de las diferentes formas de la cromatina, eran fundamentales para entender la acción de los genes. Esto explica por qué Waddington recibió con tanto entusiasmo el modelo Britten-Davidson, que recalca la importancia de la organización de los genes para el desarrollo (y la evolución)” (Morange 2009, p. 196). La distinción que yo hago entre dos escuelas de pensamiento desafía la interpretación de Morange en 1988, bajo el esquema de la ciencia normal (recordemos que éste es el tipo de ciencia cuya historia está escribiendo cuando se refiere a la relación entre genes partidos y regulación). Reconocer la co-existencia de una perspectiva genético-molecular que busca “salvar los fenómenos” (van Fraassen 1976) y hacerlos embonar con un esquema teórico informacional —la

ciencia normal de Morange— y una perspectiva genómico-estructural que se interesa no sólo por equiparar forma y función, sino también por entender las repercusiones que estas relaciones tienen en el desarrollo y la evolución de los organismos, permite entender mejor los objetivos del modelo Britten-Davidson así como sus versiones subsiguientes.

El énfasis en la organización y estructura del genoma, además de la transcripción, continuó siendo el sello de las investigaciones de Britten y Davidson en torno a la regulación del desarrollo. Más aún, siguiendo una de sus primeras aportaciones experimentales al problema de la regulación y la estructura del genoma eucarionte —una línea poco desarrollada en su modelo de 1969— sus intereses también se enfocaron en la evolución del desarrollo. En 1986 su equipo publicó un estudio comparativo de las inserciones y deleciones de secuencias repetidas en humanos y otros primates. Tal como reportan, “ha habido pocos cambios netos en las secuencias durante la evolución de los primates. Todos o casi todos los miembros de estas familias de secuencias repetidas están dispersas a lo largo del genoma. Por consiguiente, un gran número de eventos de inserción y/o deleción de estas secuencias de DNA ha ocurrido durante la evolución de los primates superiores” (Hwu *et al.* 1986, p. 3875). Para llegar a estas conclusiones utilizaron las ahora bien conocidas técnicas de hibridación. No obstante, como lo ha hecho notar Suárez (ver Suárez 2001; García y Suárez 2009), su estilo de investigación contrastaba con los usos contemporáneos de la hibridación para análisis evolutivos. Mientras que muchos científicos en el campo de la filogenética molecular continuaban apropiándose de las técnicas conforme a su uso original, esto es, como un método para cuantificar “distancia genética” entre especies (por ejemplo, Sibley y Ahlquist 1984, 1987, 1990), Britten y Davidson las usaron para rastrear las inserciones y deleciones de fragmentos grandes de DNA repetitivo en distintos lugares en los genomas de primates superiores¹⁹. No hay en sus artículos conjuntos una sola “medida” de distancia genética²⁰.

¹⁹ Un análisis de las tendencias de investigación entre 1971 y 2009, en el *Journal of Molecular Evolution* indica que hacia la década de 1990 hubo un incremento en el uso de técnicas de hibridación de ácidos nucleicos. En primera instancia, pareciera que la hibridación se estaba utilizando para determinar distancia genética y construir filogenias, pero una revisión más cuidadosa de los artículos representados en estas búsquedas revela que ocurría algo muy diferente. La hibridación de ácidos nucleicos se utilizaba cada vez más como un método para identificar cambios en el genoma que pudieran tener consecuencias para la regulación transcripcional que para designar relaciones filogenéticas entre distintas especies (ver Suárez aceptado). Estos datos son evidencia de que la hibridación tenía un uso genómico-estructural, y no uno molecular-genetista.

Dicho de otra manera: mientras que el objetivo de las aproximaciones genetistas a la evolución era llegar a una medida de la proporción de hibridación entre genomas (y, por lo tanto, a medir la distancia entre especies como un porcentaje de la complementariedad de sus *secuencias*), Davidson y Britten se proponían identificar el papel de las fracciones de DNA repetitivo en la evolución de patrones del desarrollo, dar cuenta de las grandes diferencias en la transcripción de secuencias repetidas (DNA-satélite) en las células eucariontes durante su diferenciación. Todo esto indica que, contrario a lo que pudiera pensarse, la genómica como campo de estudio —al menos la que se ocupa de la regulación genética— tiene su origen en una escuela estructural y no en una molecular. Y como consecuencia de ello, la historia de la regulación genética a partir de 1969 no puede escribirse desde una historiografía de resolver problemas que subsume incluso los modelos genómicos a la historia general de la biología molecular.

²⁰ Suárez ha notado que este hecho, más el uso tan distinto que le daban a las técnicas de hibridación, excluyó a Britten y a Davidson de los debates acerca de la aplicación de estas técnicas para el estudio de la evolución humana que estaban a punto de explotar (ver García y Suárez 2009). El debate ocurrió entre los más destacados filogenetistas moleculares, y finalmente condujo a la práctica desaparición de la hibridación de DNA como un medio para generar distancias evolutivas. El debate fue protagonizado por Sibley y Ahlquist, ambos ornitólogos convertidos en antropólogos moleculares, y por los antropólogos moleculares Vincent Sarich y Jonathan Marks. Ver Marks (2002), Marks et al (1988), Sarich *et al.* (1988, 1989) y Suárez (aceptado).

Ceci n'est pas un éléphant: historias actuales (y futuras) de la regulación genética

4.1 Introducción

Del 26 al 28 de octubre de 1995, decenas de investigadores —la mayoría genetistas y biólogos del desarrollo— fueron convocados por Eric Davidson, Roy Britten y Gary Felsenfeld, para discutir y compartir resultados en torno a la “biología del control transcripcional del desarrollo”. En ese momento Davidson era co-director del curso de embriología del laboratorio de biología marina de Woods Hole, Massachusetts. Gary Felsenfeld era una de las autoridades en materia de transcripción¹ y Britten dividía su tiempo entre la Carnegie Institution en Washington y el Kerkhoff Marine Laboratory de Caltech. Se dieron cita en la National Academy of Sciences de Irvine, California, donde se enfocaron en tres grandes cuestiones: (1) “los mecanismos de regulación que controlan la expresión genética espacial durante el desarrollo embrionario y la morfogénesis postembrionaria”, (2) “los cambios en el destino celular mediados por señales”, y (3) “la organización del genoma y la configuración de la cromatina y su efecto en la expresión genética durante el desarrollo” (Davidson 1996, p. 9307). Las mismas preocupaciones que protagonizaron las revisiones de su modelo teórico durante los años setenta, donde Davidson y Britten recogieron “evidencia de la regulación en el nivel transcripcional” (Davidson y Britten 1973, p. 565), protagonizaron también este coloquio. La diferencia era que ahora —veintiseis años después— tenían muchos más datos experimentales (propios y de otros grupos de investigación) que avalaban esta tesis, y conexiones interesantes entre distintas interpretaciones de los datos. Para esta fecha, además, el enfoque teórico de Davidson y Britten se había complementado con una cultura experimental propia. Una que incluía las nuevas técnicas y tecnologías de la genética molecular, pero también las de

¹ Gary Felsenfeld es el actual director del laboratorio de biología molecular del National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, (NIDDK) de Estados Unidos. Se le conoce por haber hallado, junto con Alexander Rich y David R. Davies, la primera triple hélice en un ácido ribonucleico (RNA). Este descubrimiento, denominado el *FDR triplex* (en honor a sus descubridores) desveló la diversidad de estructuras que pueden formar los ácidos nucleicos. El 15 de julio de 2005 Felsenfeld recibió un homenaje, al que asistió Eric Davidson y en el que ofreció un discurso. David R. Davies, quien también estuvo presente, dijo acerca de la trayectoria científica de Felsenfeld que “la historia de su carrera es la historia del campo de la ciencia de la transcripción”.

culturas experimentales más viejas, donde destaca el papel de las estaciones marítimas en la investigación zoológica (Britten comenzó siendo investigador visitante asociado del Kerkhoff Marine Laboratory de Caltech, de 1971 a 1973, donde actualmente se encuentra en residencia y en calidad de investigador emérito).

El evento se dividió en seis sesiones; cada una abordaba un tema específico de la transcripción y las ponencias se agruparon alrededor de estos temas. Una diferencia notable entre lo ocurrido en este coloquio y lo que ocurrió inmediatamente después de la publicación del modelo en 1969 es que ahora Britten y Davidson estaban rodeados de biólogos experimentales. Se presentaron ponencias donde se exploraban el control espacial de la transcripción (sesión I); la señalización y especificación de tipos celulares (sesión II); la expresión genética y organización espacial de la morfogénesis (sesión III); las interacciones de factores de transcripción durante el control de genes diferencialmente expresados (sesión IV); la organización de familias de genes y su expresión (sesión V); y la organización de la cromatina durante la expresión genética (sesión VI). Destacaba también el uso de una variedad de modelos experimentales en los resultados presentados. Se reportaron trabajos provenientes de la investigación en *Drosophila*, *C. elegans*, *Xenopus*, ascidias, pollos, peces, la inmunoglobulina humana, células inmunitarias humanas y genes homeóticos altamente conservados —aquellos que están presentes desde invertebrados hasta mamíferos. El mismo Davidson presentó en la primera sesión los resultados de su investigación en el erizo californiano de mar *Strongylocentrotus purpuratus*. Britten se concentró en las consecuencias que han tenido ciertos cambios en la estructura del genoma (específicamente, la inserción de segmentos de DNA repetitivo) para la regulación genética en el nivel transcripcional y presentó sus resultados en la sesión V que él mismo presidió².

Lo que se reportaba veintiseis años después de la identificación del “problema” del control de la diferenciación celular en organismos eucariontes no era una solución, sino la reconceptuación de aquello que interviene en la regulación y, por lo tanto, un conjunto de preguntas nuevas. Ya no bastaba con analizar unos cuantos genes discretos, sino que hacía falta estudiar el genoma en su totalidad. Se reportaba

² En un artículo publicado un año después del coloquio, que Britten tituló “Inserción de secuencias de DNA y variación evolutiva en la regulación genética”, presenta ejemplos y datos que apoyan la tesis de que ciertos segmentos de DNA repetitivo o elementos móviles han sido insertados durante el curso de la evolución en regiones de algunos genes cuya función se conoce y ahora afectan el control de la expresión genética.

también una variedad de caminos teóricos y experimentales que habría que seguir para conocer su estructura y organización, y las características del material y de los mecanismos responsables de regulación. Los métodos y las tecnologías de secuenciación y análisis genómicos ya estaban disponibles y se hacían cada vez más eficientes. Para esta fecha ya se habían secuenciado los genomas completos de algunos organismos (sobre todo virus y bacterias) y había otros proyectos de secuenciación, de mayor envergadura, en puerta.

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

En este capítulo hago un recuento histórico de los cambios suscitados en las tecnologías material, social y literaria de la biología que hicieron posible la aplicación de la metáfora de redes como un modelo *para* la regulación genética (Keller 2000). Abordo el esfuerzo internacional por secuenciar el genoma del erizo de mar y su vinculación con el proyecto del genoma humano, el cual generó una enorme cantidad de datos así como la imperiosa necesidad de gestionarlos. Describo la infraestructura del laboratorio de Eric Davidson en Caltech, donde se construyen actualmente las redes de regulación genética del desarrollo del erizo de mar. En el penúltimo apartado trazo paralelismos entre las redes de regulación, las redes sociales y las redes de computadoras. La inaplicabilidad de la historiografía centrada en la solución de

problemas se hace patente a la luz de este caso. Finalmente, propongo el manejo de complejidad como una herramienta historiográfica alternativa a la visión de la ciencia como actividad de resolver problemas.

4.2 Biocomplejidad, bioinformática y biotecnología

Hace cinco años, una revisión sobre las ciencias interdisciplinarias del siglo XXI publicada en el *Current Opinion of Biotechnology* sostenía que “en la actualidad nos encontramos en una fase caracterizada por la creación de bases de datos detalladas sobre redes bioquímicas y de regulación”, pero al mismo tiempo, que “nuestros esfuerzos deben ir más allá de la mera colección de datos y su integración” (Winnacker 2003, p. 329). Ese mismo año, dos genetistas afirmaban que cuanto mayor es la conectividad de una red genética, mayor es la *complejidad* del organismo que la presenta, Y que por esta razón, el conocimiento derivado de la estructura y dinámica de las redes genéticas nos permitirá dar cuenta de la *complejidad* biológica (Levine y Tijian 2003, énfasis mío). En su revisión, Winnacker planteaba además una jerarquía de “entidades biológicas” y otra de “entidades tecnológicas” las cuales, comparadas entre sí, permitían dar cuenta de ciertos paralelismos entre los sistemas biológicos complejos y los sistemas tecnológicos que permiten estudiarlos. Esta “pirámide de la biocomplejidad” se reproduce a continuación.

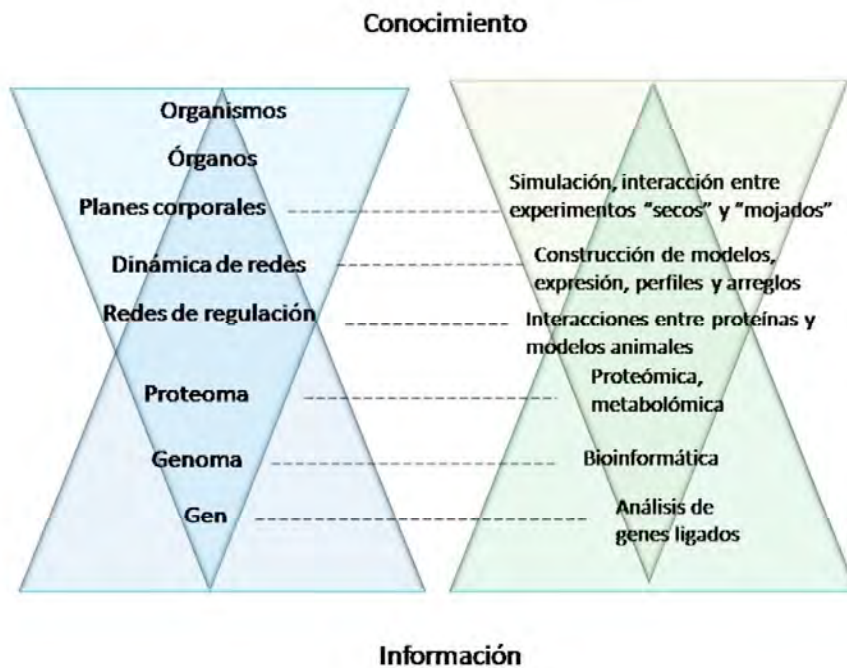


Figura 4.1. La pirámide de la biocomplejidad (según Winnacker 2003, p. 329). Una jerarquía de entidades que va del gen a un organismo completo se compara con una variedad de tecnologías correspondientes a cada nivel, a través de las cuales la información biológica se transforma en conocimiento³.

El conocimiento científico es inseparable del desarrollo de tecnologías e instrumentos que han modificado las condiciones experimentales y la manera en la que se practica la ciencia⁴ (así como el tipo de lugares en donde se practica). Esta es una idea fundamental en los estudios de la ciencia y ha sido desarrollada por distintos autores a lo largo de tres décadas, entre los que destacan Ian Hacking (1983), Bruno Latour (1987) y Andrew Pickering (1995). Hacking fue uno de los primeros en criticar a los filósofos de la ciencia por discutir sólo “sobre asuntos de teorías y representaciones de la realidad, sin decir nada acerca de los experimentos, la

³ El equipo de Davidson (formado por dos investigadores asociados —uno de ellos Roy Britten—, once investigadores, cuatro estudiantes de posgrado y catorce técnicos) persigue un análisis experimental de tipo “vertical” en el que los experimentos están dirigidos a todos los niveles de organización biológica (ver pirámide izquierda de la figura 4.1); busca “extender la interacción entre DNA y factores de transcripción que controla la expresión espacial y temporal de genes específicos del embrión al análisis de redes de regulación en el nivel de sistemas” (página web del laboratorio de Eric Davidson).

⁴ Para el filósofo Andrew Feenberg (1999), la tecnología ha modificado también la forma en la que la ciencia se vive culturalmente así como la estructura social y política de las sociedades modernas. Desde su perspectiva, además, entender la tecnología y utilizarla abre caminos para la democratización de la ciencia.

tecnología o el uso del conocimiento para modificar el mundo” (Hacking 1983, p. 149). Apostó por la intervención a través del experimento tecnificado como medio para caracterizar el realismo científico⁵, idea que si bien no ha estado exenta de críticas, creó el espacio para incluir las prácticas experimentales en los análisis filosóficos. Latour le dio un nuevo giro a la tesis del amalgamiento entre ciencia y tecnología al enfocarse en los hechos científicos *antes* de su endurecimiento. Al estudiar la producción en lugar del producto final, “vamos de objetos ‘fríos’ y estables a objetos ‘tibios’ e inestables” (Latour 1987, p. 21). En lugar de designar cuáles son los aspectos tecnológicos y cuáles los científicos, y encerrar a cada uno en una caja negra, para luego ir en busca de sus influencias sociales, Latour propone abrir las cajas negras: estudiar las ciencias “en acción”. Esta maniobra pone de manifiesto que la “ciencia y tecnología” es una ilusión óptica que se aprecia únicamente cuando el hecho científico se ha endurecido (*ibid.*, pp. 174-175) y se conecta con las ideas de Pickering (1995), para quien la ciencia es un conjunto de prácticas tecnocientíficas y socioculturales (incluso metafísicas) en un proceso de transformación y revisión constante: la “manivela” de la práctica.

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

⁵ Esta idea se recoge en el aforismo “si los puedes rociar, son reales” (Hacking 1983) a propósito de la posibilidad de manipular electrones al “rociarlos” en la forma de un haz de positrones o electrones para formar imágenes de objetos diminutos (lo que ocurre con un microscopio electrónico). Para un análisis de esta idea con ejemplos de la mecánica cuántica, y de las críticas que ha recibido esta definición del realismo científico, ver Norris (2000).

Fue justamente durante la década de los años sesenta, cuando surgieron los primeros modelos de regulación genética, que la biología comenzó su transformación hacia una ciencia informática. Las relaciones entre las metáforas de la información y la transformación discursiva del campo —la tecnología literaria— ya han sido exploradas por varias autoras, desde diversas perspectivas (Oyama 1985; Kay 1993, 1997, 2000; Haraway 1997, Keller 002, 2003; Brandt 2005; Suárez 2007) y he dicho algo acerca de esto en los capítulos 2 y 3. Por su parte, Robins y Webster (1999), Lenoir (1999), Hughes y Hughes (2000), Groenewegen y Wouters (2004) y Ramillon (2007) han estudiado las contribuciones materiales de las tecnologías de la información y los cambios que suscitaron en el contexto de producción del conocimiento científico. Así, por ejemplo, Groenewegen y Wouters (2004) dicen, “según nosotros la genómica se caracteriza por la fusión de las tecnologías de la información con la genética, cada una con su propia dinámica”, y a partir de su análisis de las estrategias de cooperación entre compañías (en su mayoría farmacéuticas) en las que esta fusión ha tenido lugar concluyen que “la aplicación de estas tecnologías en la comunicación y la creación de bases de datos enormes y distribuidas ha inducido una nueva organización de la gestión de los flujos de información en el proceso de investigación y desarrollo” (*ibid.*, p. 169). Jong y Rip (1997) llevan sus conclusiones aún más lejos y sostienen que esta nueva forma de organización, junto con el uso de herramientas provenientes de la inteligencia artificial, genera un particular “entorno de descubrimiento” que consiste en un sistema sociotécnico dentro del cual los actores humanos (técnicos y científicos) interactúan “intensamente” con las tecnologías de la información y comunicación (retomaré esta noción más adelante). Este sistema a su vez genera cambios rápidos e impredecibles en el paisaje tecnológico (Robins y Webster 1999) y se caracteriza por presentar procesos de retroalimentación muy *complejos* y generar un alto grado de incertidumbre (Orsenigo *et al.* 2001).

Los cambios en la investigación biológica y su transformación en una ciencia informática han sido documentados históricamente. Desde los estudios sociales de la ciencia, estos cambios y transformaciones se han descrito a partir de lo que agregan a la producción de conocimiento científico (prácticas de laboratorio, comunicación, colaboración, creación de bases de datos, redes institucionales, distribución y circulación de datos y materiales), y las nuevas formas de organización social que generan incluso han recibido nombres sugerentes, como “la sociedad de la

información” (Castells 1996) o “la sociedad red” (Castells 2006). En este apartado sugiero que el estudio de la regulación genética tomó parte en el posicionamiento de la biología dentro de la “era de la información”, ensamblando las tecnologías literaria, material y social de la regulación, y modificando las formas aceptables de generación de conocimiento en este campo (Galison 2008). El conocimiento producido se integra con la información y los datos provenientes de otras fuentes, pero no constituyen soluciones a problemas (de hecho, muchas veces la pregunta que ayudarán a responder o la explicación de la cual formarán parte ni siquiera se ha formulado). En el contexto de laboratorios y centros de investigación altamente automatizados, las tecnologías de la información ofrecen un valor agregado por cuanto el “espacio electrónico” se puede usar para *gestionar* la información y no solamente para transferirla de un lugar a otro o hacer “transacciones” con ella (Haour 1998).

Computadoras en los laboratorios

El químico Joshua Lederberg, uno de los primeros científicos en embarcarse en el proyecto de “aumentar el conocimiento teórico y práctico [del científico] mediante el poder de cálculo de una computadora” (Lenoir 1999), participó en la construcción y promoción de DENDRAL (Universidad de Stanford), un sistema experto diseñado para emular un químico orgánico sobre la superficie de Marte Para la historia de la “digitalización de la vida” durante los años sesenta, ver J. November (2006)⁶. Aunque algunas tecnologías, como DENDRAL, fueron impulsadas en los años sesenta precisamente con el objetivo de modelar un comportamiento de solución de problemas⁷ (Lederberg sin fecha), las dos aplicaciones más evidentes de las computadoras en los laboratorios biomédicos durante estos años eran (1) la de realizar de manera más rápida y eficiente el tipo de funciones que un computador humano (generalmente una mujer) podía realizar “a mano” y (2) el de incrementar las capacidades de razonamiento de los científicos, posibilitando así el estudio de problemas que de otro modo no podían abordarse. Apelando a la analogía entre la

⁶ Para un análisis de cómo la biología pasó de ser un ejemplo canónico de una ciencia que *no* podía computarizarse a una que *sí* podía serlo (dentro de un enfoque de resolución de problemas), ver J. November (2006).

⁷ Ejemplos contemporáneos de sistemas que simulan el “descubrimiento científico” mediante la solución de problemas son Meta-DENDRAL, MECHEM, RX, SYNGEN, GOLEM, 49er, e IMEM. De éstos, solamente Meta-DENDRAL, MECHEM y GOLEM han hecho aportaciones en un dominio particular: Meta-DENDRAL en la espectrofotometría de masas, MECHEM en la química y GOLEM en la química farmacéutica (Jong y Rip 1997). Nótese que no se reportan sistemas que han hecho contribuciones en la regulación genética ni otros campos dentro de la biología.

computadora humana y la digital, Robert Ledley, consultor en sistemas digitales y computadoras electrónicas para la National Academy of Sciences de Estados Unidos, escribió:

Una regla general para evaluar las capacidades de una computadora digital es: si los pasos en la solución de un problema pueden descomponerse en secuencias de instrucciones precisas que, conceptualmente, podrían realizarse por una secretaria muy paciente que no posee conocimiento del tema en cuestión pero que tiene una perseverancia infinita y puede seguir instrucciones al pie de la letra, entonces el problema puede resolverse mediante una computadora digital (Ledley 1959, p. 1225).

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

labor de supervisión⁸ (*ibid.*, p. 56). En el centro de esta definición estaba la idea de la sustitución por imitación: cuando la máquina era capaz de imitar las acciones de los humanos, la acción de éstos podía sustituirse por la de las máquinas.

Entre las principales aplicaciones de las computadoras en las ciencias biomédicas, Spinrad incluía técnicas importadas de las ciencias químicas y físicas, como la cristalografía, la espectrofotometría o el análisis de difracción de rayos X. También registró el uso de computadoras en el estudio del comportamiento neurofisiológico (donde un sujeto experimental es estimulado por una computadora que registra automáticamente sus respuestas) y en los sistemas de diagnóstico médico (mediante el reconocimiento de patrones para detectar células cancerígenas, por ejemplo). Sin lugar a dudas, uno de los principales retos que la llegada de esta tecnología le impuso al experimentador era el de capacitarse para programar y manejar una computadora en adición a (o como una extensión de) su entrenamiento científico. Así, escribe Spinrad, “más allá de su papel clásico en el cálculo científico, la computadora hoy se está utilizando en el laboratorio como una parte integral del aparato experimental” (Spinrad 1967, p. 55). La integración de las computadoras en el aparato experimental obedece a las maneras en las que éstas, y sus programas, son utilizados, modificados y conservados por los investigadores en sus prácticas científicas.

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

⁸ Por su parte, el programa experimental involucraba tres grandes pasos: (1) la generación de una serie de insumos digitales, (2) el programa de computadora que procesa los datos digitales (mediante una serie de comandos detallados), y (3) el juicio del científico, que vincula 1 y 2 (Spinrad 1967, p. 56).

Según Timothy Lenoir (1999), una de las principales motivaciones para importar las tecnologías de la información en los laboratorios biomédicos en los años sesenta era el de convertir a la biología en una ciencia unificada, modelada en lo que parecía estarse logrando para la física teórica. Esta tesis es contrastable con la de otros historiadores, quienes no han detectado un objetivo epistémico de esta naturaleza, sino más bien —como vimos en el capítulo 2— la transferencia de tecnología de la física (donde se probó primero el uso de computadoras) a la biología molecular (Abir-Am 1982) así como un interés en independizar a las ciencias biológicas de la medicina a través del desarrollo de una instrumentación propia (Creager y Gaudillière 1996; Gaudillière 2002). Esta transferencia tecnológica trajo consigo retos para los experimentadores. Como atestiguó Ledley en 1965, los talentos de los biólogos debían “amplificarse” con los del ingeniero, el matemático y el programador de computadoras; se trataba no sólo de asistir en la visión o en el cálculo, no sólo de reproducir las capacidades perceptuales del científico a gran velocidad, sino de llevar estas capacidades aún más lejos (Ledley 1965).

Entra el genoma

Con la reivindicación de la genética clásica, en los años sesenta, sobrevino una necesidad de redefinir la materialidad del ‘gen’ y de estudiarlo molecularmente (Barnes y Dupré 2008). Pero pronto se hizo evidente, además, que los genes no operan de manera aislada, sino que interactúan con otros genes y con distintos componentes de la célula, de modo que se requería de una descripción cada vez más detallada de los genes, de su interacción y de su ubicación en los genomas (los cuales se definieron como la colección de las bases nitrogenadas apareadas —A con T y C con G— dentro de las células de un organismo). Para los años noventa ya se sabía que el número de bases nitrogenadas varía mucho entre las distintas especies. El genoma de la bacteria *E. coli* tiene cuatro millones de pares de bases, el de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* tiene 122 millones, mientras que el genoma humano tiene más de seis mil millones de pares de bases (Venter *et al.* 2001). El número de genes en estas tres especies varía también, pero de manera menos considerable (para *E. coli* se han identificado unos cuatro mil genes, trece mil para *D. melanogaster* y veinte mil para *Homo sapiens* —aproximadamente siete mil menos que el erizo de mar *S. purpuratus*), lo cual implica que las características particulares de cada organismo

dependen más de la interacción entre sus genes y de su regulación, que del número de bases nitrogenadas o de genes que presenta. El conocimiento que actualmente tenemos acerca de la estructura de los genomas y su regulación genética en gran parte se sustenta en la implementación, a partir de 1990, de múltiples estrategias tecnocientíficas (y políticas) para secuenciar el genoma humano.

Las siguientes fechas y eventos son frecuentemente citados como hitos en la historia del proyecto del genoma humano: la identificación del DNA como material hereditario en 1944 (Avery, MacLeod y McCarty); la determinación de la estructura del DNA en 1953 (Watson y Crick 1953); el desciframiento del código genético entre 1961 y 1963 (Nirenberg y Matthaei 1961); el desarrollo de las tecnologías de DNA recombinante en la década de 1970 (Jackson *et al.* 1972); la descripción de las tecnologías para secuenciar el DNA entre 1975 y 1977 (Sanger, Nicklen y Coulson 1977); la automatización de la secuenciación del DNA en 1985 (Smith 1989); el comienzo del proyecto gubernamental del genoma humano en 1990 (Collins y Galas 1993); el comienzo del proyecto del genoma humano por la empresa farmacéutica Celera Genomics (Venter *et al.* 1998); la conclusión del borrador del genoma humano el 26 de junio de 2000 (The International Human Genome Mapping Consortium 2001; Venter *et al.* 2001); la culminación de ambas ramas del proyecto del genoma humano en 2003. A pesar del nombre que recibe este proyecto, y de que el conjunto de hechos o hallazgos arriba descritos está aparentemente orientado a la consecución del objetivo de secuenciar el genoma humano —de obtener el ordenamiento consecutivo de letras A,T,G y C que nos caracteriza como especie—, su secuenciación fue durante el tiempo que duró el proyecto un objetivo subsidiario de otros que incluían el desarrollo de herramientas: tecnologías de secuenciación y mapas cromosómicos (Gaudillière y Rheinberger 2004), con un costo de tres mil millones de dólares.

Como se aprecia en la tabla 4.1, que recoge los distintos objetivos y las fechas de cumplimiento del proyecto de secuenciación del genoma humano, el proyecto no se limitó a secuenciar el genoma humano, sino que incluyó un análisis intensivo de secuencias de genomas de otras especies. Los organismos cuyos genomas se secuenciaron en la primera fase fueron *E. coli*, *S. cerevisiae*, *C. elegans*, y *D. melanogaster*.

Cuando el primer borrador del genoma humano se dio a conocer, el National Human Genome Research Institute de Estados Unidos (NHGRI, por sus siglas en inglés), emprendió una iniciativa para analizar toda la secuencia, identificar y localizar todos los genes que codifican proteínas, los que no codifican proteínas, así como otros elementos secuenciales contenidos en el genoma humano (Moody 2004). Aunque la identificación de genes es una tarea predominantemente informática (los programas utilizados están diseñados para interpretar ciertas secuencias de DNA como genes), ésta no es sencilla ni está exenta de imprecisiones. Al interpretar como genes secuencias que no codifican proteínas (e.g., secuencias repetidas), los mismos programas pueden ser una fuente de error. El análisis comparativo de los genomas de distintas especies relacionadas es necesario para identificar los genes así como para reconocer las secuencias repetidas que pudieran estar funcionando como elementos reguladores, y permite detectar errores (Kellis *et al.* 2003). “La secuenciación de distintos organismos se utilizó por el proyecto del genoma humano como un medio para generar las tecnologías de mapeo y de secuenciación que se requerían para estudiar el genoma mucho más complejo de los humanos, y así se pusieron a prueba y se refinaron las tecnologías de una manera más simple, más eficiente y, supuestamente, más barata” (Ankeny 2007, p. 46).

Human Genome Project Goals and Completion Dates

Area	HGP Goal	Standard Achieved	Date Achieved
Genetic Map	2- to 5-cM resolution map (600 – 1,500 markers)	1-cM resolution map (3,000 markers)	September 1994
Physical Map	30,000 STSs	52,000 STSs	October 1998
DNA Sequence	95% of gene-containing part of human sequence finished to 99.99% accuracy	99% of gene-containing part of human sequence finished to 99.99% accuracy	April 2003
Capacity and Cost of Finished Sequence	Sequence 500 Mb/year at < \$0.25 per finished base	Sequence >1,400 Mb/year at <\$0.09 per finished base	November 2002
Human Sequence Variation	100,000 mapped human SNPs	3.7 million mapped human SNPs	February 2003
Gene Identification	Full-length human cDNAs	15,000 full-length human cDNAs	March 2003
Model Organisms	Complete genome sequences of E. coli, S. cerevisiae, C. elegans, D. melanogaster	Finished genome sequences of E. coli, S. cerevisiae, C. elegans, D. melanogaster, plus whole-genome drafts of several others, including C. briggsae, D. pseudoobscura, mouse and rat	April 2003
Functional Analysis	Develop genomic-scale technologies	High-throughput oligonucleotide synthesis	1994
		DNA microarrays	1996
		Eukaryotic, whole-genome knockouts (yeast)	1999
		Scale-up of two-hybrid system for protein-protein interaction	2002

Tabla. 4.1. Objetivos y fechas de cumplimiento del proyecto del genoma humano (Collins, Morgan y Patrinos 2003, p. 287).

Cuando el NHGRI hizo un llamado a la comunidad científica en octubre de 2001 para proponer organismos cuya secuenciación formaría parte de la segunda ronda del proyecto del genoma humano (que consistía en refinar el borrador,

precisamente mediante el análisis comparado de secuencias), Eric Davidson y Andrew Cameron, ambos de Caltech, organizaron los argumentos a favor de la secuenciación del erizo de mar *S. purpuratus* y recabaron las firmas de los científicos que apoyaban el proyecto. Roy Britten formaba parte del grupo de asesores para el proyecto de secuenciación del genoma del erizo de mar. El libro blanco⁹ que entregaron al NHGRI (el cual competiría con los que proponían la secuenciación de los genomas de otros organismos) a principios de 2002 sostenía entre los argumentos más fuertes a favor de secuenciar el erizo, la posición filogenética de estos organismos respecto de otros organismos cuyos genomas ya habían sido secuenciados, y los seres humanos. Los equinodermos (grupo de animales al que pertenece el erizo de mar) y los hemicordados (animales de cuerpo blando y forma vermicular) son los únicos grupos vivientes dentro de los deuterostomados, además de los cordados (un grupo de animales muy diverso, que incluye aves, mamíferos y primates, entre otros). “En otras palabras, los cordados (incluyendo a los humanos) compartimos un ancestro común con los equinodermos (incluyendo a los erizos de mar). Por lo tanto los erizos de mar están relacionados de manera más cercana con todos los otros deuterostomados (incluyendo a los humanos) que cualquier otro deuterostomado con cualquier otro animal (incluyendo moscas y gusanos [cuyos genomas ya han sido secuenciados]” (libro blanco del erizo de mar, p. 2, ver apéndices). Con base en esta posición filogenética, más el supuesto de que los organismos que están cercanos filogenéticamente comparten un mayor número de genes, los autores aseguraban que el genoma del erizo de mar sería invaluable para elucidar la arquitectura y funcionalidad del genoma humano. Pero los argumentos expresados en ese libro blanco también atendían a las necesidades de la comunidad de científicos que ya utilizaba al erizo de mar como sistema experimental, y destacaban el que ya se tuviera un buen conocimiento de los mecanismos moleculares del desarrollo del erizo de mar, así como el desarrollo de tecnologías para manipular los embriones.

⁹ Un *libro blanco* es un documento oficial, generalmente publicado por un gobierno o dirigido a una instancia gubernamental, que sirve de informe o guía para tomar decisiones respecto de algún asunto vigente. Si el asunto es de carácter científico, generalmente está escrito por un comité de expertos en el área de interés, quienes hacen recomendaciones y se manifiestan a favor o en contra de alguna postura. En este caso, el libro blanco recogía las opiniones de científicos que apoyaban la secuenciación del genoma del erizo de mar.

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

Ya desde finales de los años setenta, Britten y Davidson habían puesto la mirada en los factores de transcripción como moléculas responsables de la regulación genética. Al redactar este documento, Davidson estaba cosechando los frutos de su trabajo teórico, pero también apuntaló la existencia de avances tecnológicos y técnicas de intervención en el sistema experimental que posicionaban al embrión del erizo de mar “en la vanguardia de la genómica regulatoria del desarrollo” (*ibídem*). Entre éstas señaló un sistema de transferencia de genes, una técnica para obtener extractos nucleares estables a partir de los cuales se purifican factores de transcripción susceptibles de ser secuenciados y el uso de sustancias capaces de desactivar el proceso de transcripción a elección del investigador. Como resultado de este conocimiento y posibilidades de manipulación, “nuestro grado de comprensión del desarrollo temprano del embrión ha alcanzado un estado paradigmático” (*ibídem*). Este estado también se correlacionaba con algunos parámetros de la comunidad de investigadores del erizo de mar, entre los cuales se señalaba la existencia de 143 laboratorios (a nivel mundial) que utilizaban *S. purpuratus* como principal organismo modelo para proyectos sobre desarrollo, evolución, y enfermedades humanas, y la asignación (por parte del NIH) de un total de quince millones de dólares para la investigación en el erizo de mar durante el año fiscal 2000. Aun así, la construcción de redes de regulación genética para los principales procesos del desarrollo del erizo, tal como habían sugerido Arnone y Davidson (1997) y Yuh, Bolouri y Davidson (1998) —y el proyecto a largo plazo más importante para Davidson y sus colaboradores en Caltech— implicaba el análisis genómico, por lo que contar con el genoma completo del erizo de mar no sólo facilitaría y aceleraría la investigación en

este campo, sino que se volvía cada vez más urgente (sin secuencias con las cuales trabajar, la construcción de redes de regulación era imposible).

Para justificar un proyecto de regulación genética a gran escala, el libro blanco indicaba que, históricamente, el área de mayor impacto de la investigación con *S. purpuratus* era sin lugar a dudas el desarrollo embrionario: “el RNA mensajero maternal fue descubierto en el erizo; las primeras mediciones que establecieron la *complejidad* y prevaencia de la distribución del RNA mensajero en un embrión se hicieron en el erizo; las primeras mediciones de las tasas de transcripción y síntesis de proteínas se hicieron en embriones de erizo de mar” (libro blanco del erizo de mar, pp. 3-4, énfasis mío). Buena parte del camino ya estaba recorrido, incluso ya se reportaban avances en el desarrollo de *software* especializado para comparar secuencias genómicas de distintas especies y la construcción de bibliotecas de fragmentos de DNA complementario, es decir, algunos procesos de la investigación con el erizo de mar ya estaban parcialmente automatizados. Con la secuenciación del genoma completo se podría practicar una “ciencia ligada a los datos” (Lenoir 1999).

Pero este tipo de ciencia requiere ya no de la automatización *en* el laboratorio, tal como sucedió entre los años sesenta y ochenta, sino de la automatización *del* laboratorio (Keating, Limoges y Cambrosio 1997). En este nuevo contexto, la automatización por medio de computadoras deja de ser “una parte integral del aparato experimental” (Spinrad 1967) para convertirse en “una actividad autónoma” del trabajo experimental (Keating, Limoges y Cambrosio 1997, p. 127). De acuerdo con Leroy Hood, el biotecnólogo norteamericano que recibiera en 2003 el premio Lemelson-MIT¹⁰ por el desarrollo de tecnologías de automatización que contribuyeron a la secuenciación del genoma humano (y colaborador de Eric Davidson), “obtener una secuencia completa es un esfuerzo de una línea de producción, y el uso de los datos resultantes es ciencia” (Smith y Hood 1987, p. 934, citado en Keating, Limoges y Cambrosio 1997, p. 126). En el año 2006 se publicó el genoma completo de un ejemplar masculino de *S. purpuratus* de unos veinte años de edad: “ahora tenemos en forma digital [en una base de datos] el primer genoma de un

¹⁰ Desde 1994, el Massachusetts Institute of Technology (MIT) premia a inventores estadounidenses por logros muy destacados con la suma de 500 mil dólares. El premio se nombró en honor a Jerome Hal Lemelson, un inventor prolífico que consiguió más de 600 patentes, convirtiéndose en uno de los cinco más prolíficos registradores de patentes del siglo XX.

deuterostomado no cordado” (Davidson 2006a, p. 939; ver el póster conmemorativo en apéndices).

Una vez que se secuenciaron y compararon entre sí los genomas de una variedad de organismos, se hizo evidente que entre los organismos, incluso entre los animales, existe una gran variación respecto de la cantidad de DNA por genoma haploide¹¹. El genoma de un mamífero es trescientas veces más grande que el de una levadura pero el número de genes en el primero no es más de cinco veces más grande que en el segundo. La proporción de secuencias repetidas codificantes y no-codificantes (las cuales pueden funcionar como secuencias reguladoras) varía considerablemente: los genomas de hongos unicelulares, como la levadura, tienen una proporción baja de secuencias no-codificantes en comparación con los genomas altamente heterocromáticos de los organismos multicelulares. El genoma de *H. sapiens* no es mucho más grande que el del ratón *Mus musculus*, pero ambos expresan conjuntos de genes muy similares a los del erizo de mar, que tiene un genoma bastante más pequeño; “la comparación de estos resultados sugiere que la similitud en la *complejidad*¹² [donde complejidad es la longitud total, en nucleótidos, de la secuencia de los distintos RNA mensajeros representados en una población de una especie] de la expresión de conjuntos de genes determinados es un hecho básico de la vida animal, independientemente del tamaño del genoma” (Davidson 2006b, p. 5). El almacenamiento de esta información en bases de datos y la identificación de la instrumentación y de los métodos necesarios para lidiar con ellos “lanzó a la biología en la dirección de convertirse en una ciencia ligada a los datos, en una ciencia en la que *todos* los datos de un dominio —como un genoma— se hallaban disponibles antes de que se entendieran las leyes de ese dominio” (Lenoir 1999, p. 27), una ciencia donde los biólogos se encontraban inmersos en un mar de datos (ver también Reiser, Mueller y Rhee 2002).

¹¹ Una manera estándar de medir el tamaño de los genomas es utilizando el valor C. El valor C se define como la cantidad de DNA por genoma haploide (un solo juego cromosómico) en estado de un cromatidio (en fase G1). En el caso de la especie humana con $2n=46$ cromosomas, especie diploide ($2n$), con dos juegos de cromosomas, uno recibido del padre y otro de la madre, cada uno formado por 23 cromosomas, el valor C sería la cantidad de DNA correspondiente a un juego de 23 cromosomas en estado de un solo cromatidio (en fase G1 antes del periodo S de síntesis). Una forma mucho más sencilla de definir el valor C, en el caso de las especies diploides, con dos juegos cromosómicos, sería el contenido de DNA de un gameto de la especie. Un espermatozoide humano y un óvulo humano (gametos) contienen 23 cromosomas en estado de un cromatidio, el valor C sería la cantidad de DNA de los 23 cromatidios (ver Lewin 1996; Jiménez *et al.* 2002).

¹² Para una crítica de la tesis del incremento de la complejidad biológica y las dificultades para medirla, ver McShea (1996).

La automatización como forma de producción

La idea de la automatización como mimesis de las operaciones humanas ha sido caracterizada por el sociólogo Harry Collins (1990) como “prostética social”, donde una parte del cuerpo humano o un atributo físico o cognitivo es reemplazado por una computadora. Pero en el caso de las prácticas para investigar la regulación genética a partir de los años noventa (que incluyen la secuenciación de genomas completos) la automatización no se gestó en la forma de mimesis, sustitución o prótesis, sino como una forma de producción: “El objeto de imitación no es una manera de hacer algo, sino un medio para *producirlo*” y por ello, “si vamos a ofrecer una descripción de cómo se llevan a cabo las cosas en la ciencia, necesariamente habrá una continuidad narrativa entre la acción de las máquinas y la acción de los humanos” (Keating, Limoges y Cambrosio 1997, p. 131, énfasis mío). En el campo de la filogenética, esta continuidad entre las máquinas y los humanos se aprecia como una dependencia de los científicos en las computadoras digitales y los paquetes de *software* que se usan para interpretar resultados e inferir significados, no sólo para hacer cálculos (Suárez y Anaya 2008) o como la expansión de las habilidades de los científicos para descubrir relaciones (filogenéticas) en la naturaleza que, antes de las computadoras, eran inasibles (Hagen 2001). En el caso de la regulación genética, la introducción de nuevos objetos de estudio (las secuencias) y el desarrollo de herramientas informáticas (como la aplicación BioTapestry), ha replanteado el contexto de producción de conocimiento para este campo de investigación. A continuación hago una comparación entre ‘contexto de producción’ y ‘entorno de descubrimiento’ para poner de manifiesto los compromisos epistemológicos que implica cada noción y su pertinencia para explicar lo que ocurre en las ciencias de la regulación.

Contexto de producción y entorno de descubrimiento

En 1997, Jong y Rip pronosticaron que las herramientas, los métodos, los procedimientos y medios materiales que conforman un “entorno de descubrimiento” serían transformados con los desarrollos en la computación e inteligencia artificial y reintegrados en las prácticas científicas para generar “entornos de descubrimiento asistidos por computadoras” (Jong y Rip 1997, p. 226). Describen este proceso en la figura 4.2, donde las actividades de los científicos utilizan y añaden algo al cuerpo de conocimiento; el conocimiento sistematizado se emplea mediante métodos científicos

y añade algo al conocimiento sistematizado; el programa de “descubrimiento científico” utiliza bases de datos y también añade datos a estas colecciones (*ibid.*, p. 227).

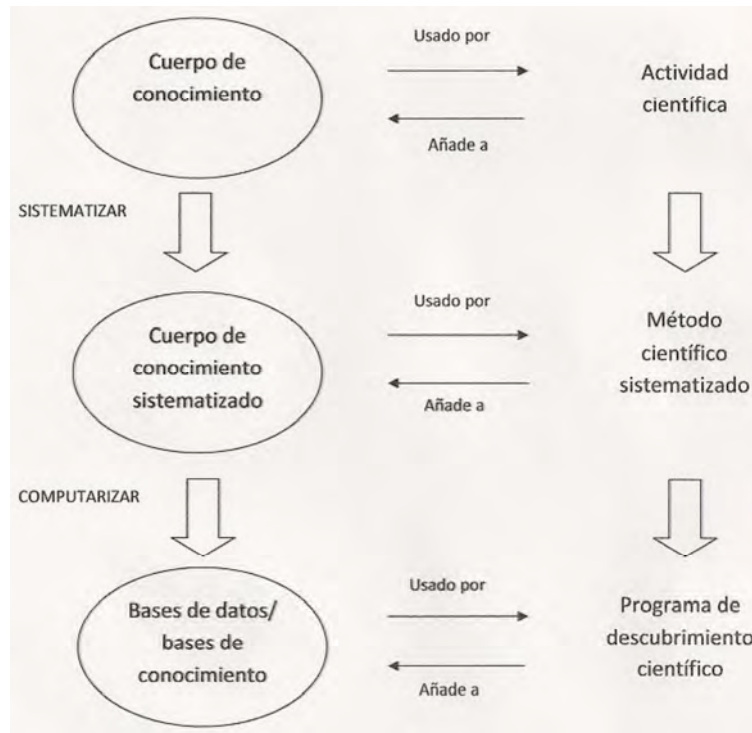


Figura 4.2 Sistematización y computarización del cuerpo de conocimiento y actividades científicas en las prácticas de investigación (según Jong y Rip 1997, p. 227).

Para estos autores, los entornos de descubrimiento asistidos por computadoras no son simplemente una colección de computadoras, programas y herramientas informáticas, sino que constituyen un sistema integrado:

Las herramientas están mutuamente relacionadas y ajustadas, de modo que, por ejemplo, los resultados de un ensayo biológico se pueden procesar por un programa de análisis y posteriormente se pueden enviar a una base de datos distribuida, la cual almacena resultados experimentales que se obtienen a partir de millones de ensayos biológicos que se llevan a cabo en laboratorios distribuidos en todo el mundo. El orden y la estructura en un entorno de descubrimiento asistido por computadoras no son características inherentes a las herramientas, sino que se las impone la práctica científica de la cual el entorno

de descubrimiento forma parte (Jong y Rip 1997, p. 228).

Cuando publicaron su artículo, Jong y Rip consideraban que no existían en ese momento entornos de descubrimiento como estos. Su argumento a favor de la integración y utilidad de sistemas de este tipo se basaba en un ejemplo hipotético sobre la investigación del proceso de regulación del operón *trp* (triptofano) en la bacteria *E. coli*. Un investigador de Boston, Massachusetts, accede desde su computadora personal a la base de conocimiento Genetic Regulation Processes (GRP) alojada en Denver, Colorado, y observa un modelo cualitativo general (similar a un diagrama de flujo) del mecanismo de regulación por retroalimentación negativa que caracteriza al operón *trp*. Al seleccionar un elemento del modelo general (la represión), el investigador obtiene un submodelo del mecanismo seleccionado, y al seleccionar otro elemento de este submodelo (la transcripción) obtiene otro modelo cualitativo en el que identifica una anomalía para la cual carece de una explicación. Se ingresan nuevos datos sobre el operón *trp* a la Regulation Process Database (RPD), alojada en París, los cuales se combinan con el modelo cualitativo de la GRP. Los nuevos resultados entran en conflicto con el modelo aceptado: hay una inconsistencia entre las observaciones realizadas en París y el modelo de regulación por retroalimentación negativa. El investigador reúne a su equipo con el objeto de “solucionar el problema”. Un bioquímico sugiere utilizar un programa (QualChem) que genera hipótesis con base en modelos químicos cualitativos. Los modelos que genera la GRP son compatibles con QualChem. Este programa consiste en un conjunto estructurado de operadores que puede modificar las partes de un modelo cualitativo y postular nuevos procesos y “escalones de razonamiento”. Al enfrentarse al “problema”, el QualChem genera la hipótesis de que un nuevo proceso debe añadirse al modelo cualitativo para dar cuenta de los nuevos resultados, aunque no dice nada acerca de las reacciones bioquímicas detrás de este nuevo proceso. A través del uso de herramientas informáticas: una base de conocimiento con modelos de regulación, una base de datos, un mecanismo de razonamiento cualitativo y un programa de generación de hipótesis, los investigadores “descubren” el mecanismo de la atenuación en el operón *trp* y de esta manera explican la anomalía.

Este escenario hipotético se sustenta en la tesis de que el descubrimiento científico es un caso especial de la actividad de resolver problemas (c.f. Simon 1977), de modo que puede tratarse como una instancia de la aplicación de heurísticas de

resolución de problemas. “Este escenario muestra una manera en la que los científicos utilizan un entorno de descubrimiento asistido por computadoras que puede generalizarse. Podemos formular el uso de herramientas como (1) la construcción de un espacio de problemas y (2) la exploración de este espacio” (Jong y Rip 1997, p. 237). Pero como los mismos autores indican, los programas o entornos de descubrimiento no han tenido el éxito ni el desarrollo esperados puesto que existe una enorme dificultad en construir espacios de problemas “interesantes” (y resolubles) a partir de una enorme cantidad de datos, como la que se deriva de la secuenciación de genomas. El laboratorio de Eric Davidson en Caltech es un escenario real en el que se utilizan bases de datos de secuencias genómicas y herramientas informáticas de manera sistemática, donde se comparan datos y se establecen relaciones no como una exploración de un espacio de problemas, sino como una manera de gestionar los datos y manejar la complejidad del objeto de estudio (el desarrollo embriológico del erizo de mar).

El ‘contexto de producción’ se distingue del ‘entorno de descubrimiento’ en que el primero permite establecer las relaciones entre las tecnologías material, social y literaria que explican cómo se produce una GRN (veremos los detalles en las siguientes secciones). Una GRN no constituye una solución a un problema, ni los investigadores establecen los pasos del modelaje de redes como heurísticas de resolución de problemas (sino como maneras de gestionar datos), por ello la noción de ‘entorno de descubrimiento’ no es útil para dar cuenta de su producción. Esta crítica va más allá de la contingencia histórica de que, según los expertos, los programas desarrollados hasta ahora aún no constituyen sistemas de inteligencia artificial (capaces de resolver problemas) en sentido estricto. La distinción que hago se sustenta en lo que ocurre en las prácticas científicas, como veremos a continuación.

4.3 De erizos, humanos y robots: el contexto de producción en el laboratorio de Eric Davidson

Actualmente, el laboratorio de Eric Davidson en Caltech corresponde al tipo de laboratorio híbrido que describieron Keating, Limoges y Cambrosio en 1997:

La investigación científica se está convirtiendo en la actividad de una nueva forma de laboratorio, un *colectivo de humanos y no-humanos, inextricablemente compuesto por científicos, máquinas y técnicos*. Esta

transición implica también un cambio de énfasis del equipo de investigación liderado por un solo investigador a un nuevo tipo de centro...Orientado hacia la producción de nuevas herramientas y su aplicación a la biología de frontera, el nuevo biólogo se concibe como una especie de *ciborg*¹³ colectivo que promete ser un sistema interdisciplinario, integrado verticalmente y (por supuesto) computarizado (Keating, Limoges y Cambrosio 1997, p. 126).

El robot secuenciador Genetix Arraying Robot está localizado en el Genomics Technology Facility (figura 4.4) y se especializa en la producción de bibliotecas (bancos de genes) de las muestras que provienen del Kerckhoff Marine Laboratory (figura 4.5) ubicado en Corona del Mar, California. Estas bibliotecas se encuentran alojadas en el sistema bases de datos de acceso libre (SpBase) al que se puede ingresar vía internet (figura 4.3). Desarrollada en el Center for Computational Regulatory Genomics de Caltech, SpBase fue uno de los recursos informáticos en los que se basó el proyecto de secuenciación del genoma del erizo de mar (Cameron *et al.* 2009).

¹³ La Wikipedia define un *ciborg*, del acrónimo en inglés *cyborg*: **cyber** (cibernético) + **organism** (organismo), como una criatura compuesta de elementos orgánicos y dispositivos mecánicos donde estos últimos se añaden con la intención de mejorar las capacidades de la parte orgánica mediante el uso de tecnología artificial. En el contexto de los estudios de la ciencia, Haraway (1991) lo define como “un híbrido entre máquina y organismo, una criatura de la realidad social así como una criatura de la ficción” (1991, p. 149) y enfatiza la imposibilidad de separar, en el ciborg, lo orgánico de lo tecnológico: “el ciborg es una imagen que condensa la imaginación y la realidad material, los dos centros que juntos estructuran cualquier posibilidad de transformación histórica” (*ibid.*, 150).



Figura 4.3. Vista parcial de la página principal de SpBase. Nótese la liga al laboratorio de Eric Davidson (<http://www.spbase.org/SpBase/>).

Pero la colección de datos de SpBase no habría sido posible sin un manejo adecuado de *S. purpuratus* (figura 4.6) y de su elección como modelo experimental¹⁴, el cual se inserta dentro de una cultura de trabajo científico en un laboratorio marino que inició T. H. Morgan en 1928. Las actividades del laboratorio Kerckhoff las describió ingeniosamente el reportero científico Scott Martelle en 2003. Su narrativa tiene la forma de guión para un documental hipotéticamente titulado “Sex and the Single Sea Urchin: Just Another Day at the Beach”, y transcribo un extracto a continuación:

Close-up: Patrick Leahy, Kerckhoff building director and associate biology professor, explains that purple urchins —whose roe are a delicacy in Japan— live off the Orange County coast but they’re smaller and not as plentiful as up north, where the rocky habitat and kelp beds are more suitable. Because urchins spawn for only two months a year, the researchers need to work

¹⁴ Para una reflexión epistemológica de por qué la elección del organismo modelo importa, ver Burian (1993a).

quickly, Leahy explains. This is the fourth and last batch they will handle, and over the next hour they will inject more than 1,000 urchins with potassium chloride, which makes the male urchins release sperm and the females release eggs.

Trailing shot: Leahy takes 10 males inside where he siphons the sperm, while the other workers scatter the females in more than 100 saltwater-filled Tupperware containers to catch the roe.

Cut to outside: Workers divide the eggs into a series of one-liter plastic beakers and decant them several times with seawater to rinse out broken spines and other detritus.

Narrator: Each egg is about only 100 microns across; it would take a string of more than 250 lying side by side to measure an inch.

Close-up of Titus Brown, 28, a Caltech graduate student: “You can just sort of see them as individual specks.”

Overview of work tables: With hundreds of millions of eggs in each beaker, they are easy to see and settle to the bottom like orange juice pulp. Later, the eggs are transferred inside to eight plastic garbage cans, where they will be fertilized with the sperm.

Narrator: At selected intervals, the developing larvae will be killed, the teeny carcasses frozen and then thawed, a process that crumbles the individual cell walls.

Close-up of Brown, who is in charge of the protein-farming project: “We freeze them to break down the cell membrane, then extract the nuclei, then crack the nuclei and extract the DNA and proteins.”

Narrator: With those proteins, the real work begins, much of it at Caltech labs in Pasadena. Scientists already know the different stages of development for the sea urchin, an invertebrate, the biological term for relatively simple creatures that do not have a backbone, unlike humans and other more *complex* creatures. What they don't know —about any form of life— is how DNA tells which cells to develop in which way.

By analyzing the composition of the proteins against different stages of development, scientists hope to unlock the mystery of how an embryo determines which cells will give rise to shell and spine, stomach and mouth. From there they can begin to unlock the mysteries of human development.

Close-up of Brown: “If you can't understand the simple stuff, then vertebrates will be too far beyond.”

Narrator: Thus the experiments bring the Kerckhoff lab back full circle. The facility opened under [T.H.] Morgan, whose genetic discoveries using fruit flies set the stage for the current work with sea urchins. A century apart, the researchers are linked by a building, and by a quest: To know.



Figura 4.4. Robot de microarreglos de la marca Genetix similar al que existe en el laboratorio de Davidson en Caltech. El “martillo” tiene la capacidad de automatizar por completo los procesos que requieran hacerse con un alto rendimiento. El sistema puede purificar y normalizar 800 plásmidos en aproximadamente seis horas.



Figura 4.5. Vista aérea del Kerckhoff Marine Laboratory en Corona del Mar, California, EUA. El edificio, que antes funcionaba como club de yates (*Palisades Club*) fue adquirido en 1929 por recomendación de T.H. Morgan (fundador de la división de biología de Caltech). William G. Kerckhoff donó cincuenta mil dólares para su adquisición.



Figura 4.6. Erizo californiano de mar o erizo morado (*Strongylocentrotus purpuratus*). Los erizos de mar son animales globulares de 3 a 10 cm de diámetro. Poseen un esqueleto interno cubierto por placas calcáreas que forman un caparazón, al que se articulan púas móviles (comúnmente llamadas espinas). Viven en los fondos marinos (se hallan frecuentemente en el norte de California, de ahí su nombre común), se alimentan principalmente de algas y se mueven lentamente a través de podios ambulacrales (unos tubos adhesivos que funcionan como pies).

El DNA y las proteínas que se aíslan de los cigotos de erizos marinos son alimentados al robot conforme a distintos protocolos (que involucran la hibridación de

ácidos nucleicos). Los datos que genera el robot se procesan con un *software* especializado que identifica las interacciones entre distintos genes y factores de transcripción y, finalmente, la aplicación BioTapestry o el ambiente NetBuilder se emplean para editar y visualizar las GRN. Como indica el resumen del proyecto de investigación de la especificación del endomesodermo de *S. purpuratus*, “La arquitectura de la red está emergiendo de un enfoque interdisciplinario en el que el análisis computacional se aplica a los datos obtenidos a partir de *knockouts* de expresión genética y otros métodos, en combinación con embriología experimental” (página web del laboratorio de Eric Davidson).

Según reportan Davidson, McClay y Hood (2003), las GRN se generan a partir de cuatro tipos de información. El primer tipo de información es un conjunto de datos obtenidos a partir de experimentación embriológica previa. Incluye datos acerca de la determinación de destinos celulares y el comportamiento de linajes celulares localizados en distintas partes del embrión. El segundo tipo de información son las observaciones detalladas de “cómo y dónde se expresan cada uno de los genes específicos del endomesodermo” (Davidson, McClay y Hood 2003, p. 1477) e implica un análisis genético a gran escala. El tercer tipo de información es el que se obtiene de los análisis experimental y computacional de regulación *cis*, y el cuarto tipo, “que informa directamente a la arquitectura de la GRN”, es el análisis vigente de perturbación a gran escala, en el que “la expresión de cada gen de la GRN se bloquea o se altera de alguna forma, y se miden los efectos de ello en todos los demás genes relevantes de la GRN por PCR cuantitativo” (*ibídem*). Cuando la GRN de un proceso del desarrollo del erizo de mar sale a la luz, el modelo es una destilación del conocimiento colectivo acerca de un conjunto de interacciones biológicas que *no* aspira a hacer “revelaciones bioquímicas acerca de cómo operan las funciones celulares que de hecho llevan a cabo la diferenciación” (Davidson, McClay y Hood 2003, p. 1480). El propósito de construir GRN es “explicar por qué estas funciones tienen lugar donde lo hacen y en el tiempo en que lo hacen, cómo se organiza su ejecución” (*ibídem*).

Una red de regulación genética es una colección de los componentes de una célula (generalmente genes y proteínas) que interactúan entre sí (indirectamente, a través del RNA y los productos de la expresión genética) y con otras moléculas en la célula. De manera más precisa, las GRN “consisten en las vinculaciones entre

distintos sistemas de regulación *cis* junto con los genes que gobiernan” (Arnone and Davidson 1997, p. 1857), por lo que se considera que las GRN no son meras representaciones de lo que ocurre al interior de la célula, sino que los sistemas de control del desarrollo *tienen* la forma de redes de regulación genética:

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

El modelaje teórico de estas redes se basa en el entendido de que el sistema que se modela es capaz de hacer cálculos; y su construcción se basa en la comparación e integración de conjuntos de datos exhaustivos, la cual “requiere de un gran número de transcritos de RNA mensajero y moléculas proteicas que son medidas simultáneamente y de manera automatizada con alto rendimiento (*high-throughput*) y precisión suficiente” (Winnacker 2003, p. 328). El *software* llamado BioTapestry es una herramienta gráfica de modelado, diseñada específicamente para ayudar a la representación de GRN y la gestión de todos los datos derivados de dichas representaciones. El sistema es capaz de importar datos experimentales y generar una red a partir de ellos, o viceversa: exportar los datos que representan el modelo producido. Estos datos experimentales consisten en la cantidad de perturbación en la reacción en cadena de la polimerasa (QPCR), Para cada gen, se anotan las mediciones siguientes: tipo de perturbación, rango de tiempos de la medición, y su valor. Con estos datos es posible no solamente generar un modelo gráfico de la red inherente, sino también tablas de datos cruzados, en los que, después de asociar cada medición con un lapso y una región, se especifica en qué tiempos y regiones está activo un determinado gen.

Con la finalidad de ayudar en la gestión y visualización de los datos y estructuras, BioTapestry permite que el modelado se haga por secciones que pueden a su vez contener subsecciones. Puede visualizarse el modelo sólo hasta un determinado

nivel, y navegar hacia abajo en la jerarquía (*drill down*) para ir mostrando cada vez más detalle. De este modo, no sólo es más simple la concepción del modelo, sino que también permite que varias personas trabajen en diferentes partes del modelo a la vez. Adicionalmente, BioTapestry tiene la funcionalidad de resaltar sobre el modelo los genes que están activos durante determinado periodo, haciendo más sencillo el entendimiento de las secuencias de creación e interacción.

El proceso de modelado manual de una GRN en BioTapestry (Longabaugh 2005, pp. 15-19) es como sigue:

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

En el manual de usuario, estos pasos se representan gráficamente de la siguiente manera (figura 4.7).

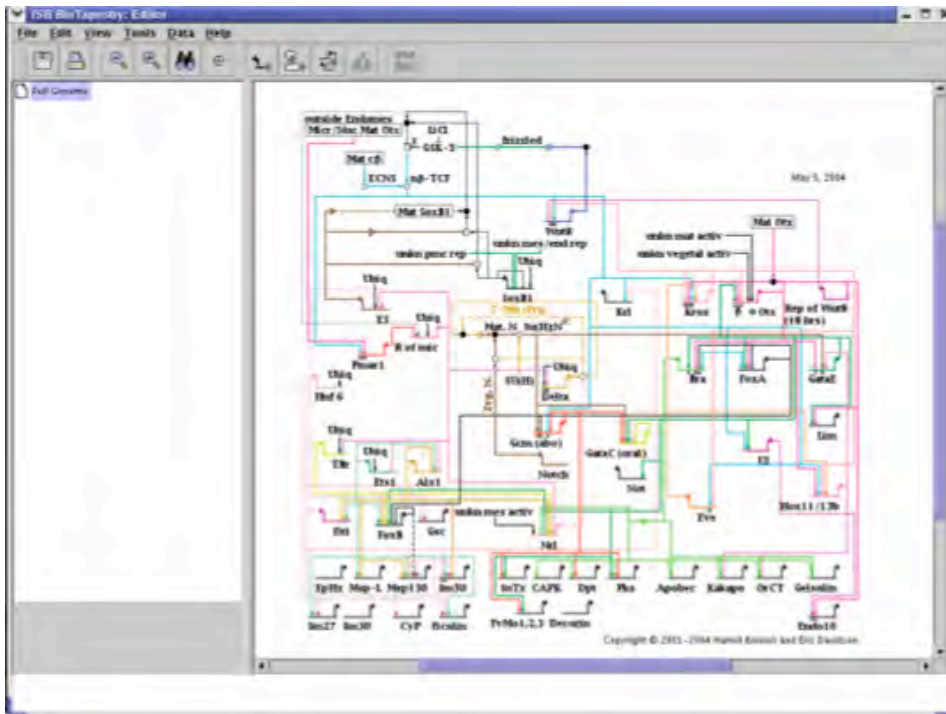


Figura 4.7 Paso 1 Crear red inicial

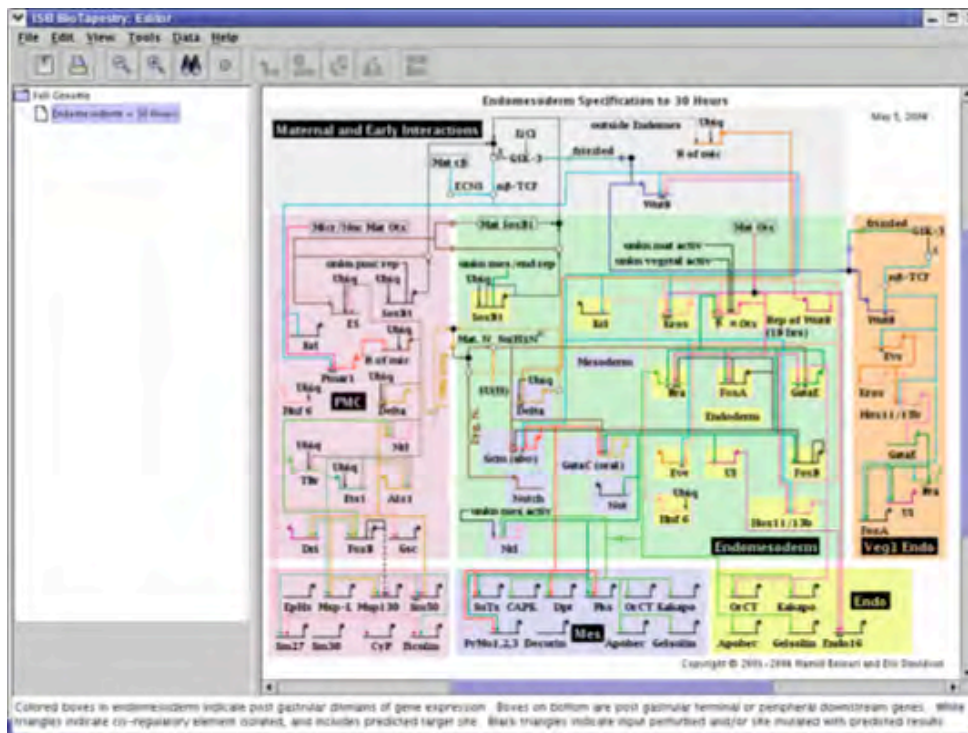


Figura 4.7 Paso 2 Crear modelo instancia

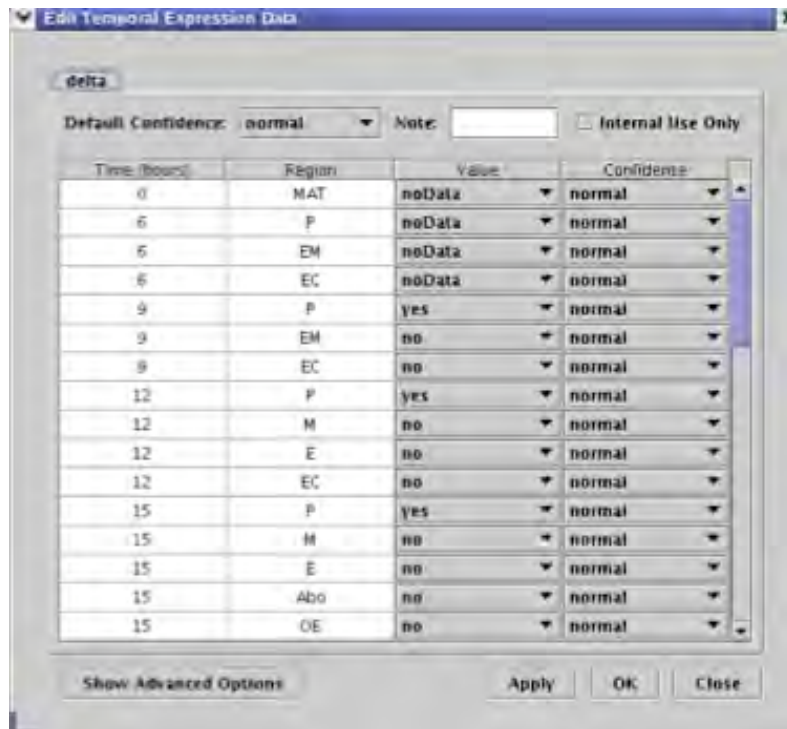


Figura 4.7 Paso 3 Introducir datos

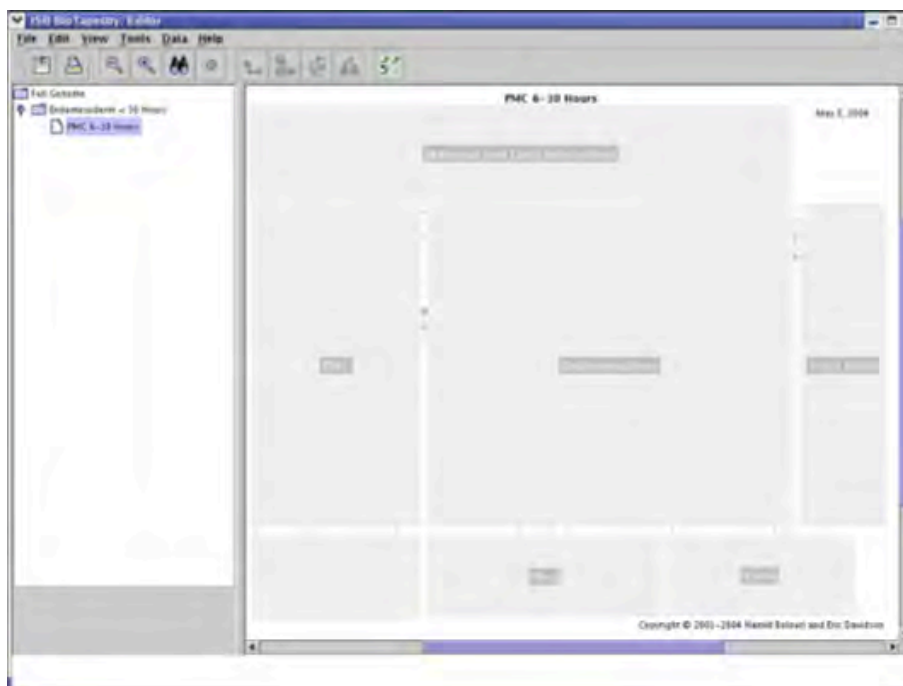


Figura 4.7 Paso 3.5a Crear submodelo dinámico que todavía no incluye datos

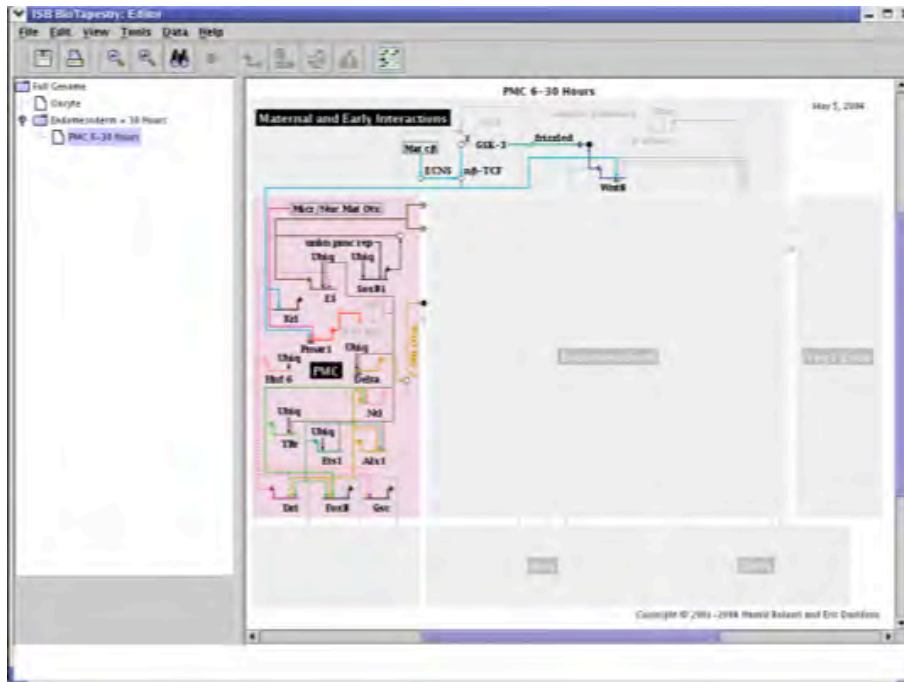


Figura 4.7 Paso 3.5b Seleccionar las secciones del modelo instancia que se van a incluir en la GRN

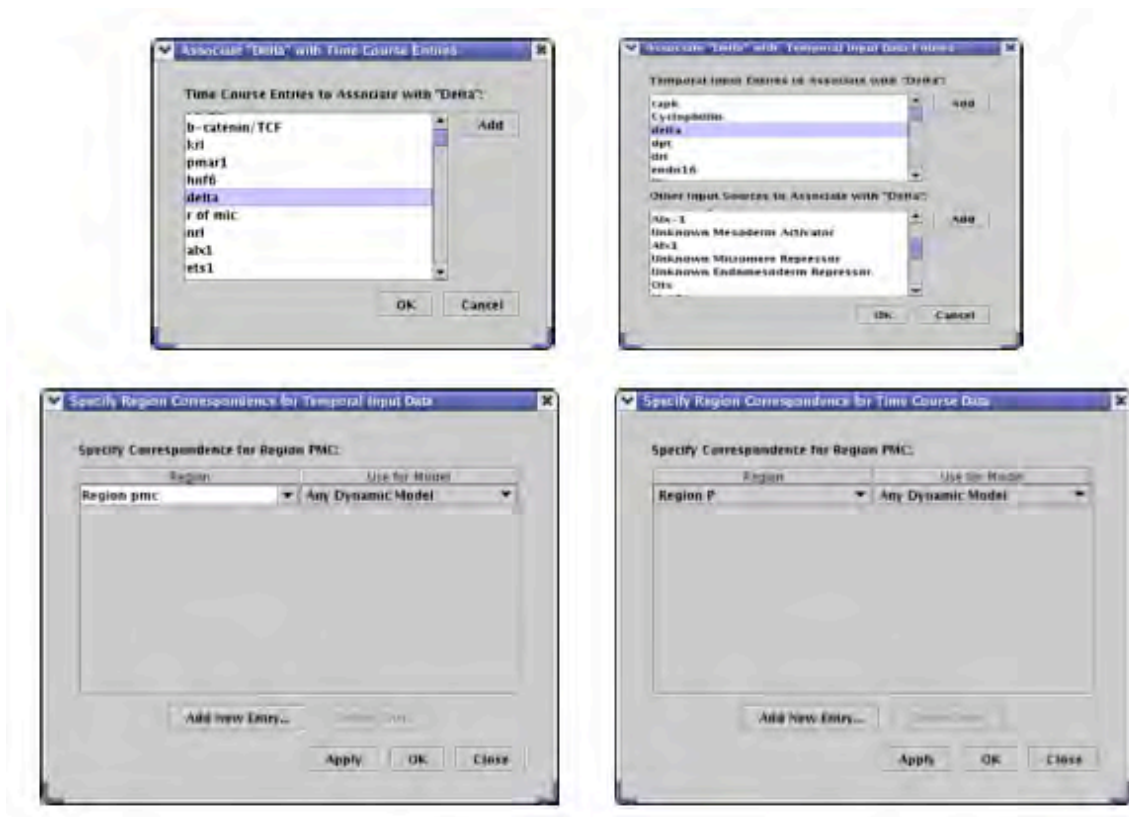


Figura 4.7 Paso 4 Ajuste manual de datos

Con esto se termina de crear el modelo y, una vez refinado (completando datos, corrigiendo posiciones), se puede proceder a exportar el resultado en forma de imagen

o con algún formato compatible con otro *software* que pueda continuar con el proceso (figura 4.8). Estos datos exportados pueden entonces compartirse con quien quiera utilizarlos, pasándolos antes por algún sistema que sepa reconocer el formato utilizado, o por una hoja de cálculo.

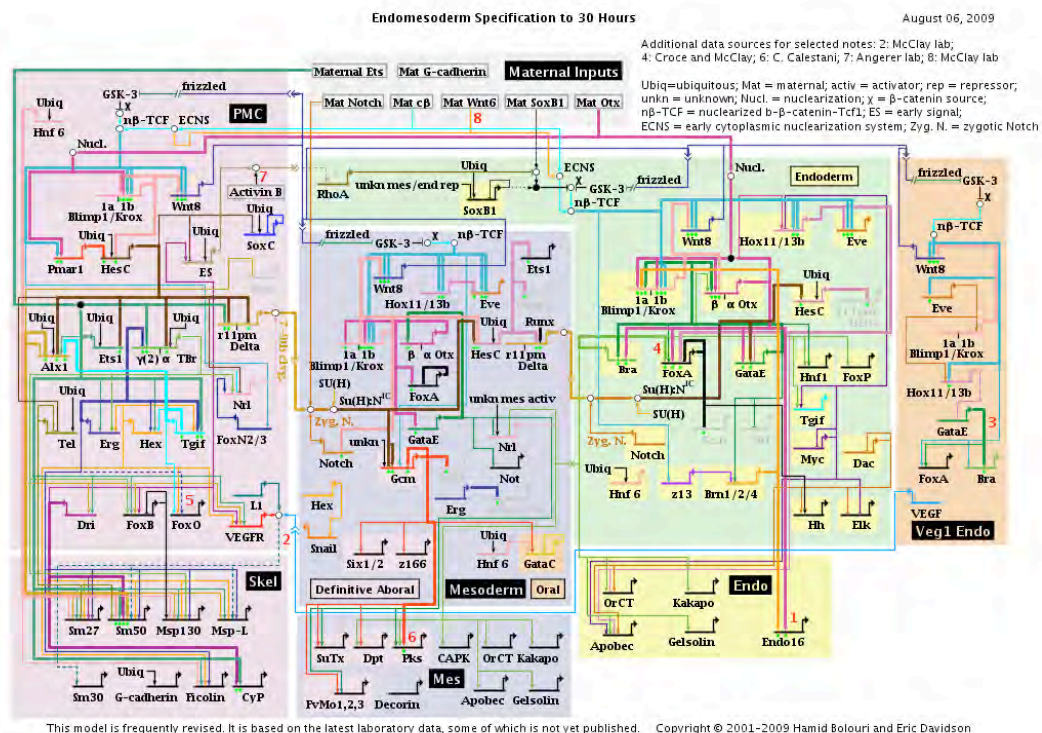


Figura 4.8. Red de regulación genética para la especificación del endomesodermo de *S. purpuratus* a treinta horas de la fertilización, en su última actualización: 6 de agosto de 2009.

Todos estos pasos del proceso dejan claro que la herramienta tiene una gran utilidad para el manejo del gran volumen de datos y las complejas interacciones entre los genes a través del tiempo. Sin embargo, ni los resultados ni las salidas del sistema son soluciones de problemas, aunque el manual de BioTapestry (Longabaugh 2005) aclara que en el futuro se irán integrando al sistema módulos de análisis y de descubrimiento de patrones. La finalidad de esta herramienta es producir diagramas y representaciones gráficas que faciliten la comprensión de un sistema. El modelo puede representar entonces sólo una parte de la totalidad de variables e interacciones del sistema, y en todo caso ayudar a descubrir patrones de comportamiento y procesos o secuencias que se repitan. Esto, dicho en otros términos, es reducir la complejidad

para manejarla, pero fuera del enfoque de resolución de problemas. Como vimos en la sección anterior, ni siquiera en los hipotéticos entornos de descubrimiento que describieron Jong y Rip (1997) la resolución de problemas está al alcance de las herramientas de automatización ya que resulta muy difícil acotar cuál es el espacio de problemas que requiere analizarse. El desarrollo tecnológico probablemente permitirá en el futuro que gran parte del análisis y la organización de los datos se realice de forma automática, e incluso que se realice alguna interpretación de resultados y generación de conclusiones parciales. Sin embargo, la automatización sólo consiste en dividir un proceso en partes suficientemente pequeñas como para que se puedan repetir de forma sistemática y siguiendo un algoritmo. La automatización permite *producir* modelos.

4.4 Redes de computadoras, redes sociales, redes de regulación genética

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

En términos generales, una red es una gráfica que representa una colección de elementos de un sistema (nodos) relacionados mediante vínculos (líneas) que indican interacción (Barabási 2002). La noción de red es bastante vieja. Proviene la teoría matemática de grafos y ha sido recogida por diferentes campos de investigación, incluyendo la física, la ingeniería y la sociología (para una de sus primeras aplicaciones en la sociología, ver Granovetter 1973). Su uso en el modelaje de los procesos de regulación genética es, sin embargo, bastante reciente. La noción de red cobró importancia para el estudio de la regulación genética hacia finales de los años noventa, lo cual coincide con la automatización de muchos procesos de la investigación en un gran número de laboratorios¹⁵.

¹⁵ La ISI Web of Knowledge reporta publicaciones aisladas sobre ‘redes de regulación genética’ (GRN) en los años setenta, una sola publicación en el año 1986, ninguna en 1987, una en el año 1988, tres publicaciones en 1990, y a partir de ese año un incremento gradual hasta 2001, cuando se registra un

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

Las metáforas de computadoras (Yuh, Bolouri y Davidson 1998) y de redes (Arnone y Davidson 1997; Bolouri y Davidson 2002, Davidson, McClay y Hood 2003; Davidson y Erwin 2006), esto es, la tecnología literaria, que enmarca los proyectos actuales de Davidson en torno a la regulación de la expresión genética en los eucariontes ha sido muy fructífera. Pero su éxito actual no se explica como una reivindicación de una metáfora —la de baterías de genes— que fue rechazada en el pasado. Aunque la noción de baterías se retiene, redefiniéndose como “conjuntos de genes que se expresan de manera conjunta porque sus secuencias de regulación *cis* comparten sitios de activación homólogos” (Arnone y Davidson 1997, p. 1857), las redes de regulación genética no son simplemente el resultado de la elaboración teórica del modelo original. En 1971, las redes eran estructuras que resultaban de procedimientos de reasociación: “cuando el DNA moderadamente fragmentado (peso molecular de cinco a diez millones) se reasocia de modo que sólo puede reaccionar el DNA repetitivo, hallamos unas estructuras grandes que hemos denominado redes” (Britten y Davidson 1971, p. 123; para este uso previo, también ver Britten y Kohne 1968). Cada hebra de DNA usada para la reasociación contenía varias secuencias repetitivas de otras hebras de DNA. El resultado de este proceso era “una rápida formación y crecimiento y de partículas reticulares” (Britten y Davidson 1971, p. 123). Hoy, en cambio, las redes se construyen, visualizan y anotan con la ayuda de computadoras.

Como hemos visto, la idea de que los genes se comportan como computadoras ha tenido importantes implicaciones para entender y modelar los procesos de la regulación genética, y puede argumentarse, como han hecho Fernández y Solé (2006), que entender las propiedades de los genes como si fueran sistemas de procesamiento es un prerequisite para construir redes (especialmente las redes booleanas¹⁶). Una vez que el desarrollo animal se entiende como un proceso “programado por instrucciones genómicas reguladoras”, donde “los genes reguladores codifican

¹⁶ Una red booleana es un tipo de red en la que todos los nodos que la componen pueden obtener sólo uno de dos valores posibles, por lo que puede considerarse que dichos valores son “verdadero” y “falso”, o “sí” y “no”, o “encendido” y “apagado”. El concepto ‘booleano’ difiere ligeramente de ‘binario’ porque sugiere que hay una lógica detrás de él, una aritmética que se le puede aplicar. Las operaciones booleanas básicas tales como “and”, “or”, “xor”, etc, también pueden aplicarse a las redes del mismo tipo para determinar el estado de un nodo. Dicho estado o valor del nodo depende de sus entradas, que también tienen valores binarios, y que pueden consistir en los nodos adyacentes, como en el juego “Life”, donde cada celda de una cuadrícula sólo puede estar prendida o apagada, pero depende del número de celdas vecinas que estén prendidas o apagadas. Este tipo de red booleana es conocido como autómatas celulares, y tiene un funcionamiento que puede ser utilizado para entender el de las GRN.

factores de transcripción y señales moleculares, y su expresión se encuentra bajo el control de módulos de regulación *cis* que definen la lógica de las respuestas transcripcionales a las entradas de otros genes reguladores” (Li y Davidson 2009, p. 123), se vuelve posible construir un modelo computacional cuantitativo que revele estas interrelaciones lógicas que se encuentran alambradas (*hard-wired*) en el DNA (Yuh y Davidson 1998)¹⁷. Los vínculos funcionales entre los genes reguladores constituyen las GRN que gobiernan la especificación celular y los patrones del desarrollo (Li y Davidson 2009).

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

Como dice la página principal de SpBase:

La secuenciación del genoma completo del erizo de mar [completado en 2006] fue un esfuerzo colaborativo que incluyó las contribuciones de la Sea Urchin Genome Facility en el Center for Computational Regulatory Genomics, Beckman Institute, Caltech [donde se aloja la base] y el apoyo del Human Genome Research Institute de los National Institutes of Health [de Estados Unidos]. La secuenciación se realizó en el Baylor College of Medicine, Human Genome Sequencing Center, Houston, Texas. El presupuesto se aprobó con base en la iniciativa redactada por el Sea Urchin Genome Advisory Committee.

¹⁷ En una entrevista que le hicieron Bechtel, Callebaut, Griesemer y Schank (2006), Wimsatt comenta que los sesgos sistemáticos que se introducen en el programa de investigación de la evo-devo a través de la genética del desarrollo se vuelven equívocos conforme se van aplicando al estudio de organismos que poseen cada vez mayor “complejidad descriptiva” (por ejemplo, si son útiles para el gusano *C. elegans* dejan de serlo para la mosca *Drosophila*). Por estas razones, sostiene Wimsatt, incluso los investigadores más tradicionales que trabajan desde la genética del desarrollo están incorporando otros factores causales, como el entorno. Pero “por supuesto, todavía hay gente, como Eric Davidson, que será duro (*hardcore*) hasta el final...” (Bechtel, Callebaut, Griesemer y Schank 2006, p. 216). Wimsatt se refiere precisamente a la tesis dura de que el desarrollo es un proceso genéticamente programado y los mecanismos de la regulación son interacciones lógicas que se encuentran alambradas en el DNA.

La funcionalidad de las bases de datos y la posibilidad de construir las GRN depende, a su vez, de otro tipo de redes: redes de computadoras que constituyen redes sociales (Wellman 2001). Los vínculos a los que se puede acceder en la página principal de SpBase constituyen redes sociales por cuanto vinculan gente (por ejemplo, a Eric Davidson con Richard Gibbs), organizaciones (a Caltech con Baylor College, donde Gibbs dirige el centro de secuenciación del genoma humano) y conocimiento que se produce a muchos kilómetros de distancia (el viaje en coche de Pasadena a Houston tomaría más de veinte horas). Se podría dar cuenta de este contexto de producción desde un enfoque sociológico particular —el enfoque de redes—, donde son las alianzas entre actores (científicos, instituciones, tecnologías) las que generan este contexto de producción de conocimiento y dentro del cual se gestiona la complejidad. En su forma genérica, el enfoque de redes sociales nos remite a “un mundo construido por múltiples conexiones, con trayectorias poco estables o impredecibles” (Luna 2004, p. 59). Por supuesto, no se puede hablar de un solo enfoque de redes. Los hay de varios tipos: el análisis de redes sociales (ARS), la teoría del actor-red (ANT, por sus siglas en inglés) y la red como mecanismo de coordinación; cada uno de los cuales busca dar cuenta de un fenómeno a la luz de una cierta teoría sociológica (Luna 2004). Arellano (1999) distingue varias interpretaciones de “la noción estructural de las técnicas, enunciada bajo el nombre de red” (Arellano 1999, p. 42). Así, por ejemplo, enuncia las diferencias entre las propuestas de Latour y Woolgar (1981), Law (1984), Callon (1986) y Hughes (1989) en torno a las características estructurales de los objetos técnicos y sus contextos de significación, pero añade que “la innovación técnica construye relaciones inéditas y únicas entre las cosas y los humanos” (Arellano 1999, p. 42). Si consideramos a la red de regulación genética como el objeto técnico, esto es, como la estructura integrada por dimensiones naturales (los datos e inscripciones provenientes de las muestras de DNA de los erizos de mar) y sociales (los vínculos informáticos-sociales que permiten construir las GRN) que se encuentra provisionalmente estabilizada (las GRN se actualizan periódicamente, conforme se obtienen nuevos datos), la innovación técnica es la posibilidad que tiene cualquier usuario de una computadora de acceder a la dirección <http://sugp.caltech.edu/endomes/#EndomesNetwork> y descargar la GRN de la

especificación del endomesodermo del erizo de mar en su última actualización. Parafraseando a Latour (1991), las GRN son “en un mismo tiempo, reales como la naturaleza, narradas como el discurso y colectivas como la sociedad” (Latour 1991, p. 15; citado en Arellano 1999, p. 42).

4.5 La ciencia de la regulación: ni grande ni organizada alrededor de problemas

Al comienzo de este capítulo contrasté el tamaño del laboratorio en el que trabajaban Jacob y Monod en el Instituto Pasteur con el de Davidson, que abarca varias instalaciones dentro de Caltech. Después comparé la envergadura del trabajo genómico que practica Davidson con el trabajo genético de Jacob y Monod, atendiendo a las diferencias en sus culturas materiales y contextos de producción o “entornos de descubrimiento”. Pero esta comparación entre licuadoras y robots secuenciadores puede fácilmente envolvernos en “el drama de la escala” que se encuentra en el núcleo de nuestras intuiciones acerca de la ciencia, su complejidad y nuestra manera de entenderla (Capshew y Rader 1992). Este drama “yuxtapone las grandes máquinas, las grandes organizaciones y los gastos masivos de algunos proyectos contemporáneos con el estereotipo del investigador solitario del pasado” que trabajaba con un mechero de Bunsen, un matraz y una pipeta en el rincón de un ático (Capshew y Rader 1992, p. 19); “asocia la *Big Science* con el surgimiento del complejo militar-industrial-académico después de la segunda guerra mundial” (*ibidem*). El adjetivo “grande” es comúnmente utilizado para referirse a la ciencia contemporánea. Si bien es cierto que la construcción de GRN requiere de instalaciones y presupuestos grandes (el costo de la secuenciación del genoma del erizo de mar se estima en treinta millones de dólares), el tamaño es un parámetro relativo, de modo que utilizarlo trae consigo el reto de “explicar simultáneamente cómo ha crecido la ciencia y por qué hoy parece particularmente grande” (*ibid.*, p. 22), de explicar de qué manera una enorme cantidad de recursos y de datos puede traducirse en un cambio cualitativo en el quehacer científico.

La dinámica de la regulación genética se ha representado como la relación entre el citoplasma y el material genético (antes de 1952 no era claro que el material genético fuera el DNA), como un mecanismo de represión de la expresión genética donde intervienen tres genes estructurales (el operón o interruptor), como una serie de nodos (baterías de genes) que se expresan simultáneamente, y como redes de genes,

proteínas y otras moléculas en las que se aprecian todos los mecanismos mediante los cuales una molécula afecta a todas aquellas con las cuales se encuentra vinculada (GRN). Más que constituir soluciones a problemas previamente identificados, lo cual apunta hacia la clausura de las prácticas de los científicos —una suerte de estarse moviendo en una trayectoria definida con antelación—; más que ser manifestaciones de una ciencia cada vez más grande, estos modelos son *innovaciones* a las maneras de dar cuenta de los mecanismos de regulación genética¹⁸. Surgen en el seno de una dinámica paradójica (donde se aprecia una tensión entre reducir y retener complejidad) caracterizada por la apertura (el futuro es incierto: no se garantiza la solución de un problema aun cuando éste puede definirse), restricciones a la predicción y el control, diversidad y espontaneidad de las actividades de los científicos, y procesos competitivos y cooperativos a través de los cuales tiene lugar la acción coordinada (Stacey, Griffin y Shaw 2000, p. 12). Describir estos cambios como encaminados hacia la constitución de una *big science* implica hacer una elección historiográfica que me parece poco justificada.

Los aspectos históricos y sociales de la regulación genética en los años sesenta, en tanto subrama de la biología molecular, se han desarrollado en el contexto de su condición de ciencia de la posguerra en principalmente tres países aliados: Francia, Estados Unidos y el Reino Unido (ver capítulo 2). Aunque dos de los modelos que he analizado (el operón y el de baterías) se ubican en estos países durante los años sesenta (Francia y EU), su condición de ciencia de la posguerra es circunstancial al tipo de análisis que aquí presento. Yoxen (1982) sostiene que la biología molecular encajó bien con un sistema militar-industrial de administración de la investigación. En este caso, la administración se hacía con base en las políticas científicas de instituciones filantrópicas como la Fundación Rockefeller. Chadarevian (2002) considera que la tesis de Yoxen se aplica tan sólo a un programa de investigación reducido, el de la biología molecular de los años setenta, justo cuando técnicas y tecnologías como el DNA recombinante comenzaban a tener aplicaciones comerciales. Mi tesis es diferente. Yo considero que aproximarse al estudio de la regulación genética (una sub-rama de la biología molecular en los años sesenta, pero una que ocupó también otros lugares en la biología de la posguerra —como los

¹⁸ Aquí entiendo *innovación* como la producción de nuevo conocimiento científico a través de la puesta en marcha de una tradición de investigación.

estudios metabólicos— y que ocupa lugares diferentes también en la biología contemporánea —en evo-devo y en la biología de sistemas, por ejemplo) a través de un análisis del manejo de complejidad permite desvelar otros aspectos de las ciencias biológicas. Como marco epistemológico en el cual se produce conocimiento acerca de la regulación genética (en la forma de modelos), una estrategia de manejo de complejidad en los años sesenta no está necesariamente atada a un sistema militar-social del tipo que Yoxen (1982) describe, ni requiere de la existencia de transacciones comerciales como las que Chadarevian (2002) identifica, aunque sí puede dar cuenta de ellas. El tipo de transacciones que juegan un papel en una estrategia de manejo de complejidad está orientado a la producción de conocimiento científico (e.g., reducción y retención de la complejidad a través de un sistema experimental, ingreso a una red de investigadores, colaboración en la secuenciación de un genoma o el desarrollo de *software* de código abierto y bases de datos de acceso libre). El contraste de las estrategias de manejo de complejidad utilizadas para producir modelos de regulación en los años sesenta y setenta con estrategias más recientes hace patente este hecho: hablar de manejo de complejidad no está determinado por un solo tipo de sistema político-económico (militar-industrial) ni por un solo tipo de intercambios (comerciales). Yo ofrezco un camino alternativo, una perspectiva que describo como “gerencial”, que se sostiene independientemente de que se cumplan o no estos requisitos de la *big science*. La ciencia contemporánea de la regulación genética no es un elefante: ni es grande al modo de la *big science*, modelada en la física de la posguerra, ni tiene continuidad con los hallazgos de Monod en las bacterias.

El alto grado de fragmentación e interdependencia de las ciencias biológicas que actualmente abordan el conjunto de cuestiones que se conoce en diversas disciplinas como regulación genética apunta no hacia una estrategia de resolución de problemas, sino al manejo de la complejidad. Hace falta una perspectiva historiográfica que pueda incorporar estos aspectos aparentemente paradójicos de las prácticas científicas y explicar el surgimiento de los modelos de regulación genética fuera del marco restrictivo de la resolución de problemas. Muchas otras instancias del manejo de complejidad en las ciencias contemporáneas que implican, como la construcción de GRN, la puesta en marcha de una estrategia de investigación en diferentes niveles de organización y ejecución, así como el manejo de enormes bases

de datos, pueden beneficiarse de una caracterización como esta, una que nos obliga a poner atención en distintos aspectos (experimentales, técnicos, sociales, discursivos) del manejo de la complejidad y en sus transformaciones.

Conclusiones

5.1 Trayectorias de la regulación genética y nuevas historiografías

La historia de la regulación genética no es una historia de continuidades. He mostrado que el interruptor, las baterías y las redes son el resultado de la articulación de diferentes tecnologías (material, literaria y social) en contextos de producción muy particulares y que, comparativamente, estos contextos presentan suficiente invariabilidad como para desalentar una lectura conservadora de la investigación de la regulación genética en los últimos cincuenta años. Tomando prestada una idea del sociólogo Pierre Bourdieu (1976), encontramos en la ruptura continua de modelos de regulación genética el principio mismo de su historicidad: son frutos de una estrategia de subversión más que de sucesión y, en este sentido un modelo de regulación no es precursor de otro que sustituye al primero porque resuelve los mismos problemas de una mejor manera. Pero alejarse de una historia de anticipación y su énfasis en las continuidades supone un nuevo riesgo para el historiador. Puesto que la regulación genética es un tema central en la biología evolucionista del desarrollo (evo-devo), el énfasis en lo distintivo del contexto de producción de GRN puede servir de sustento para una historia disciplinar que fomente una caracterización de evo-devo como la integración (ya no de la genética del desarrollo con el neodarwinismo) ¡sino de la genómica funcional con la bioinformática! Si ha habido una exclusión sistemática en las historias de la evo-devo, ésta se ha dirigido a la morfología comparada. Con la “promesa de objetividad” (Suárez y Anaya 2008) de los datos genómicos y la comparación de secuencias, el recorrido histórico de la “pirámide de la biocomplejidad” (Winnacker 2003) corre el riesgo de repetir esta falla historiográfica.

Pero las trayectorias de la regulación genética aquí descritas pueden contribuir al desarrollo de nuevas historiografías de la evo-devo. Si la historia de la regulación genética se narra de manera subsidiaria a la historia de la biología molecular (maniobra que critiqué en los capítulos 1 y 2), ¿qué aporta la regulación genética a la evo-devo? La respuesta reproduce una historiografía en la que el estudio de la regulación genética forma parte de la genética *molecular* del desarrollo, la cual constituye la “devo” que se incorpora con la biología evolutiva en la fórmula evo-

devo. En cambio, si la historia de la regulación genética *no* se narra de manera subsidiaria a la de la biología molecular, y se reconoce el origen estructuralista de la genómica así como la importancia de una tradición morfológica de trabajo en los laboratorios marinos (capítulos 3 y 4), una nueva historiografía de evo-devo se hace posible. Asimismo, como sugiere Suárez (en prensa), se vuelve posible revisar el papel casi nulo que se le ha atribuido a la filogenética molecular en el desarrollo de herramientas y conceptos bioinformáticos que utiliza la genómica.

5.2 Hacia una noción gerencial del manejo de la complejidad

Estudios recientes en la filosofía de la biología han puesto atención en las herramientas que utilizan los científicos para organizarse en torno el estudio de sistemas complejos (Reiser, Mueller y Rhee 2002). Al enfocarse en el manejo de bases de datos como parte fundamental de las estrategias para reducir la complejidad de los sistemas, estos estudios han reconocido que “sin las herramientas para coleccionar, construir, procesar y calcular información, los agentes [científicos] no podrían planear, decidir o controlar. En pocas palabras, la acción organizada sería imposible” (Callon 2002, p. 191). Aunque estos trabajos aportan invaluable observaciones acerca del papel que juegan las instituciones y las tecnologías en el manejo de la complejidad, se pueden caracterizar como pertenecientes a la visión monolítica de resolución de problemas cuya generalidad he puesto, a lo largo de este trabajo, en tela de juicio.

En algunas escuelas administrativas¹, en cambio, la idea de que “la complejidad llegó para quedarse y tiende a incrementarse” está ganando terreno. Una empresa que busca el crecimiento debe aprender a manejar esta complejidad: “El primer paso es entender que la complejidad no es necesariamente un término

¹ El verbo ‘administrar’ proviene del inglés *amynistere*, del francés antiguo *aminister*, y del latín *administrare*. En el siglo XIV se latinizó el término francés y se construyó como *administrer*. Significaba una forma de trabajo doméstico y su uso estaba confinado a este tipo de establecimientos, al igual que el verbo francés *manager* tal como se utilizaba durante los siglos XVII y XVIII. Pero el término *manager* no siempre se utilizó de esta manera. Proviene del italiano *maneggiare*, que en su acepción original significa controlar o dirigir la conducta de un animal salvaje o una persona (OED 1966). Fue en el siglo XVI cuando se derivó el sustantivo *management* en inglés, que desde entonces se cita como un sinónimo de *administration*. A principios del siglo XVII, la introducción del término francés *ménager*, que significaba usar cuidadosamente, influyó en el significado de *manager* y el uso del término se llevó al contexto doméstico aunado a la idea de que el administrador era más un custodio que un controlador. De la manera como ha sido utilizado en el contexto del manejo de recursos naturales, administrar implica “trasladar a un contexto doméstico, desproveer de salvajismo, de complejidad y de incertidumbre, y preparar para el uso óptimo” dentro de un ambiente controlado (Bavington 2002, p. 11).

peyorativo. Puesto que existe tal cosa como complejidad buena —complejidad que es necesaria y que le agrega valor a los productos— enfocarse simplemente en su reducción sería un error” (A.T. Kearney 2004). Estas escuelas reconocen que el ambiente puede generar situaciones que sobrepasan la cognición. Pero a diferencia de las perspectivas filosóficas que también comparten esta idea (Simon 1977, Bechtel y Richardson 1993), la estrategia en este caso no implica resolver problemas. Esto es importante porque advierte que se puede abordar la complejidad de una situación o de un sistema sin que esto nos comprometa con una caracterización de estrategia en términos de resolución de problemas. Es decir, indica que las nociones de complejidad, resolución de problemas y estrategia *no son inseparables* —a diferencia de lo que sugiere el tratamiento que se les ha dado en la filosofía de la ciencia, conforme al enfoque RP.

En el capítulo 4 mostré, mediante el ejemplo de las GRN, que las actividades en el laboratorio de Eric Davidson no incluyen estrategias de resolución de problemas, sino herramientas de manejo de la complejidad en un sentido más administrativo, donde se gestionan datos con el uso de herramientas informáticas. En este apartado sugiero, a manera de conclusión, que las propuestas en torno del manejo de la complejidad formuladas desde el campo de la administración pueden ser de utilidad para entender lo que está ocurriendo en las ciencias biológicas contemporáneas.

Resolver problemas y administrar

En algunas corrientes administrativas, administrar se asocia con la resolución de problemas de la siguiente manera: el administrador identifica un problema y dirige la ejecución de una serie de acciones que permiten alcanzar el objetivo de solucionarlo. De acuerdo con la definición estándar, un problema consiste en un estado inicial, un estado objetivo (*goal state*) y un conjunto de transformaciones (llamadas operadores) que nos permiten pasar de un estado a otro y las cuales, cuando se ejecutan en la secuencia correcta, arrojan la solución para pasar del estado inicial al estado objetivo a través de una serie de estados y objetivos intermedios. El conjunto de estados, operadores y objetivos se denomina “espacio del problema” (*problem space*), y el proceso de solucionar un problema se define como la búsqueda de un camino que conecte el estado inicial con el estado objetivo (Newell y Simon, 1972). Basándose en

estas ideas, Jong y Rip (1997) consideran que “la resolución de problemas es una forma *compleja* de procesar información” (*ibid.*, p. 236). Pero, como muestra el caso de la construcción de GRN, la conexión entre datos de expresión temporal (que bien se podrían definir como estados “iniciales” y estados “objetivo”), lo que resulta no es una solución, sino una visualización de los datos y de la manera como se relacionan .

Desde sus primeros trabajos en torno a la toma de decisiones y resolución de problemas, Simon postuló que la racionalidad humana está orientada hacia un objetivo pero tiene una capacidad limitada para procesar información. Este concepto se conoce como “racionalidad acotada” (March y Simon 1958; Simon 1982, 1997) y constituye una crítica a la idea del “hombre racional” que predominó en las teorías económicas tradicionales. En lugar de asumir que un administrador evalúa todas las soluciones posibles a un problema y elige el camino que maximiza la resolución del problema (como hace el “hombre racional”), el administrador considera sus opciones y elige un camino que le satisfaga. Su decisión es racional por cuanto es capaz de distinguir entre las opciones que son satisfactorias y las que no lo son, y elige una de las primeras.

La noción “satisfaccionista” de racionalidad (Martínez 2003) es consistente con el enfoque RP, pero es importante no confundir mi crítica al enfoque RP con una crítica a la idea del hombre racional. Mis conclusiones no se suman a las muchas y bien desarrolladas críticas a la noción instrumental de racionalidad. Lo que sí pretendo enfatizar es que, aún estando posicionados dentro del marco de la racionalidad acotada, entender administración como resolución de problemas supone una noción *procedimental* de racionalidad de acuerdo con la cual el comportamiento racional es el resultado de la puesta en marcha de una estrategia de razonamiento orientada hacia la de resolución de problemas (Rubinstein 1998).

La corriente cognitiva de la administración estratégica, representada por Simon, sostiene que el tipo de elecciones y decisiones que toma un administrador está limitado por factores internos a la organización, tales como rutinas de resolución de problemas y políticas operativas, que han sido construidas conforme a las limitaciones cognitivas de los agentes principales (Volberda y Elfring 2001). Pero algunos supuestos de esta corriente han sido cuestionados sobre la base de que, de acuerdo con lo que se observa en la experiencia, administrar mediante la implantación de rutinas desarrolladas por las mentes (acotadas) de unos cuantos ejecutivos brillantes imposibilita la innovación y la adaptación de las empresas a las demandas del

mercado. Entre las críticas a la corriente cognitiva, tiende a consolidarse la idea de que “la estrategia deriva su significado y su utilidad de la *complejidad*” (Regnér 2001, énfasis mío). Una empresa que se aboca a reducir la complejidad de sus operaciones corre el riesgo de fracasar.

Estrategia y resolución de problemas (en filosofía de la ciencia y administración)

En la filosofía de la ciencia, el concepto de estrategia se ha desarrollado de manera subsidiaria a otras nociones. Se incorpora a los análisis de racionalidad en términos de heurísticas de resolución de problemas y procedimientos de toma de decisiones, y esto sucede incluso en perspectivas tan divergentes como las de Simon (1962), Kuhn (1962), Laudan (1977), Giere (1988) y Longino (1990). Un lugar común en estos autores es que enfatizan la importancia de la ciencia como una actividad que resuelve problemas². Un ejemplo más de la subordinación del concepto de estrategia a este ámbito lo tenemos en Srinivasan y Te’eni (1995), quienes describen las estrategias para construir modelos de datos como maneras de resolver problemas complejos (véanse también Levins 1966; Greeno y Simon 1984; Rubinstein 1998).

El que varios estudiosos de la ciencia que se dedican al tema de la complejidad hayan retomado estas ideas ha probado ser un recurso útil para el desarrollo de patrones de explicación en la ciencia y para la identificación de algunos tipos de estrategias de investigación científica (Martínez 2003). Sin embargo, sería un error suponer que la resolución de problemas agota el tipo de estrategias que intervienen y se generan en la investigación científica. Como he mostrado a lo largo de este trabajo, un examen del enfoque RP en tanto herramienta historiográfica pone de manifiesto sus limitaciones.

Una de las propuestas más recientes dentro de las ciencias administrativas sugiere que el acomodo de las condiciones que se consideran deseables con relación a ciertos objetivos es mucho más importante que la secuenciación de las acciones. De acuerdo con este esquema, el administrador de una empresa identifica las fuentes de complejidad de su organización y distingue entre las que añaden algún valor a sus

² Estrategia y heurística forman parte de la propuesta filosófica de Laudan como aquello que es ejecutado por las tradiciones de investigación. Una tradición funciona heurísticamente para sugerir una teoría inicial, para etiquetar algunas teorías como inadmisibles, y para influir en el reconocimiento y la comparación de problemas empíricos y conceptuales que las teorías (generalmente en conflicto) pretenden resolver. Las tradiciones también proveen pautas para modificar las teorías con el propósito de mejorar su aptitud para resolver problemas (1977, p. 92).

operaciones y productos y las que no lo hacen, entre las que contribuyen al éxito (financiero) del sistema y las que no. Además, busca proveer visibilidad de las distintas fuentes de complejidad que ha identificado, y de las áreas y los niveles de organización en los que ocurren. El administrador busca alinear los objetivos de su empresa en las diversas descomposiciones o niveles de organización del sistema e identificar la relación costo-beneficio de sus elecciones. Adicionalmente, el administrador requiere revisar continuamente las capacidades de su equipo para lidiar con el incremento en la complejidad de su empresa así como identificar nuevas fuentes de complejidad (A.T. Kearney 2004).

Un ejemplo del manejo de la complejidad mediante estrategias de alineación de objetivos (y no de resolver problemas) es la construcción de modelos de la planta *Arabidopsis thaliana*. Sabina Leonelli (2007) ha mostrado que la comunidad de científicos que estudia la planta *A. thaliana* modela este sistema mediante al menos dos estrategias diferentes. A una la llama ‘abstracción material’, que consiste en la producción de especímenes estandarizados y controlados de la planta, y a la otra ‘abstracción intelectual’, que se refiere a la elaboración de modelos visuales: representaciones digitales de la estructura y función de los genes de *A. thaliana*. La elección de la estrategia está acotada por las circunstancias materiales, sociales y las habilidades de los científicos, y sobre todo, por un objetivo epistémico particular (la construcción de un cierto tipo de modelo que incorpore *toda* la información biológica de la planta). Así, aun cuando ambos grupos de investigadores enfrentan problemas (por ejemplo, la inestabilidad de algunos rasgos de la planta, en un caso, y la discrepancia entre los datos, la terminología y las relaciones biológicamente significativas, en el otro), su quehacer está orientado a la construcción del modelo, y no a la resolución de estos problemas. Más aún, sus actividades responden a la alineación de otros objetivos con el de modelar: se crea una base de datos en la que se relacionan genes con rutas metabólicas y se almacenan semillas a -70°C con el fin de obtener una imagen o un espécimen. Los problemas arriba descritos persisten una vez que se ha producido el modelo, lo cual indica que éste no constituye una solución. Como en el caso de la construcción de GRN, el enfoque RP es inadecuado para explicar el trabajo de los científicos puesto que la alineación de objetivos adquiere preeminencia sobre la resolución de problemas.

Una noción gerencial del manejo de la complejidad

La tesis de que el manejo de la complejidad en la ciencia implica su reducción es lugar común entre las perspectivas filosóficas que identifican manejo de complejidad con resolución de problemas. Se examinaron algunas perspectivas dentro de la filosofía de la ciencia según las cuales la complejidad de un sistema o de una situación supone un problema para el científico (capítulo 1). Este enfoque ha sido útil de diferentes maneras: ha conducido a la elucidación de estrategias cognitivas y experimentales para abordar los sistemas biológicos complejos; ha expandido las epistemologías del descubrimiento y del experimento del terreno individual al social, y ha arrojado distintas caracterizaciones de 'complejidad'. En el área de la historia de la ciencia, ha producido narrativas importantes (capítulo 2). Sin embargo, el enfoque RP también nos ha constreñido conceptualmente y empíricamente. Como vimos en el capítulo 3, la inaplicabilidad de este enfoque para narrar la historia de la regulación genética comienza a hacerse visible en los años setenta. En pleno siglo XXI, el enfoque RP tiene en su contra el peso de la evidencia (capítulo 4). A pesar de ello, el énfasis en las prácticas científicas como una búsqueda de soluciones ha impedido a los filósofos cuestionar la idea del manejo de complejidad como resolución de problemas. Más aún, las nociones de estrategia han estado subordinadas al enfoque RP y su caracterización (desde la filosofía de la ciencia) se ha hecho de manera subsidiaria a la identificación de heurísticas de resolución de problemas, sin poner suficiente atención en las transformaciones de la estructura disciplinaria y la organización social de las ciencias.

La comparación que aquí se hace a la luz de los estudios de caso, entre las descripciones que ofrecen la filosofía de la ciencia y los estudios administrativos, del encuentro entre científicos (o administradores) y la complejidad (de su objeto de estudio, de su empresa) muestra, por un lado, que la complejidad de un sistema no necesariamente supone un problema para su investigación o para su administración. Por el otro, muestra que ciertas nociones administrativas de estrategia que se alejan del enfoque RP (por ejemplo, la estrategia como alineación de objetivos) pueden ser de utilidad para explicar lo que está ocurriendo en las ciencias. En otras palabras, he tratado de esbozar una interpretación gerencial del estudio de la regulación genética que consiste en disociar las nociones de complejidad, estrategia y resolución de problemas para mostrar que la labor del científico, al igual que la del administrador,

consiste en buena medida en gestionar el trabajo que tiene lugar en las distintas descomposiciones del sistema —no en resolver problemas.

5.3 Reflexiones finales sobre el discurso de redes

Durante la década de los años sesenta surgió una fascinación por las redes en el campo del urbanismo y la arquitectura, lo que Mark Wigley (2001) ha descrito como la “fiebre de redes”. Aun cuando la puesta en marcha de este proyecto global de urbanismo se alimentaba de ideas provenientes de la cibernética, la ingeniería electrónica y de comunicaciones, e incluso de la biología (el evolucionista, embriólogo y genetista C. H. Waddington fue un miembro activo de las reuniones interdisciplinarias anuales que tuvieron lugar en Grecia entre 1963 y 1975), la metáfora de las redes parece haberse adoptado tardíamente en el discurso y la investigación en materia de regulación genética. De hecho, según Wigley, “la fiebre era endémica al discurso arquitectónico durante esos años” (Wigley 2001, p. 104). Más allá del uso de telas de araña y cadenas alimenticias como imágenes sugerentes del diseño de potenciales desarrollos urbanos reticulares, como las que empleó el mismo Waddington durante su participación en estas reuniones, la conexión entre la idea de redes y la organización biológica no se concretó. Lo que la biología aportaba al proyecto arquitectónico eran elementos a favor de una retórica prostética: las ciudades se describían como organismos biotecnológicos dinámicos conectados por “redes de comunicación que son, como cualquier tecnología, extensiones prostéticas del cuerpo. Son nuevas partes corporales y constituyen un nuevo organismo, un nuevo sistema espacial, una nueva arquitectura” (Wigley 2001, p. 86). Sería el movimiento denominado *Metabolist*, formado por un grupo de arquitectos japoneses que lideraba Kenzo Tange, el que llevaría esta idea mucho más lejos, hacia una arquitectura de “circuitaría biológica”. Pero Wigley (2001) muestra que esta fascinación —de hecho, esta “obsesión”— con las redes no trascendió el ámbito experimental, pues casi ninguno de los planos diseñados durante estos años pudo materializarse. Quizás la biología escapó de un destino similar al no haberse contagiado con la “fiebre de redes” durante esta época. Pero la “enfermedad” actual en el campo de la regulación genética presenta, sin duda, una tipología muy diferente (capítulo 4).

Los estudios de regulación genética (y celular y metabólica) se encuentran actualmente inmersos en un discurso de redes. Cada semana se publica un artículo

que trata del comportamiento o modelaje de una red u otra. Además, el trabajo de quienes popularizan el uso de esta noción apelan a su universalidad: “El pensamiento de redes está encaminado a invadir todos los dominios de la actividad humana y la mayoría de los campos de estudio. Es más que otra herramienta o perspectiva útil. Las redes son por su propia naturaleza aquello de lo que están hechos casi todos los sistemas complejos, y los nodos y los vínculos permean todas las estrategias dirigidas a entender nuestro universo entrelazado” (Barabási 2003, p. 222). Lo que describe Wigley para el campo de la arquitectura bien se puede aplicar al dominio de la regulación genética: “Estamos rodeados...por un discurso de redes sobre las redes. Es como si nuestras tecnologías se alimentaran de una auto-reflexión narcisista” (Wigley 2001, p. 83). Pero es precisamente la auto-reflexión a la que Bourdieu (2004) nos exhorta en su último libro —*Science de la science et réflexivité*— si hemos de tomarnos en serio la pregunta acerca de la historicidad del conocimiento científico, incluido el que proviene las ciencias sociales. Si de este trabajo se puede extraer alguna generalización auto-reflexiva, es que —parafraseando por última vez a Jacob (1990)— el hecho de que la regulación genética pueda interpretarse actualmente en términos de redes no es ni un punto final ni la prueba de que a partir de ahora toda la biología va a ser una ciencia de redes.

Bibliografía

A.T. Kearney, Inc. *The Complexity Challenge: A Survey on Complexity Management Across the Supply Chain*. Chicago: A.T. Kearney, Inc, 2004.

Abir-Am, Pnina G. "The discourse of physical power and biological knowledge in the 1930s: a reappraisal of the Rockefeller Foundation's 'policy' in molecular biology." *Social Studies of Science* 12, no. 3 (1982): 341-382.

Abir-Am, Pnina G. "Themes, genres, and orders of legitimation in the consolidation of new scientific disciplines: deconstructing the historiography of molecular biology." *History of Science* 23, (1985): 73-117.

Abir-Am, Pnina. "De *The Molecular Transformation of Twentieth-Century Biology*." En *Science in the Twentieth Century*, Editado por John Krige y Dominique Pestre, 495-524. Amsterdam: OPA, 1997.

Agassi, Joseph. *Towards an Historiography of Science*. La Haya: Mouton & Co, S' Gravenhage, 1963.

Aldana, Maximino. "Redes genéticas."
http://www.fis.unam.mx/~max/Spanish/spanish_005.htm.

Arellano Hernández, Antonio. *La producción social de objetos técnicos agrícolas*. Toluca: UAEM, 1999.

Arnone, Maria I y Eric H. Davidson. "The hardwiring of development: organization and function of genomic regulatory systems." *Development* 124, no. 10 (1997): 1851-1864.

Avery Oswald T, Colin M. MacLeod, y Maclyn McCarty. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *Journal of Experimental Medicine* 79, no. 2 (1944): 137-158.

Bachelard, Gaston. *La Formación del Espíritu Científico*. 7a ed. México: Siglo XXI, 1979.

Barabási, Albert-László. *Linked*. Cambridge: Plume, 2002.

Barahona, Ana, Rheinberger, Hans Jörg y Suárez, Edna. *The Hereditary Pendulum; Narrowing and Expanding the Domain of Heredity*. Editado por Barahona, Rheinberger y Suárez. Berlin: MPIWG Preprint, 2009.

Barnes, Barry y John Dupré. *Genomes and What to Make of Them*. Chicago: The University of Chicago Press, 2008.

Bavington, Dean. "Managerial Ecology and its Discontents: Exploring the Complexities of Control, Careful Use and Coping in Resource and Environmental Management." *Environments* 30, no.3 (2002): 3-21.

Beaulieu, Anne. "From brainbank to database: the informational turn in the study of the brain." *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 35 (2004): 367-390.

Bechtel, William y Robert C. Richardson. *Discovering Complexity: Decomposition and Localization As Strategies in Scientific Research*. Princeton: Princeton University Press, 1993.

Bechtel, William, Werner Callebaut, James R. Griesemer y Jeffrey C. Schank. "Bill Wimsatt on multiple ways of getting at the complexity of nature." *Biological Theory* 1, no. 2 (2006): 213-219.

Bechtel, William. *Discovering cell mechanisms: The creation of modern cell biology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

Benzer, Seymour. "On the Topography of the Genetic Fine Structure." *PNAS* 47, no. 3 (1961): 403-415.

Biagioli, Mario y Annelise Riles. *Documents: Artifacts of Modern Knowledge*. Editado por Mario Biagioli y Annelise Riles. Ann Arbor: University of Michigan Press, 2006.

Bolouri, Hamid, y Eric H. Davidson. "Modeling transcriptional regulatory networks." *BioEssays* 24, no. 12 (2002): 1118-1129.

Boltanski, Luc y Eve Chiapello. *The New Spirit of Capitalism*. Londres: Verso, 2007.

Bordet, Jules y Mihai Ciuca. "Le bacteriophage de d'Herelle, sa production et son interpretation." *Compt rend Soc Biol* 83, (1920): 1296-1298.

Bourdieu, Pierre. "Le champ scientifique." *Actes de la recherche en sciences sociales* no. 1 (1976):1-2.

Brandt, Christina . "Genetic code, text, and scripture : metaphors and narration in German molecular biology. " *Science in Context* 18, no. 4 (2005): 629-648.

Brandt, Christina. "*The Metaphor of 'Nuclear Reprogramming': 1970's Cloning Research and Beyond.*" En *The Hereditary Pendulum; Narrowing and Expanding the Domain of Heredity*, Editado por Barahona, Rheinberger y Suárez, Berlin: MPIWG Preprint, 2009.

Britten, Roy J y David E. Kohne. "Repeated Sequences in DNA." *Science* 161, no. 3841 (1968): 529-540.

Britten, Roy J y Eric H. Davidson. "Gene Regulation for Higher Cells: A Theory." *Science* 165, no. 3891 (1969): 349-357.

Britten, Roy J. "Underlying Assumptions of Developmental Models." *PNAS* 95, no. 16 (1998): 9372-9377.

Britten, Roy J. y Eric H. Davidson. "Repetitive and non-repetitive DNA sequences and a speculation on the origins of evolutionary novelty." *Quarterly Review of Biology* 46, no. 2 (1971): 111-138.

Brock, Thomas D. *The Emergence of Bacterial Genetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990.

Burian, Richard M y Jean Gayon. "The French school of genetics: from physiological and population genetics to regulatory molecular genetics." *Annual Review of Genetics* 33, (1999): 313-349.

Burian, Richard M, Jean Gayon, y Doris Zallen. "The singular fate of genetics in the history of French biology, 1900–1940." *Journal of the History of Biology* 21, no. 3 (1988): 357-402.

Burian, Richard M. "How the choice of experimental organism matters: Epistemological Reflections on an Aspect of Biological Practice." *Journal of the History of Biology* 26, no. 2 (1993): 351-367.

Burian, Richard M. "Technique, Task Definition, and the Transition from Genetics to Molecular Genetics: Aspects of the Work on Protein Synthesis in the Laboratories of J. Monod and P. Zamecnik." *Journal of the History of Biology* 26, no. 3 (1993): 387-407.

Bush, Vannevar. *Science The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, 1945. Washington D.C.: United States Government Printing Office, 1945.

Cachón, Vladimir. *La teoría del equilibrio puntuado y el neodarwinismo. Historia de una controversia científica. Colección Estudios de la Ciencia*. México: Editorial Limusa, 2008.

Callon, Michel. "De *The sociology of an actor-network: The case of the electric vehicle.*" En *Mapping the dynamics of science and technology: Sociology of science in the real world*, Editado por Michel Callon, John Law, y Arie Rip. London: Macmillan, 1986.

Callon, Michel. "De *Writing and (re)writing devices as tools for managing complexity.*" En *Complexities*, Editado por John Law y Annemarie Mol, 191-217. Londres: Duke University Press, 2002.

Cameron, R. Andrew, Manoj Samanta, Autumn Yuan, Dong He y Eric Davidson. "SpBase: the sea urchin genome database and web site." *Nucleic Acids Research* 37, Database issue (2009): D750-D754.

Capshew, James H, y Karen A. Rader. "Big Science: Price to the Present." *Osiris* 7 (1992): 3-25.

Castells, Manuel. *La Sociedad Red*. Madrid: Alianza Editorial, 2006.

Castells, Manuel. *The rise of the network society (The information age: Economy, Society and Culture)*. Malden: Blackwell, 1996.

Cavalli, Luca L and Henri Heslot. "Recombination in Bacteria: Outcrossing *Escherichia coli* K 12." *Nature* 164, no. 4181 (1949): 1057-1058.

Caws, Peter. "The Functions of Definition in Science." *Philosophy of Science* 26, no. 3 (1959): 201-228.

Chadarevian Soraya de y Harmke Kamminga. *Molecularizing Biology and Medicine*. Editado por Chadarevian Soraya de y Kamminga Harmke. Amsterdam: Harwood Academic, 1998.

Chadarevian, Soraya de. *Designs for Life: Molecular Biology after World War II*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

Clark, Andy. "Twisted Tales: Causal Complexity and Cognitive Scientific Explanation." *Minds and Machines* 8, no. 1 (2002): 79-99.

Cohen-Bazire, George y Madeleine Jolit. "Isolement par sélection de mutants d' *Escherichia coli* synthétisant spontanément l'amyloamylase et la β -galactosidase." *Annals de l'Institut Pasteur* 84, (1953): 937-945.

Collingwood, Robin George. *The Idea of History. Revised Edition*. Editado por Jan van der Dussen. Oxford: Oxford University Press, 1980.

Collins, Francis S, Michael Morgan, y Aristides Patrinos. "The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology." *Science* 300, no. 5617 (2003): 286-290.

Collins Francis S, y David Galas. "A new five-year plan for the U.S. Human Genome Project." *Science* 262, no. 5130 (1993): 43-46.

Collins, Harry M. *Artificial Experts: Social Knowledge and Intelligent Machines*. Cambridge: MIT Press, 1990.

Cook, Peter R. "Hypothesis on differentiation and the inheritance of gene superstructure." *Nature* 245, no. 5419 (1973): 23-25.

Cook-Degan, Robert M. *The Gene Wars*. New York: WW Norton & Company, 1994.

Cornell, John F. "Newton of the Grassblade? Darwin and the Problem of Organic Teleology." *Isis* 77, no. 4 (1986): 404.

Corsi, Giancarlo, Elena Esposito, y Claudio Baraldi. *GLU Glosario sobre la teoría social de Niklas Luhmann*. México: Universidad Iberoamericana, 1996.

Creager, Angela y Jean-Paul Gaudillière. "Meanings in Search of Experiments and Vice-Versa: The Invention of Allosteric Regulation in Paris and Berkeley, 1959-1968." *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 27, no. 1 (1996): 1-89.

Crick, Francis H. "General Model for the Chromosomes of Higher Organisms." *Nature* 234, no. 5323 (1971): 25-27.

Crick, Francis H. "On Protein Synthesis." *Symposia of the Society of Experimental Biology* 12, (1958): 138-163.

Crick, Francis H. "Chromosome structure and function. Future prospects." *European journal of biochemistry* 83, no. 1 (1978): 1-3.

Crick, Francis H. "On Protein Synthesis." *Symp. Soc. Exp. Biol* XII, (1958): 138-163.

Crick, Francis H. "Split genes and RNA splicing." *Science* 204, no. 4390 (1979): 264-271.

Crick, Francis H. Carta a Jacques Monod, 12 Oct. 1965. *Wellcome Library for the History and Understanding of Medicine. Francis Harry Compton Crick Papers*.

Crick, Francis H. *Life Itself*. Londres: Futura Publications, 1982.

Crick, Francis H. *What Mad Pursuit. A personal view of scientific discovery*. New York: Basic Books, 1988.

Darden, Lindley, y James Tabery. "De *Molecular Biology*." En *The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Spring 2009 Edition)*, Editado por Edward N. Zalta, URL = <http://plato.stanford.edu/archives/spr2009/entries/molecular-biology/>, 2005.

Darden, Lindley. *Reasoning in Biological Discoveries*. New York: Cambridge University Press, 2006.

Darnell, James E. "Implications of RNA-RNA splicing in evolution of eukaryotic cells." *Science* 202, no. 4374 (1982): 1257-1260.

Davidson, Eric H y Douglas H. Erwin. "Gene regulatory networks and the evolution of animal body plans." *Science* 311, no. 5762 (2006): 796-800.

Davidson, Eric H y Roy J. Britten. "Organization, transcription, and regulation in the animal genome." *The Quarterly Review of Biology* 48, no. 4 (1973): 565-613.

Davidson, Eric H, David R. McClay, y Leroy Hood. "Regulatory gene networks and the properties of the developmental process." *PNAS* 100, no. 4 (2003): 1475-1480.

Davidson, Eric H. "The Sea Urchin Genome: Where Will It Lead Us?" *Science* 314, no. 5801 (2006a): 939-940.

Davidson, Eric H. "Davidson Laboratory." <http://www.its.caltech.edu/~mirsky/>.

Davidson, Eric H. Colloquium Paper "Biology of developmental transcription control." *PNAS* 93, no. 18 (1996): 9307-9308.

Davidson, Eric H. *The Regulatory Genome*. Canada: Academic Press, 2006b.

Davidson, Eric H. y Roy J. Britten. "Note on the control of gene expression during development." *Journal of Theoretical Biology* 32, no. 1 (1971): 123-130.

Davidson, Eric H., y Andrew Cameron. *Arguments for sequencing the genome of the sea urchin Strongylocentrotus purpuratus (Libro blanco)*.

Dawid Igor. B. "The Regulatory Genome, by Eric H. Davidson (2006), Academic Press." Reseña de *The Regulatory Genome*, por Eric H. Davidson. *The FASEB Journal* 20, no.13 (Nov. 2006): 2190-2191.

De Vries, Hugo. "Sur la loi de disjonction des hybrides." *Comptes Rendus Acad. Sci* 130, (1900): 845-847.

Delbrück, Max. *Viruses 1950*. Pasadena: California Institute of Technology, 1950.

Dewey, John. "De *Experience and Nature*." En *The Later Works Of John Dewey, Vol. 1*, Editado por Jo Ann Boydston, Carbondale: Southern Illinois University Press, 1981.

Dienert, Frédéric. "Sur la fermentation du galactose et sur l'accoutumance des levures à ce sucre." *Ann. Inst. Pasteur* 14, (1900): 139-189.

Doolittle, W. Ford y Carmen Sapienza. "Selfish DNA, the phenotype paradigm and genome evolution" *Nature* 284, no. 5757 (1980): 601-603.

Düzgünes, Nejat. "On the Theories of Gene Regulation and Differentiation in Eukaryotes." *Acta Biotheoretica* 24, no. 3-4 (1975): 120-6.

Echols, Harrison G. *Operators and Promoters: The Story of Molecular Biology and Its Creators*. University of California Press, 2001.

Elder, David. "A multiple promoter model for transcriptional control in differentiated organisms." *Journal of Theoretical Biology* 39, (1973): 673-675.

Elkanaand, Yehuda y June Goodfield. "Harvey and the problem of the 'capillaries'." *Isis* 59, no. 1 (1968): 61.

Ellis, Emory L y Max Delbrück. "The Growth of Bacteriophage." *Journal of General Physiology* 22, (1939): 365-384.

Feenberg, Andrew. *Questioning Technology*. Londres: Routledge, 1999.

Fernández, Pau y Ricard V. Solé. "De *The Role of Computation in Complex Regulatory Networks*." En *Power Laws, Scale-free Networks and Genome Biology*, Editado por Eugene V. Kooning, Yuri I. Wolf, y Georgy P. Karev, 206-225. Austin: Landes Bioscience, 2006.

Fortun, Michael. "De *Projecting Speed Genomics*." En *Practices of Human Genetics: International and Interdisciplinary Perspectives, Sociology of the Sciences Yearbook, Vol. 19*, Editado por Michael Fortun y Everett Mendelsohn, 25-48. Dordrecht: Kluwer, 1999.

Fortun, Michael. "De *The Human Genome Project and the Acceleration of Biotechnology*." En *Private Science: Biotechnology and the Rise of the Molecular Sciences*, Editado por Arnold Thackray, 182-201. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1998.

Galison, Peter y David J. Stump. *The Disunity of Science*. California: Stanford University Press, 1996.

Galison, Peter. "Ten Problems in History and Philosophy of Science." *Isis* 99, no. 1 (2008): 111-124.

García, Vivette y Edna Suárez. "De *Switches and Batteries: Two Models of Gene Regulation and a Note on the Historiography of 20th Century Biology.*" En *The Hereditary Pendulum; Narrowing and Expanding the Domain of Heredity*, Editado por Barahona, Rheinberger y Suárez, Berlin: MPIWG Preprint, 2009.

García, Vivette. "Explicación y estrategias de investigación en la biología del desarrollo." Tesis de licenciatura: Biología, Facultad de Ciencias, UNAM, 2002.

Gaudillière, Jean Paul. "Molecular biology in the French tradition? Redefining local traditions and disciplinary patterns." *Journal of the History of Biology* 26, no. 3 (1993): 473-498.

Gaudillière, Jean-Paul y Hans-Jörg Rheinberger. *From Molecular Genetics to Genomics: The Mapping Cultures of Twentieth Century Genetics*. Editado por Jean-Paul Gaudillière y Hans-Jörg Rheinberger. New York: Routledge, 2004.

Gaudillière, Jean-Paul. "De *Biologists at Work. Experimental Practices in the Twentieth-Century Life Sciences.*" En *Science in the Twentieth Century*, Editado por John Krige y Dominique Pestre, 683-700. Amsterdam: OPA, 1997.

Gaudillière, Jean-Paul. "Paris-New York roundtrip: transatlantic crossings and the reconstruction of the biological sciences in post-war France." *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci* 33, no. 3 (2002): 389-417.

Gehring, Walter J. *Master Control Genes in Development and Evolution: The Homeobox Story*. New Jersey: Yale University Press, 1984.

Georgiev, Georgiy P. "On the structural organization of operon and the regulation of RNA synthesis in animal cells." *Journal of Theoretical Biology* 25, no. 3 (1969): 473-490.

Gerson, Elihu. "Scientific Work and Social Worlds." *Knowledge, Creation, Diffusion, Utilization* 4, no. 3 (1983): 357-377.

Giacomoni, Dario. "The origin of DNA:RNA hybridization." *Journal for the History of Biology* 26, no. 1 (1993): 89-107.

Giere, Ronald N. "History and Philosophy of Science: Intimate Relationship or Marriage of Convenience?." *British Journal for the Philosophy of Science* 24, no. 3 (1973): 282-297.

Giere, Ronald N. *Explaining Science: A Cognitive Approach*. Chicago: University of Chicago Press, 1988.

Gilbert, Scott F. *A Conceptual History of Modern Embryology. Developmental Biology*. Editado por Scott F. Gilbert. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1991.

Gilbert, Walter y Benno Müller-Hill. 1966. "Isolation of the *lac* repressor." *PNAS* 56, no. 6 (1966): 1891-1898.

Goldberg, Robert B, Glenn A. Galau, Roy J. Britten, y Eric H. Davidson. "Nonrepetitive DNA sequence representation in sea urchin embryo messenger RNA." *PNAS* 70, no. 12 (1973): 3516-3520.

Goodwin, Brian. *How the Leopard Changed its Spots*. New Jersey: Princeton University Press, 1994.

Gorbach, Frida y Carlos López Beltrán. *Saberes locales. Ensayos sobre historia de la ciencia en América Latina*. México: El Colegio de Michoacán, 2008.

Granovetter, Mark. "The strength of weak ties." *The American Journal of Sociology* 78, no. 6 (1973): 1360-1380.

Greeno, James G y Herbert A. Simon. *Problem Solving and Reasoning*. Pittsburgh: University of Pittsburgh, 1984.

Grene, Marjorie. *A Philosophical Testament*. Chicago: Open Court, 1995.

Griesemer, James a Vivette García. E-mail personal, 5-Ago-2009.

Griesemer, James y Grant Yamashita. "Managing Time in Model Systems: Illustrations from Evolutionary Biology." Presentado en Princeton History of Science Workshop, Model Systems, Cases and Exemplary Narratives, Oct. 2, 1999.

Groenewegen, Peter y Paul Wouters. "Genomics, ICT and the formation of R&D networks." *New Genetics and Society* 23, no. 2 (2004): 167-185.

Gurdon, John B, Eddy M. De Robertis, y G. Partington. "Injected nuclei in frog oocytes provide a living cell system for the study of transcriptional control." *Nature* 260, no. 5547 (1976): 116-120.

Gurdon, John B, Ron A. Lasky, Eddy M. De Robertis, y G Partington. "De Reprogramming of Transplanted Nuclei in Amphibia." En *Nuclear Transplantation*, Editado por James F. Danielli y Marie A. Di Berardino, 161-179. New York: Academic Press, 1979.

Gurdon, John B. "Nuclear Transplantation and the Control of Gene Activity in Animal Development." *Proceedings of the Royal Society, London* 176, (1970): 303-314.

Gurdon, John B. "The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles." *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 10, no. 6 (1962): 22-40.

Gurdon, John B. *Control of Gene Expression in Animal Development*. Oxford: Clarendon Press, 1974.

Hacking, Ian. *Representing and Intervening: Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science*. Cambridge: Cambridge University Press, 1983.

Hagen, Joel B. "The introduction of computers into systematic research in the United States during the 1960s." *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 32, no. 2 (2001): 291-314.

Haour, Georges. "The global village of innovation and R&D management-an introduction." *R&D Management* 28, (1998): 1-4.

Haraway, Donna J. *Modest_Witness@Second_Millennium. FemaleMan@Meets_OncoMouse™: Feminism and Technoscience*, New York: Routledge, 1997.

Haraway, Donna J. *Simians, Cyborgs, and Women*. Nueva York: Routledge, 1991.

Harris, Henry, E. Sidebottom, D. M. Grace, y M. E. Bramwell. "The expression of genetic information: a study with hybrid animal cells." *Journal of Cell Science* 4, no. 2 (1969): 499-518.

Harris, Henry, J. F. Watkins, C.E. Ford, y G. I. Schoefl. "Artificial heterokaryons of animal cells from different species." *Journal of Cell Science* 1, no. 1 (1966): 1-30

Hayes, William. "Recombination in Bact.coli. K-12: unidirectional transfer of genetic material." *Nature* 169, (1952): 118-119.

Hershey, Alfred D y Martha Chase. "Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage." *The Journal of General Physiology* 36, no. 1 (1952): 39-56.

Hershey, Alfred D y Raquel Rotman. "Linkage among genes controlling inhibition of lysis in a bacterial virus." *PNAS* 34, no. 3 (1948): 89-96.

Hilgartner, Stephen, y Sherry I. Brandt-Rauf. "Data access, ownership, and control: Toward empirical studies of access practices." *Knowledge-Creation Diffusion Utilization* 15, no. 4 (1994): 355-372.

Hilgartner, Stephen. "Biomolecular databases: New communication regimes for biology." *Science Communication* 17, no. 2 (1995): 240-263.

Hilgartner, Stephen. "De *Making maps and making social order: governing American genome centers, 1988-93.*" En *From Molecular Genetics to Genomics: The Mapping Cultures of Twentieth Century Genetics*, Editado por Jean-Paul Gaudillière y Hans-Jörg Rheinberger, 113-128. New York: Routledge, 2004.

Hine, Christine. "Connective ethnography for the exploration of e-science." *Journal of Computer-Mediated Communication* 12, no. 2, (2007): Article 14.
<http://jcmc.indiana.edu/vol12/issue2/hine.html> .

Holland, John H. *Hidden Order: How Adaptation Builds Complexity*. New York: Addison-Wesley, 1996.

Hollis, Martin y Steven Lukes. *Rationality and Relativism*. Editado por Martin Hollis y Steven Lukes. Cambridge: MIT Press, 1982.

Holmes, Frederic L. "Claude Bernard and Animal Chemistry." *The British Journal for the History of Science* 10, no. 12 (1977): 179-180.

Holmes, Frederic L. *Reconceiving the Gene: Seymour Benzer's Adventures in Phage Genetics*. Editado por William C. Summers. New Haven: Yale University Press, 2006.

Hoyningen-Huene, Paul. "Context of Discovery and Context of Justification." *Studies in History and Philosophy of Science* 18, (1987): 505-515.

Hughes Agatha C, y Thomas P. Hughes. *Systems, Experts and Computers. The System Approach in Management and Engineering, World War II and After*. Cambridge: MIT Press, 2000.

Hughes, Thomas P. "De *The Evolution of Large Technological Systems*." En *The Social Construction of Technological Systems: New Directions in the Sociology and History of Technology*, Editado por Wiebe Bijker, Thomas P. Hughes, y Trevor E. Pinch, 51-82. Cambridge: MIT Press, 1989.

Hwu, Huey Ru, John W. Roberts, Eric H. Davidson, y Roy J. Britten. "Insertion and/or deletion of many repeated DNA sequences in human and higher ape evolution." *PNAS* 83, no. 11 (1986): 3875-3879.

Jackson, David A, Robert H. Symons, y Paul Berg. "Biochemical Method for Inserting New Genetic Information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage Genes and the Galactose Operon of *Escherichia coli*." *PNAS* 69, no. 10 (1972): 2904-2909.

Jacob, François y Jacques Monod. "Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins." *Journal of Molecular Biology* 3 (1961): 318-356.

Jacob, François. "De *La belle époque*." En *Of Microbes and Life*, Editado por Jacques Monod y Ernest Borek, 98-104. New York: Columbia University Press, 1971.

Jacob, François. "De *The Switch*." En *Origins of Molecular Biology. A Tribute to Jacques Monod*, Editado por André Lwoff y Agnès Ullmann. New York: Academic Press, 1979.

Jacob, François. "*Peoples Archive*."
<http://www.peoplesarchive.com/search/?format=movies&searchterms=jacob&storyId=5644>.

Jacob, François. *El ratón, la mosca y el hombre*. Barcelona: Crítica, 1998.

Jacob, François. *La lógica de lo viviente. Una historia de la herencia*. Barcelona: Tusquets, [1970]1990.

Jacob, François. *Les bactéries lysogènes et la notion de provirus*. Tesis Doctoral. Paris: Masson, 1954.

Jacob, François. *Of Mice, Flies, and Men*. Cambridge: Harvard University Press, 2001

Jacob, François. *The Possible and the Actual*. Seattle: Washington University Press, 1981.

Jacob, François. *The Statue Within*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988.

Jasny, Barbara R, Beverly A. Purnell. "The Glorious Sea Urchin." *Science* 314, no. 5801 (2006): 938.

Jauch, Lawrence R y Richard N. Osborn. "Toward an integrated theory of strategy." *Academy of Management Review* 6, no. 3 (1981): 491-498.

Jiménez, Luis F, y Horacio Merchant. *Biología celular y molecular*. México: Pearson Education, 2002.

Jong, Hidde de y Arie Rip. "The computer revolution in science: steps towards the realization of computer-supported discovery environments". *Artificial Intelligence* 91, no. 2 (1997): 225-226.

Judson, Horace. *The Eighth Day of Creation: The Makers of the Revolution in Biology*. 2a ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996.

Karström, Henning. "Enzymatische Adaption bei Mikroorganismen." *Ergebnisse der Enzymforschung* 7, (1938): 350-376.

Kauffman, Stuart. "Control circuits for determination and transdetermination." *Science* 181, no. 97 (1973): 310-318.

Kauffman, Stuart. "Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets." *Journal of Theoretical Biology* 22, no. 3 (1969): 437-467.

Kauffman, Stuart. *At Home in the Universe*. Oxford: Oxford University Press, 1995.

Kay, Lily E. "Cybernetics, Information, Life: The Emergence of Scriptural Representations of Heredity." *Configurations* 5, no. 1 (1997): 23-91.

Kay, Lily E. *The Molecular Vision of Life: Caltech, the Rockefeller Foundation, and the Rise of the New Biology*. New York: Oxford University Press, 1993.

Kay, Lily E. *Who wrote the book of life? A history of the genetic code*. Palo Alto: Stanford University Press, 2000.

Keating, Peter, Camille Limoges y Alberto Cambrosio. "De *The Automated Laboratory*." En *The Practices of Human Genetics*, Editado por Michael Fortun y Everett Mendelsohn, 125-142. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997.

Keller, Evelyn Fox. "Models of and Models For: Theory and Practice in Contemporary Biology." *Philosophy of science* 67, no. Suplemento (2000): S62-S86.

Keller, Evelyn Fox. *Making Sense of Life: Explaining Biological Development with Models, Metaphors, and Machines*. Cambridge: Harvard University Press, 2003.

Keller, Evelyn Fox. *The Century of the Gene*. Cambridge: Harvard University Press, 2002.

Kellis, Manolis, Nick Patterson, Matthew Endrizzi, Bruce Birren, y Eric S. Lander. "Sequencing and Comparison of Yeast Species to Identify Genes and Regulatory Elements." *Nature* 423, no. 6937 (2003): 241-254.

King, Thomas J y Robert Briggs. "Serial Transplantation of Embryonic Nuclei." *Genetic Mechanisms: Structure and Function, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 21 (1956): 271–290.

Kleiner, Scott A. *The Logic of Discovery*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993.

Knorr-Cetina, Karen. *Epistemic Cultures*. Massachusetts: Harvard University Press, 1999.

Kohler, Robert E. "A Generalist's Vision." *Isis* 96, no. 2 (2005): 224-229.

Kohler, Robert E. *Partners in Science: Foundations and Natural Scientists, 1900-1945*. Chicago: University Of Chicago Press, 1991.

Kourilsky, Philippe y Pierre Chambon. "Ovalbumin gene: amazing gene in 8 pieces." *Trends in Biochemical Sciences* 3, no. 11 (1978): 244-247.

Kragh, Helge. *An Introduction to the Historiography of Science*. New York: Cambridge University Press, 1987.

Kuhn, Thomas S. *The Structure of Scientific Revolutions*. Chicago: University Of Chicago Press, 1962.

Latour, Bruno y Steve Woolgar. *Laboratory Life. The Social Construction of Scientific Facts*. Beverly Hills: Sage, 1981.

Latour, Bruno. *Nous n'avons jamais été modernes*. Paris: La Découverte, 1991.

Latour, Bruno. *Science in Action: How to Follow Scientists and Engineers through Society*. Milton Keynes: Open University Press, 1987.

Latour, Bruno. *The Pasteurization of France*. Cambridge: Harvard University Press, 1988.

Laubichler, Manfred a Vivette García. E-mail personal, 16-Mar-2009.

Laubichler, Manfred, Peter Hammerstein, y Hans-Jörg Rheinberger. *Regulation: Current and Historical Themes in Theoretical Biology*. Editado por Manfred Laubichler, Peter Hammerstein, y Hans-Jörg Rheinberger. En prensa.

Laudan, Larry. *Progress and its Problems: Towards a Theory of Scientific Growth*. Berkeley: University of California Press, 1977.

Lavallé, F. "Portail Institut Pasteur."

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

Law, John. "Sur la tactique du contrôle sociale: une introduction a la théorie de l'acteur réseau." *Cahiers du STS* (1984): 106-126.

Lederberg, Joshua. "Dangers of Reprogramming Cells." *Science* 158, no. 799 (1967): 313.

Lederberg, Joshua. "CSHL: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology." 1946. <http://library.cshl.edu/symposia/1946/index.html>.

Lederberg, Joshua. "Gene Recombination and Linked Segregations in Escherichia Coli." *Genetics* 32, no. 5 (1947): 505-525.

Lederberg, Joshua. *How DENDRAL was conceived and born. Stanford technical reports 048087-54, Knowledge Systems Laboratory report no. KSL 87-54*. Stanford: Stanford University.

Ledley, Robert S. "Digital Electronic Computers in Biomedical Science." *Science* 130, (1959): 1225-34.

Lenoir, Timothy, "De *Shaping Biomedicine as an Information Science*." En *Proceedings of the 1998 Conference on the History and Heritage of Science Information Systems*. Editado por Mary Ellen Bowden, Trudi Bellardo Hahn y Robert V. Williams, 27-45. Medford: Information Today, Inc., 1999.

Leonelli, Sabina. "Performing abstraction. Two ways of modeling *Arabidopsis thaliana*." *Biology and Philosophy* 23, no. 4 (2008): 509-528.

Levine, Michael, y Robert Tjian. "Transcription Regulation and Animal Diversity." *Nature* 424, no. 6945 (2003): 147-151.

Levins, Richard. "The Strategy of Model Building in Populational Biology." *American Scientist*. 54, no. 4 (1966):421-431.

Lewin, Benjamin and Andrés Aguilera López. *Genes: 2*. 2a ed. Barcelona: Reverté, 1996.

Lewis, Edward B. "A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*." *Nature* 276, no. 5688 (1978): 565-570.

Lewis, I M. "Bacterial variation with special reference to behavior of some mutable strains of colon bacteria in synthetic media." *Journal of Bacteriology* 28, no. 6 (1934): 619-639.

Li, Enhu, y Eric H. Davidson. "Building Developmental Gene Regulatory Networks." *Birth Defects Res C Embryo Today* 87, no. 2 (2009): 123-130.

Longabaugh, William. *BioTapestry User's Guide. Revision A*. Bolouri Group, Institute for Systems Biology, 2005.

Longino, Helen E. *Science as Social Knowledge: Values and Objectivity in Scientific Inquiry*. Princeton: Princeton University Press, 1990.

Luhmann, Niklas. *El derecho de la sociedad*. México: Universidad Iberoamericana, 2002.

Luhmann, Niklas. *La sociedad de la sociedad*. México: Universidad Iberoamericana - Herder, 2007.

Luna, Matilde. "Redes sociales." *Revista Mexicana de Sociología* Año LXVI, no. Especial Octubre (2004): 59-75.

Luria, Salvador, Max Delbrück, y Thomas F. Anderson. "Electron Microscope Studies of Bacterial Viruses." *Journal of Bacteriology* 46, no. 1 (1943): 57-77.

Lwoff, André y Agnès Ullmann. *Origins of Molecular Biology: A Tribute to Jacques Monod*. Editado por André Lwoff y Agnès Ullmann. New York: Academic Press, 1979.

Lwoff, André y Antoinette Gutmann. "Recherches sur un Bacillus megatherium lysogène." *Annales de l'Institut Pasteur* 78, (1950): 711-739.

Lwoff, André y Marguerite Lwoff. "Sur la nature du facteur V. Studies on codehydrogenases I & II." *Proceedings of the Royal Society of London* 122, (1937): 352.

Lwoff, André, Louis Siminovitch, y Niels Kjeldgaard. "Induction of the production of bacteriophages in lysogenic bacteria." *Annales de l'Institut Pasteur* 79, no. 6 (1950): 815-859.

Lwoff, André. "De Jacques Lucien Monod 1910-1976." En *Origins of Molecular Biology. A Tribute to Jacques Monod*, Editado por André Lwoff y Agnès Ullmann. New York: Academic Press, 1979.

Lwoff, André. "Lysogeny." *Bacteriological Reviews* 17, (1953): 269-337.

Machamer, Peter K, Lindley Darden, y Carl F. Craver. "Thinking About Mechanisms." *Philosophy Of Science* 67, no. 1 (2000): 1-25.

Mainzer, Klaus. *Thinking in Complexity*. Nueva York: Springer, 2003.

March, James G y Herbert A. Simon. *Organizations*. New York: Wiley, 1958.

Marcos, Alfredo. *Filosofía de la Ciencia: Nuevas Dimensiones*. México: FCE, 2009.

Marks, Jonathan, C. W. Schmid, y Vincent Sarich. "DNA hybridization as a guide to phylogeny: Relations of the Hominoidea". *Journal of Human Evolution* 17 (1988): 769-786.

Marks, Jonathan. *What it means to be 98% chimpanzee: apes, people, and their genes*. Berkeley: University of California Press, 2002.

Martelle, Scott. "Seaside Lab Gives Urchins Deep Purpose." *Los Angeles Times*, 17 Feb. 2003, secc. California Local.

Martínez, Sergio F y Edna Suárez. *Ciencia y tecnología en sociedad*. México: Limusa/UNAM, 2008.

Martínez, Sergio F. *Geografía de las Prácticas Científicas*. México: IIF-UNAM, 2003.

Massini, Rudolf. "Über einen in biologischer Beziehung interessanten kolistamm (*Bacterium coli mutabile*)." *Arch. F. Hygiene* 61, (1907): 256-299.

McShea, Daniel. "A Complexity Drain on Cells in the Evolution of Multicellularity." *Evolution* 56, no. 3 (2002): 441-452.

McShea, Daniel. "Metazoan Complexity and Evolution: Is There a Trend?" *Evolution* 50, no. 2 (1996): 477-492.

- Medawar, Peter M. *The Art of the Soluble*. Reino Unido: Penguin Books, 1967.
- Mintzberg, Henry. "The design school: reconsidering the basic premises of strategic management." *Strategic Management Journal* 11, no. 3 (1990): 171-195.
- Mirsky, Alfred E. y Linus Pauling. "On the Structure of Native, Denatured, and Coagulated Proteins." *PNAS*. 22, no. 7 (1936): 439-447.
- Mitchell, Sandra. *Biological Complexity and Integrative Pluralism*. Reino Unido: Cambridge University Press, 2003.
- Monod, Jacques y Ernest Borek. *Of Microbes and Life*. New York: Columbia University Press, 1971.
- Monod, Jacques, Jean-Pierre Changeux y François Jacob. 1963. "Allosteric proteins and cellular control systems." *Journal of Molecular Biology* 6, (1963): 306-329.
- Monod, Jacques, Jeffries Wyman y Jean-Pierre Changeux. "On the nature of allosteric transitions: a plausible model." *Journal of Molecular Biology* 12, (1965):88-118.
- Monod, Jacques. "The Growth of Bacterial Cultures." *Annual Review of Microbiology* 3, (1949): 371-394.
- Monod, Jacques. "The phenomenon of enzymatic adaptation and its bearing on problems of genetics and cellular differentiation." *Growth Symposium XI*, (1947): 150-151.
- Monod, Jacques. *From enzymatic adaptation to allosteric transitions*. Nobel Lecture Dic. 11, 1965.
- Monod, Jacques. *Recherches sur la croissance des cultures bactériennes*. Paris: Hermann, 1941.
- Moody, Glyn. *Digital code of life*. Hoboken: John Wiley & sons, Inc., 2004
- Morange, Michel. "De *The Difficulties for the Creators of the Operon Model to Move Towards Theoretical Biology*." En *Regulation: Current and Historical Themes in Theoretical Biology*, Editado por Manfred D. Laubichler, Peter Hammerstein, y Hans-Jörg Rheinberger. En prensa.
- Morange, Michel. "What History Tells Us XVII. Conrad Waddington and *The nature of life*" *Journal of Biosciences* 34, no. 2 (2009): 195-198.
- Morange, Michel. 2008. "Boris Ephrussi's continuing efforts to create a genetics of differentiation." *Journal of Biosciences* 33, (2008):21-25.
- Morange, Michel. *A History of Molecular Biology*. Cambridge: Harvard University Press, 1998.
- Morgan, Mary y Margaret Morrison. *Models as Mediators*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

Morgan, Thomas H. *Embryology and Genetics*. New York: Columbia University Press, 1934.

MPIWG Department III (Director: Hans-Joerg Rheinberger). *MPIWG Research Report 2006–2007*, 2007: 117-159

Müller, Hermann J. “Artificial transmutation of the gene.” *Science* 66, no. 1699 (1927): 84-87.

Müller-Hill, Benno. *The Lac Operon: A Short History of a Genetic Paradigm*. Berlín: Walter de Gruyter, 1996.

Myers, Greg. “De Making discovery: narratives of split genes.” En *Narrative in Culture: The Uses of Storytelling in the Sciences, Philosophy, and Literature*, Editado por Cristopher Nash, 102-126. Londres: Routledge, 1990.

Newell, Allen y Herbert A. Simon. *Human Problem Solving*. New Jersey: Prentice-Hall, 1972.

Nicolis, Grégoire y Ilya Prigogine. *Exploring Complexity*. New York: W.H. Freeman and Company, 1989.

Nirenberg Marshall W, y J. Heinrich Matthaei. “The Dependence of Cell-Free Protein Synthesis in *E.Coli* upon Naturally Ocurring or Synthetic Polyribonucleotides” *PNAS* 47, no. 10 (1961):1588-1602.

Norris, Christopher. *Quantum Theory and the Flight from Realism*. Nueva York: Routledge, 2000.

November, Joseph A. “Digitizing life: the introduction of computers to biology and medicine.” Tesis doctoral: Universidad de Princeton, 2006.

November, Joseph A. “LINC: biology's revolutionary little computer.” *Endeavour* 28, no. 3 (2004): 125-131.

Olby, Robert C. *El camino hacia la doble hélice*. Madrid: Alianza Editorial, 1991.

Olby, Robert C. *The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA*. Seattle: University of Washington Press, 1974.

Orgel, Leslie E y Francis Crick. “Selfish DNA: the ultimate parasite.” *Nature* 284, no. 5757 (1980): 604-607.

Orsenigo, Luigi, Fabio Pammolli, y Massimo Riccaboni. “Technological change and network dynamics: lessons from the pharmaceutical industry” *Research Policy* 30, no. 3 (2001): 485-508.

Oxford English Dictionary. Oxford: Oxford University Press, 1966.

Oyama, Susan. *The Ontogeny of Information*. Durham: Duke University Press, 1985.

Pallen, Mark. "Escherichia Coli: From Genome Sequences to Consequences (Or "Ceci N'est Pas Un Elephant...")." *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 17, no. 2 (2006): 114-116.

Pardee, Arthur B, François Jacob, y Jacques Monod. "The genetic control and cytoplasmic expression of 'inducibility' in the synthesis of β -galactosidase by *E. coli*." *Journal of Molecular Biology* 1, (1959): 165-178.

Pardee, Arthur B. "PaJaMas in Paris." *Trends in Genetics* 18, no. 11 (2002): 585-587.

Paul, John. "General theory of chromosome structure and gene activation in Eukaryotes." *Nature* 238, no. 5365 (1972): 444-446.

Peterson, Kevin J y Eric H. Davidson. "Regulatory evolution and the origin of the bilaterians." *PNAS* 97, no. 9 (2000): 4430-4433.

Peyrieras, Nadine y Michel Morange. "The study of lysogeny at the Pasteur Institute (1950-1960): an epistemologically open system." *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci* 33, no. 3 (2002): 419-430.

Pickering, Andrew. *The Mangle of Practice*. Chicago: The University of Chicago Press, 1995.

Pigliucci, Massimo. "Do we need an extended evolutionary synthesis?" *Evolution* 61, no. 12 (2007): 2743-2749.

Polanyi, Michael. "Problem Solving." *British Journal for the Philosophy of Science* 8, no. 30 (1957): 89-103.

Poster: The Sea Urchin. *Science* 314, no. 5801 (2006): 938a.

Price, Derek J. De Solla. *Little Science, Big Science*. New York: Columbia University Press, 1963.

Ptashne, Mark. "Isolation of the lambda phage repressor." *PNAS* 57, no. 2 (1967): 306-313.

Rabinow, Paul. *Making PCR: A Story of Biotechnology*. Chicago: University Of Chicago Press, 1996.

Ramillon, Vincent. *Les deux génomiques*. Tesis doctoral. Paris: Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales, 2007.

Regnér, Patrick. *Complexity and multiple rationalities in strategy processes*. Londres: Sage, 2001.

Reichenbach, Hans. *Experience and Prediction. An Analysis of the Foundations and the Structure of Knowledge*. Chicago: University Of Chicago Press, 1938.

Reiser, Leonore, Lukas A. Mueller, y Seung Yon Rhee. "Surviving in a sea of data: a survey of plant genome data resources and issues in building data management systems." *Plant Molecular Biology* 48, no. 1-2 (2002): 59-74.

Rheinberger, Hans-Jörg. "Experimental complexity in biology : Some epistemological and historical remarks." *Philosophy of Science* 64, Proceedings (1997a): S245-S254.

Rheinberger, Hans-Jörg. "Recent science and its exploration: the case of molecular biology." *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40, no. 1 (2009): 6-12.

Rheinberger, Hans-Jörg. *Toward a History of Epistemic Things. Synthesizing Proteins in the Test Tube*. Stanford: Stanford University Press, 1997b.

Richardson, Robert C. "Complexity, Self-Organization and Selection." *Biology and Philosophy* 16, no. 5 (2001): 653-682.

Robins, Kevin, y Frank Webster. *Times of the Technoculture: From the information society to the virtual life*. Londres: Routledge, 1999.

Rogers, John. "Genes in pieces." *New Scientist*, 5 Ene. 1978, 18-20.

Rorty, Richard. *Philosophy and the Mirror of Nature*. Princeton: Princeton University Press, 1979.

Rouse, Joseph. *Engaging Science*. New York: Cornell University Press, 1996.

Rubinstein, Ariel. *Modeling Bounded Rationality*. Cambridge: MIT Press, 1998.

Saget, Hubert. *L'Essor de la Biologie Moleculaire, 1950-1965. Cahiers d'histoire et de philosophie des sciences*. Paris: Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Centre de Documentation Sciences Humaines (CDSH), 1978.

Sambrook, Joe. "Adenovirus Amazes at Cold Spring Harbor." *Nature* 268, no. 5616 (1977): 101-104.

Sanger, Frederick, S. Nicklen, y A. R. Coulson. "DNA sequencing with chain-terminating inhibitors." *PNAS* 74, no. 12 (1977): 5463-5467.

Sarich, Vincent M, C. W. Schmid, y Jonathan Marks, J. 1989. "DNA hybridization as a guide to phylogeny: A critical appraisal" *Cladistics* 5 (1989):3-32.

Sayre, Anne. *Rosalind Franklin and DNA*. New York: Norton, 1978.

Scott MP. Reseña de *Gene Activity in Early Development*, por Eric H. Davidson. (1986)

Shapin, Steven y Simon Schaffer. *Leviathan and the Air Pump*. New Jersey: Princeton University Press, 1985.

Shapin, Steven. *The Scientific Life: A Moral History of a Late Modern Vocation*. Chicago: University Of Chicago Press, 2008.

Shatzki, Theodore R, Karin Knorr Cetina, y Eike Von Savigny. *The Practice Turn in Contemporary Theory*. Editado por Theodore R. Shatzki, Karin Knorr Cetina, y Eike Von Savigny. New York: Routledge, 2001.

Sibley, Charles G, and Jon E. Ahlquist. "DNA Hybridization Evidence of Hominoid Phylogeny: Results from an Expanded Data Set." *Journal of Molecular Evolution* 26, no. 1-2 (1987): 99-121.

Sibley, Charles G, y Jon E. Ahlquist. "The Phylogeny of the Hominoid Primates, as Indicated by DNA-DNA Hybridization." *Journal of Molecular Evolution* 20, no. 1 (1984): 2-15.

Sibley, Charles G, y Jon E. Ahlquist. *Phylogeny and Classification of Birds: A study in Molecular Evolution*. New Haven: Yale University Press, 1990.

Simon, Herbert A. "The Architecture of Complexity." *Proceedings of the American Philosophical Society* 106, no. 6 (1962): 467-482.

Simon, Herbert A. *Models of Discovery*. Dordrecht: Reidel, 1977.

Simon, Herbert A. *Sciences of the Artificial*. Cambridge: MIT Press, 1969.

Smith, Lloyd M. "Automated DNA Sequencing and the Analysis of the Human Genome." *Genome* 31, no. 2 (1989): 929-37.

Smith, Lloyd, y Leroy Hood. "Mapping and sequencing the human genome: how to proceed." *Bio/Technology* 5, no. 9 (1987): 933-939.

Sole, Ricard V, Brian Goodwin, y Ricard Solé. *Signs of Life: How Complexity Pervades Biology*. Princeton: Princeton University Press, 2002.

Spinrad, R. J. "Automation in the Laboratory. On-Line Computers Are Providing New Freedom in the Design and Conduct of Experiments." *Science* 158, no. 797 (1967): 55-60.

Srinivasan, Ananth y Dov Te'eni. "Modeling as Constrained Problem Solving: An Empirical Study of the Data Modeling Process." *Management Science* 41, no. 3 (1995): 419-434.

Stacey, Ralph D, Douglas Griffin, y Patricia Shaw. *Complexity and Management. Fad or Radical Challenge?*. Londres: Routledge, 2000.

Stent, Gunther S. "That Was the Molecular Biology That Was." *Science* 160, no. 3826 (1968): 390-395.

Stent, Gunther S. "The Operon: On its Third Anniversary" *Science* 150, no. 3702 (1965): 1408

Stent, Gunther, James Watson, y John Cairns. *Phage and the Origins of Molecular Biology*. Editado por Gunther Stent, James Watson, y John Cairns. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1966.

Stephenson, Marjory y Ernest F. Gale. "The adaptability of glucozymase and galactozymase in *Bacterium coli*." *Biochemical Journal* 31, no. 8 (1937): 1311-1315.

Stephenson, Marjory y John Yudkin. "Galactozymase considered as an adaptive enzyme." *Biochemical Journal* 30, no. 3 (1936): 506-514.

Stephenson, Marjory y Leonard H. Strickland. "Hydrogenlyases, bacterial enzymes liberating molecular hydrogen." *Biochemical Journal* 26, no.3 (1932): 712-724.

Suárez, Edna, y Víctor H. Anaya. "History, objectivity, and the construction of molecular phylogenies." *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 39 (2008):451-468.

Suárez, Edna. "Why sequences matter. The long and winding road of molecular data in evolutionary biology" *Journal of the History of Biology*, aceptado (Journal of the History of Biology).

Suárez, Edna. "El Origen de Disciplinas Científicas como Integración de Tradiciones: el Caso de la Evolución Molecular." Tesis de doctorado, Facultad de Ciencias, UNAM, 1996.

Suárez, Edna. "Satellite-DNA: a case study for the evolution of experimental techniques." *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 32, no. 1 (2001): 31-57.

Suárez, Edna. "The Rhetoric of Informational Molecules: Authority and Promises in the Early Study of Molecular Evolution." *Science in Context* 20, no. 4 (2007): 649-677.

Suárez, Edna. *Going Molecular in Evolution. Evolutionary Biology and the Origins of Genomics (1960-1990)*. Borrador en preparación, 2008.

Suskind, Sigmund R y Loretta I. Kurek. "On a mechanism of suppressor gene regulation of Tryptophan synthetase activity in *Neurospora crassa*." *PNAS* 45, no. 2 (1959): 193-196.

Tatum, Edward L. y Joshua Lederberg. "Gene Recombination in the Bacterium *Escherichia Coli*." *Journal of Bacteriology* 53, no. 6 (1947): 673-684

Taylor, Peter J. *Unruly Complexity: Ecology, Interpretation, Engagement*. Chicago: University Of Chicago Press, 2005.

The International Human Genome Mapping Consortium. "A Physical Map of the Human Genome." *Nature* 409, no. 6822 (2001): 934-941.

The White House Office of the Press Secretary. "Remarks Made by the President, Prime Minister Tony Blair of England (via satellite), Dr. Francis Collins, Director of the National Human Genome Research Institute, and Dr. Craig Venter, President and Chief Scientific Officer, Celera Genomics Corporation, on the Completion of the First Survey of the entire Human Genome Project", 26 Jun. 2000.

Thompson, Michael y Alex Trisoglio. "De *Managing the unmanageable*." En *Saving the seas: values, scientists, and international governance*, Editado por L. Anathia Brooks y Stacey D. Vandever, 107-127. Centreville: University of Maryland Sea Grant Publications, 1997.

Toulmin, Stephen. *Human Understanding. The Collective Use and Evolution of Concepts*. New Jersey: Princeton University Press, 1972.

Tsanev, Roumen, y B. Sendov. "Possible Molecular Mechanism for Cell Differentiation in Multicellular Organisms." *Journal of Theoretical Biology* 30, no. 2 (1971): 337-393.

Turner, Stephen. *The Social Theory of Practices*. Chicago: The University Of Chicago Press, 1994.

Urry, John. "The Complexities of the Global." *Theory, Culture & Society* 22, no. 5 (2005): 235-254.

Van Fraassen, Bas. "To Save the Phenomena." *Journal of Philosophy* 73, (1976): 623-632.

Venter, J. Craig, Mark D. Adams, Eugene W. Myers, Peter W. Li, Richard J. Mural, Granger G. Sutton, Hamilton O. Smith, Mark Yandell, Cheryl A. Evans, Robert A. Holt, Jeannine D. Gocayne, Peter Amanatides, Richard M. Ballew, Daniel H. Huson, Jennifer R. Wortman, Qing Zhang, Chinnappa D. Kodira, Xiangqun H. Zheng, Lin Chen, Marian Skupski, Gangadharan Subramanian, Paul D. Thomas, Jinghui Zhang, George L. Gabor Miklos, Catherine Nelson, Samuel Broder, Andrew G. Clark, Joe Nadeau, Victor A. McKusick, Norton Zinder, Arnold J. Levine, Richard J. Roberts, Mel Simon, Carolyn Slayman, Michael Hunkapiller, Randall Bolanos, Arthur Delcher, Ian Dew, Daniel Fasulo, Michael Flanigan, Liliana Florea, Aaron Halpern, Sridhar Hannenhalli, Saul Kravitz, Samuel Levy, Clark Mobarry, Knut Reinert, Karin Remington, Jane Abu-Threideh, Ellen Beasley, Kendra Biddick, Vivien Bonazzi, Rhonda Brandon, Michele Cargill, Ishwar Chandramouliswaran, Rosane Charlab, Kabir Chaturvedi, Zuoming Deng, Valentina Di Francesco, Patrick Dunn, Karen Eilbeck, Carlos Evangelista, Andrei E. Gabrielian, Weiniu Gan, Wangmao Ge, Fangcheng Gong, Zhiping Gu, Ping Guan, Thomas J. Heiman, Maureen E. Higgins, Rui-Ru Ji, Zhaoxi Ke, Karen A. Ketchum, Zhongwu Lai, Yiding Lei, Zhenya Li, Jiayin Li, Yong Liang, Xiaoying Lin, Fu Lu, Gennady V. Merkulov, Natalia Milshina, Helen M. Moore, Ashwinikumar K Naik, Vaibhav A. Narayan, Beena Neelam, Deborah Nusskern, Douglas B. Rusch, Steven Salzberg, Wei Shao, Bixiong Shue, Jingtao Sun, Zhen Yuan Wang, Aihui Wang, Xin Wang, Jian Wang, Ming-Hui Wei, Ron Wides, Chunlin Xiao, Chunhua Yan, Alison Yao, Jane Ye, Ming Zhan, Weiqing Zhang, Hongyu Zhang, Qi Zhao, Liansheng Zheng, Fei Zhong, Wenyan Zhong, Shiaoping C. Zhu, Shaying Zhao, Dennis Gilbert, Suzanna Baumhueter, Gene Spier, Christine Carter, Anibal Cravchik, Trevor Woodage, Feroze Ali, Huijin An, Aderonke Awe, Danita Baldwin, Holly Baden, Mary Barnstead, Ian Barrow, Karen Beeson, Dana Busam, Amy Carver, Angela Center, Ming Lai Cheng, Liz Curry, Steve Danaher, Lionel Davenport, Raymond Desilets, Susanne Dietz, Kristina Dodson, Lisa Doup, Steven Ferriera, Neha Garg, Andres Gluecksmann, Brit Hart, Jason Haynes, Charles Haynes, Cheryl Heiner, Suzanne Hladun, Damon Hostin, Jarrett Houck, Timothy Howland, Chinyere Ibegwam, Jeffery Johnson, Francis Kalush, Lesley Kline, Shashi Koduru, Amy Love, Felecia Mann, David May, Steven McCawley, Tina McIntosh, Ivy McMullen, Mee Moy, Linda Moy, Brian Murphy, Keith Nelson, Cynthia Pfannkoch, Eric Pratts, Vinita Puri, Hina Qureshi, Matthew Reardon, Robert Rodriguez, Yu-Hui Rogers, Deanna Romblad, Bob Ruhfel, Richard Scott, Cynthia Sitter, Michelle Smallwood, Erin Stewart, Renee Strong, Ellen Suh, Reginald Thomas, Ni Ni Tint, Sukyee Tse, Claire Vech, Gary Wang, Jeremy Wetter, Sherita Williams, Monica Williams,

Sandra Windsor, Emily Winn-Deen, Keriellen Wolfe, Jayshree Zaveri, Karena Zaveri, Josep F. Abril, Roderic Guigó, Michael J. Campbell, Kimmen V. Sjolander, Brian Karlak, Anish Kejariwal, Huaiyu Mi, Betty Lazareva, Thomas Hatton, Apurva Narechania, Karen Diemer, Anushya Muruganujan, Nan Guo, Shinji Sato, Vineet Bafna, Sorin Istrail, Ross Lippert, Russell Schwartz, Brian Walenz, Shibu Yooseph, David Allen, Anand Basu, James Baxendale, Louis Blick, Marcelo Caminha, John Carnes-Stine, Parris Caulk, Yen-Hui Chiang, My Coyne, Carl Dahlke, Anne Deslattes Mays, Maria Dombroski, Michael Donnelly, Dale Ely, Shiva Esparham, Carl Fosler, Harold Gire, Stephen Glanowski, Kenneth Glasser, Anna Glodek, Mark Gorokhov, Ken Graham, Barry Gropman, Michael Harris, Jeremy Heil, Scott Henderson, Jeffrey Hoover, Donald Jennings, Catherine Jordan, James Jordan, John Kasha, Leonid Kagan, Cheryl Kraft, Alexander Levitsky, Mark Lewis, Xiangjun Liu, John Lopez, Daniel Ma, William Majoros, Joe McDaniel, Sean Murphy, Matthew Newman, Trung Nguyen, Ngoc Nguyen, Marc Nodell, Sue Pan, Jim Peck, Marshall Peterson, William Rowe, Robert Sanders, John Scott, Michael Simpson, Thomas Smith, Arlan Sprague, Timothy Stockwell, Russell Turner, Eli Venter, Mei Wang, Meiyuan Wen, David Wu, Mitchell Wu, Ashley Xia, Ali Zandieh, y Xiaohong Zhu. "The Sequence of the Human Genome." *Science* 291, no. 5507 (2001): 1304-1351.

Venter, J. Craig, Mark D. Adams, Granger G. Sutton, Anthony R. Kerlavage, Hamilton O. Smith, y Michael Hunkapiller. "Shotgun Sequencing of the Human Genome." *Science* 280, no. 5369 (1998): 1540-1542.

Volberda, Henk W y Tom Elfring. *Rethinking Strategy*. Editado por Henk W. Volberda y Tom Elfring. Londres: Sage Publications, 2001.

Von Bertalanffy, Ludwig. *General Systems Theory*. New York: George Braziller Inc, 1968.

Waddington, Conrad Hal. "Gene regulation in higher cells." *Science* 166, no. 3905 (1969): 639-640.

Wagner, Andreas. "Robustness against mutations in genetic networks of yeast." *Nature Genetics* 24, no. 4 (2000): 355-361.

Waring, Michael y Roy J. Britten. "Nucleotide Sequence Repetition: A Rapidly Reassociating Fraction of Mouse DNA." *Science* 154, no. 3750 (1966): 791-794.

Watson, James D. *Molecular biologists and political realities*. Director's Report in the Annual Report of Cold Spring Harbor Laboratory, 5-13. 1977.

Watson, James D. *Molecular Biology of the Gene*. 2a ed. Menlo Park: W.A. Benjamin, Inc, 1970.

Watson, James D. *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of DNA*. Editado por Gunther S. Stent. New York: Norton, 1980.

Watson, James D. y Francis Crick. "A structure for deoxyribose nucleic acids." *Nature* 171, no. 4356 (1953):737-738.

Weaver, Warren. "From *Free Science*." In *Science and Imagination*, Editado por Warren Weaver, 10-14. New York: Basic Books, 1967.

Weber, Marcel. "De *Walking on the chromosome: Drosophila and the molecularization of development.*" En *From Molecular Genetics to Genomics: The Mapping Cultures of Twentieth Century Genetics*, Editado por Jean-Paul Gaudillière y Hans-Jörg Rheinberger, 63-78. Londres: Routledge, 2004.

Wellman, Barry. "Computer networks as social networks." *Science* 293, no. 5537 (2001): 2031-2034.

Wigley, Mark. "Network Fever." *Grey Room* 4 (2001): 82-122

Wimsatt, William C. "Complexity and Organization," *Philosophy of Science* 1, (1974): 67-86.

Wimsatt, William C. "De *Reductionist Research Strategies and Their Biases in the Units of Selection Controversy.*" En *Scientific Discovery: Case Studies*, Editado por Thomas Nickles, 213-259. Dordrecht: D. Reidel, 1980.

Wimsatt, William C. "The Ontology of Complex Systems: Levels of Organization, Perspectives, and Causal Thickets." *Canadian Journal of Philosophy* 20, Suplemento (1994): 207-274.

Winnacker, Ernst-Ludwig. "Interdisciplinary sciences in the 21st century." *Current Opinion in BioTechnology* 14, no. 3 (2003): 328-331.

Wollman, Élie and François Jacob. *Sexuality and the Genetics of Bacteria*. New York: Academic Press, 1961.

Wollman, Élie y François Jacob. "Sur le mécanisme du transfert de material genetique aux cours de la recombination chez *Escherichia coli.*" *Comptes Rendus Acad Sci.* 240, (1955)2449-2451.

Wollman, Eugène y Elisabeth Wollman. "Fixite et variabilite des caracteres chez les bacteriophage: proprietes antigens." *Compt Rend Soc Biol* 84, (1921):332.

Wouters, Paul, Anne Beaulieu, and Han Woo Park. *Knowledge production in the new digital networks*. Network Research and Digital Information (Nerdi) NIWI-KNAW http://www.niki.knaw.nl/en/nerdi2/research_programme/toon, 2002.

Yoxen, Edward. "De *Giving Life a New Meaning: The Rise of the Molecular Biology Establishment.*" En *Scientific Establishments and Hierarchies, Sociology of the Sciences*, Vol 6. Editado por Norbert Elias, Herminio Martins, y Richard Whitley, 123-143. Dordrecht: Reidel Publishing, 1982.

Yoxen, Edward. "The role of Schroedinger in the rise of molecular biology." *History of Science* 17, (1979): 17-52.

Yuh, Chiou-Hwa y Eric H. Davidson. "Modular cis-regulatory organization of Endo16, a gut-specific gene of the sea urchin embryo." *Development* 122, no. 4 (1996): 1069-1082.

Yuh, Chiou-Hwa, Hamid Bolouri, y Eric H. Davidson. "Genomic Cis-Regulatory Logic: Experimental and Computational Analysis of a Sea Urchin Gene." *Science* 279, no. 5358 (1998): 1896-1902.

Zuckerandl, Emile. "A Possible Role of "Inert" Heterochromatin in Cell Differentiation. Action of and Competition For 'Locking' Molecules." *Biochimie* 56, no. 6-7 (1974): 937-954.

Zuckerandl, Emile. "Junk DNA and sectorial gene repression." *Gene* 205, (1997): 323-343.

Laubichler, Manfred. 2009. From Darwin to Davidson: Episodes in the History of a Mechanistic Theory of Evolution and Development. Ponencia presentada el 11 de julio de 2009 en el congreso bianual de la ISHPSSB, Brisbane, Australia.

James Griesemer. 2002. What is "Epi" about Epigenetics? En G. Vandevijver, L. Vanspeybroeck y D. Dewaele (eds.). From Epigenesis to Epigenetics: The Genome in Context. *Annals of the New York Academy of Sciences* 981: 97-110.

Conrad Hal Waddington. 1959. Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. *Nature* 183(4676): 1654-1655.

McCarthy, BJ y Hoyer, BH. 1964. Identity of DNA and diversity of messenger RNA molecules in normal mouse tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 52: 915-922.

Suárez, Edna. Making room for new faces. Evolution, genomics and the growth of bioinformatics, en prensa (*History and Philosophy of the Life Sciences*).

Ankeny, Rachel A. 2007. Wormy Logic: Model Organisms as Case-Based Reasoning. En Creager, Angela, Lunbeck, Elizabeth y M. Norton Wise (eds.). *Science Without Laws*. Duke University Press, Durham, pp. 46-58.

Susan Wright. 1994. *Molecular Politics*. The University of Chicago Press, London.

Glosario

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

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

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

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

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

Ascidias: Son una clase de animales pertenecientes al grupo de los Urocordados que al igual que los vertebrados forman parte del “filo” conocido como Cordados. Las ascidias se distribuyen por todos los mares del planeta y en su vida adulta son “sésiles”, es decir permanecen fijas en conchas o rocas. En su etapa juvenil pasan

por un periodo larvario en el cual su forma es muy parecida a la de un renacuajo. Durante este periodo las ascidias presentan características compartidas por todos los cordados. Su desarrollo embrionario se distingue porque desde muy temprano las células que darán origen a ciertos tejidos tienen un color distintivo.

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

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

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

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

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

Biología de sistemas: Es un campo de estudio en el que además de biólogos intervienen matemáticos, físicos y programadores, el cual se enfoca en las interacciones

“complejas” entre los distintos elementos que conforman un sistema biológico. Por ejemplo, el análisis de cómo la interacción entre los diversos elementos de una célula hacen que este sistema –una célula– sea funcional y mantenga un comportamiento específico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Destino celular: En el desarrollo embrionario, comenzando con una sola célula (que sufre sucesivas divisiones) se formarán los distintos tipos de tejidos del organismo

(músculo, sistema nervioso, etc.). En este sentido se ha estudiado qué células dan origen a qué tejido, es decir cuál es el destino de las células.

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

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

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

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

Diploidía: Las células diploides tienen dos copias homólogas de cada cromosoma ($2n$), usualmente una de la madre y una del padre. En el humano, un organismo diploide, se reconocen 46 cromosomas (23×2), los gametos (células sexuales) contienen sólo 23, lo cual los hace haploides al contener una sola copia (n).

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

DNA complementario (cDNA): Es un DNA sintetizado a partir de una hebra de RNA mensajero. Para esta reacción se utiliza un tipo de enzima llamado: “transcriptasa reversa”. El cDNA suele utilizarse para clonar genes eucariotas en organismos procariotas.

DNA egoísta: Se refiere a aquellas secuencias de DNA que tienen dos propiedades distintivas: Se expanden mediante la formación de copias adicionales de ellas misma dentro del genoma; y no tienen un efecto benéfico para el organismo (lo cual no significa que sean dañinas). Por ejemplo, en los genomas de los **eucariontes**

existen secuencias conocidas como transposones los cuales se copian a sí mismos a diferentes lugares dentro del genoma, éstos elementos constituyen cerca del 45% del genoma humano.

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

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

Doble hélice: Se refiere a la estructura que adopta de manera natural el DNA, la cuál consta de dos hélices, cadenas, o hebras entrelazadas. Cada hebra se compone de una secuencia de “**nucleótidos**” unidos uno tras otro.

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

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

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

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

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

Enzimas de restricción: Son **enzimas** que cortan la hebra de DNA en un sitio específico, conocido como sitio de restricción. De manera natural le sirven a las bacterias para

reconocer secuencias ajenas y defenderse de posibles invasiones. Se utilizan como herramientas para cortar segmentos del DNA bacteriano, donde se inserta algún gen de interés. Esto permite evaluar la función del gen, así como producir copias de él para la realización de otros proyectos.

Epigenética: Se refiere a cambios sufridos en el fenotipo (la apariencia) de un organismo a través de procesos que no incluyen cambios en el DNA. Estos cambios pueden provocar una regulación genética diferente a la habitual. Un ejemplo es la formación de los diversos tejidos del organismo, los cuales emergen de la división continua de una sola célula, en la cual se deben activar genes y reprimir ciertos genes.

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

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

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

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

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

Expresión de genes: Ver “**gen activado**”.

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

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

Gen homéotico: Es un gen que regula a otros genes implicados en el desarrollo anatómico de un organismo. Forma un motivo proteico de unión al DNA –*homeodominio*– y fue descrito por primera vez en *Drosophila*, aunque se encuentra en una gran cantidad de especies de animales y plantas. Las proteínas que tienen un dominio homeótico se unen a genes que contienen elementos que pueden responder a ellos, o a **RNAm** que los contengan.

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

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

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

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

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

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

Haploidía: Ver **diploidía**.

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

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

Hibridación: Es el proceso por el cual dos hebras de ácidos nucleicos se unen. Los nucleótidos se unirán a sus complementarios bajo condiciones normales, así que dos hebras que sean idénticamente complementarias se unirán sin problema. Sin embargo, secuencias que difieran en ciertos nucleótidos no se unirán –alinearán– del todo, lo cual proporciona una medida de la similitud entre secuencias. La alineación puede ser revertida al calentar la doble hebra, este proceso se conoce como desnaturalización.

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

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

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

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

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

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

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

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

Microarreglo de DNA: Es una tecnología utilizada en la biología molecular, que permite evaluar la expresión de distintos genes de manera simultánea. Propiamente el microarreglo es una superficie sólida que contiene distintas secuencias de DNA a las cuales se unirán fragmentos de una muestra biológica, las **hibridaciones** exitosas suelen mostrarse fluorescentes. Esto permite saber cuáles de todos los genes de un organismo se expresan o no en determinadas condiciones.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Profago: Ver **lisogenia**.

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

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

Proteoma: Es el conjunto entero de proteínas expresadas por un **genoma**, célula, tejido u organismo. Específicamente, un conjunto expresado en un momento dado. Por ejemplo, el proteoma celular es la colección de proteínas que se encuentran en un tipo de célula particular bajo un conjunto de condiciones ambientales dadas. El proteoma completo de un organismo puede ser definido como el conjunto completo de las proteínas de todos los proteomas celulares. Especialmente en los eucariontes, el proteoma es más extenso que el genoma al existir un mayor número de proteínas que de genes.

Proteómica: Es el estudio del **proteoma**. Es decir, el estudio a gran escala de las estructuras y funciones de las proteínas. Para ello, existen técnicas que permiten separar las proteínas de una muestra biológica por su peso y por su carga eléctrica

simultáneamente en un gel, al teñir éste se observan distintos puntos, los cuales representan proteínas diferentes.

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

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

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

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

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

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

RNA mensajero (mRNA, ARNm, RNAm): Es el fragmento de RNA transcrito por la enzima RNA polimerasa a partir de una secuencia *-templado-* de DNA (Ver **transcripción**).

RNAM precursor (pre-mRNA): Se refiere a un estado “inmaduro” del **mRNA**. El pre-mRNA es una hebra sencilla de RNA mensajero sintetizado a partir de DNA del núcleo. Se le llama inmaduro porque sufrirá una serie de modificaciones para ser transportado al **citoplasma** y alcanzar un estado funcional (recortes, adición de secuencias).

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

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

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

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

SNP (Single Nucleotide Polimorphism): Traducido como Polimorfismo de un Nucleótido Simple. Es una variación de la secuencia de DNA que ocurre en un solo **nucleótido** (A, T, C, o G) del genoma de organismos de la misma especie. Por ejemplo, en un punto específico del **genoma** de un individuo puede estar la secuencia GACTCATT, mientras que en ese mismo punto otro individuo puede tener la secuencia GACTCGTT. Existen variaciones de este tipo entre diversas poblaciones humanas: un SNP que es común en una zona geográfica o un grupo étnico puede ser muy raro en otra. El Proyecto del Genoma Humano planteó entre sus objetivos desarrollar técnicas que permitieran identificar los SNPs tomando en cuenta que existen enfermedades relacionadas a este tipo de cambios en el genoma.

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

***Strongylocentrotus purpuratus*:** Nombre científico del erizo de mar morado, el cual habita en las costas del Pacífico de Estados Unidos y Canadá. Al igual que todos los erizos

de mar, pertenece al *filo* de los equinodermos. 7 077 de sus 23 300 genes son compartidos por los humanos, lo cual los hace genéticamente más cercanos a los humanos que la mosca de la fruta o los gusanos. Algunos genes asociados a enfermedades humanas son compartidos en los erizos.

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

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

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

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

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

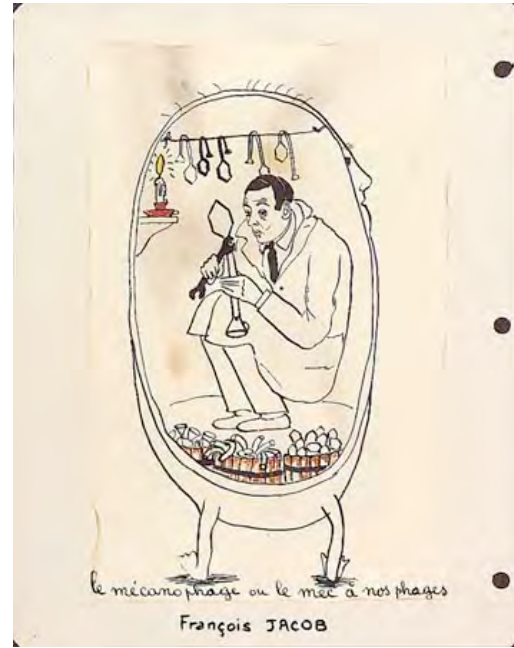
Upregulation: Es el incremento en la tasa de transcripción de un gen, proceso que se da cuando un activador provoca que la expresión de un gen aumente.

Xenopus: Es un género de ranas africanas, de las cuales existen 18 especies. La más conocida es *Xenopus laevis*, la cual es utilizada como organismo modelo en la biología del desarrollo a pesar de que llegan a su etapa reproductiva después de dos años y contiene cuatro copias ($4n$) de sus cromosomas (ver **haploide**, **diploide**). Sin embargo, los embriones de *X. laevis* son grandes y relativamente fáciles de manipular. Actualmente se sugiere el uso de una especie cercana *Xenopus tropicalis*, como un modelo más viable.

HISTORIA ILUSTRADA DEL OPERÓN
 Ilustraciones de F. Lavallé; leyendas originales de G. Cohen.



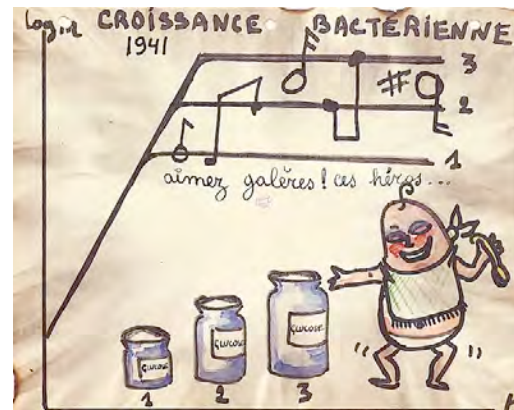
1 Descubrimiento de bacterias lisogénicas inducibles por André Lwoff. Leyenda en la ilustración: "cuando un prof-fago encuentra otro prof-fago", juego de palabras que se refiere al hallazgo de la inducción del profago por un profesor especialista en fagos (prof-fago).



2 Fagos y profagos. Leyenda en la ilustración: François Jacob, "el mecanófago o el ensamblador de nuestros fagos".



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



4 Curvas de crecimiento de *E. coli* con diferentes concentraciones de glucosa: a mayor concentración, mayor crecimiento. Leyenda en la ilustración: "Le gustan los amontonamientos! Sus héroes..."

HISTORIA ILUSTRADA DEL OPERÓN

Ilustraciones de F. Lavallé; leyendas originales de G. Cohen.



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



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



7 Élie Wollman y el coito interrumpido o la suspensión abrupta de la conjugación de bacterias. A pesar de que en la ilustración se muestran unas tijeras, el proceso fue detenido y las bacterias hembra y macho separadas al licuar el cultivo de bacterias en una licuadora común.

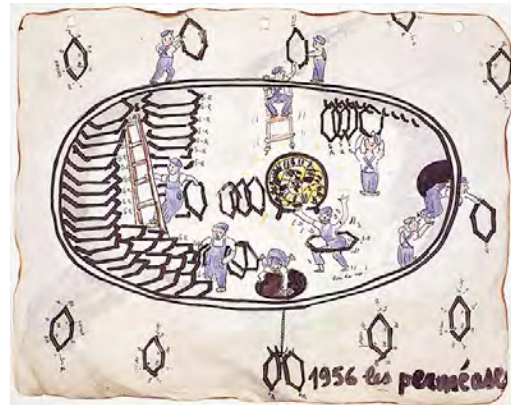


8 Retroalimentación. Control de la catálisis enzimática por el producto final de su actividad. Se aprecia la representación de un modelo cibernético: se trata de un sistema cerrado donde la acción del sistema en el ambiente causa un cambio en el ambiente, el cual se manifiesta en el sistema mediante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

HISTORIA ILUSTRADA DEL OPERÓN
 Ilustraciones de F. Lavallé; leyendas originales de G. Cohen.



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



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

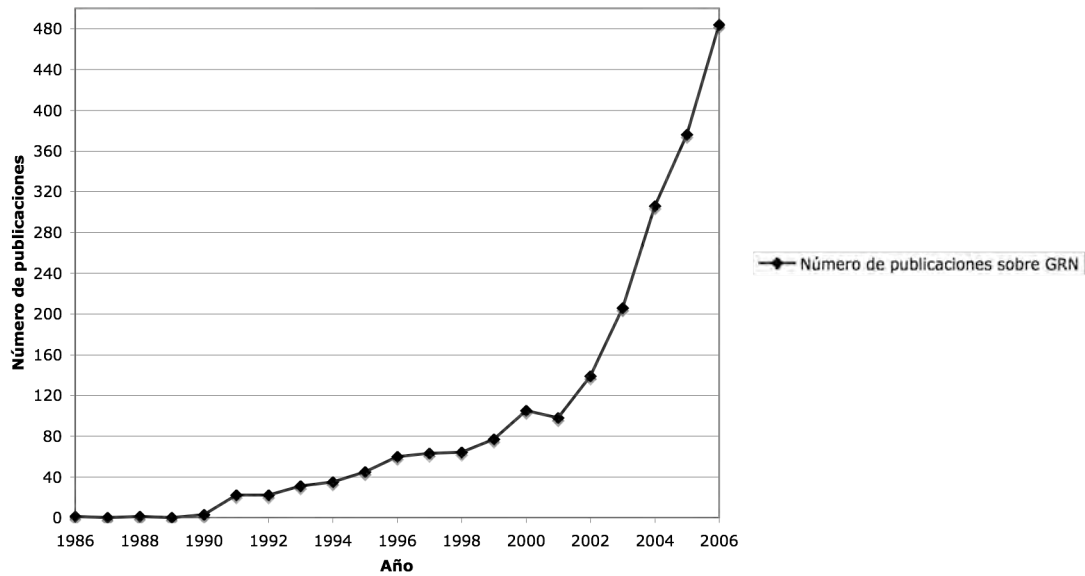


11 El gen *i* es el que controla diversas actividades enzimáticas: de la β -galactosidasa, la β -galactosida-permeasa y la galactosida-transacetilasa. Este gen especifica la síntesis del represor *lac*. Resultados de los experimentos PaJaMo.



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

Publicaciones sobre GRN según ISI Web of Knowledge



Web of KnowledgeSM Access the new version! Web of Science GO

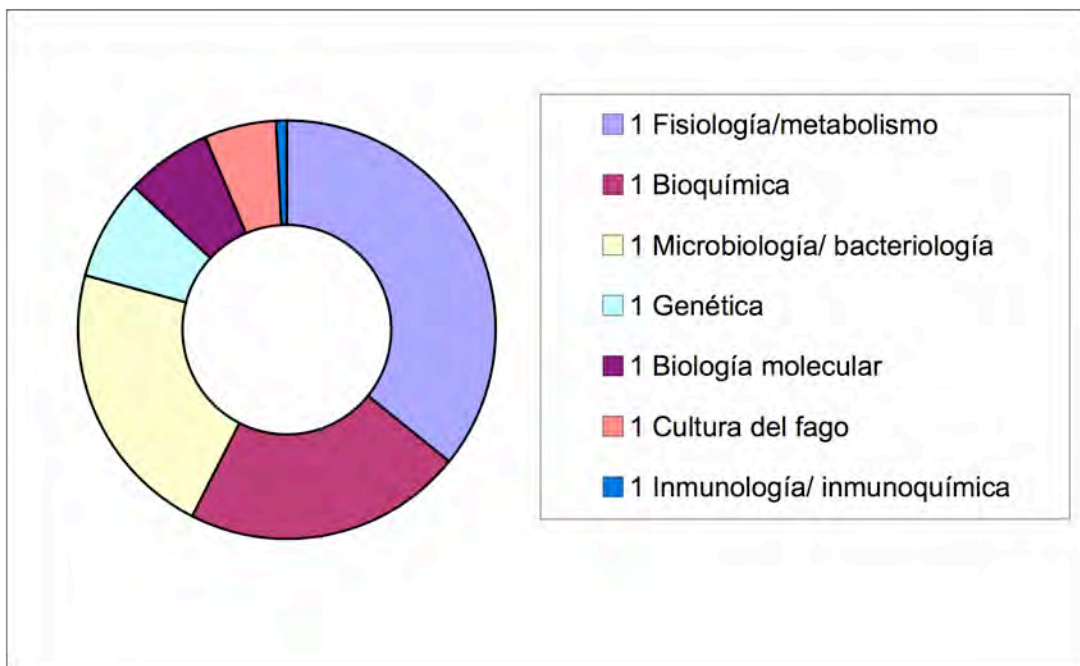
EW RECORDS	Field: Publication Year	Record Count	% of 2588	Bar Chart	SAVE ANALYSIS DATA TO FILE
<input type="checkbox"/>	1986	1	0.0386 %		
<input type="checkbox"/>	1988	1	0.0386 %		
<input type="checkbox"/>	1990	3	0.1159 %		
<input type="checkbox"/>	1991	22	0.8501 %		
<input type="checkbox"/>	1992	22	0.8501 %		
<input type="checkbox"/>	1993	31	1.1978 %		
<input type="checkbox"/>	1994	35	1.3524 %		
<input type="checkbox"/>	1995	45	1.7388 %		
<input type="checkbox"/>	1996	60	2.3184 %		
<input type="checkbox"/>	1997	63	2.4343 %		
<input type="checkbox"/>	1998	64	2.4730 %		
<input type="checkbox"/>	1999	77	2.9753 %		
<input type="checkbox"/>	2000	105	4.0572 %		
<input type="checkbox"/>	2001	98	3.7867 %		
<input type="checkbox"/>	2002	139	5.3709 %		
<input type="checkbox"/>	2003	206	7.9598 %		
<input type="checkbox"/>	2004	306	11.8238 %		
<input type="checkbox"/>	2005	376	14.5286 %		
<input type="checkbox"/>	2006	484	18.7017 %		
<input type="checkbox"/>	2007	436	16.8470 %		
<input type="checkbox"/>	2008	1	0.0386 %		

GRN

Análisis de referencias y gráfica realizados en colaboración con Layla Michán Aguirre (Facultad de Ciencias, UNAM).

INFLUENCIA DE TRADICIONES DE INVESTIGACIÓN EN LA ELUCIDACIÓN DEL MODELO DEL OPERÓN

Esta gráfica muestra todas las tradiciones de investigación representadas en el artículo clave de Jacob y Monod (1961), donde postularon el modelo del operón de regulación genética. El análisis de referencias se hizo conforme a la clasificación (cualitativa) de tradiciones de investigación de J. P. Gaudillière (1993). Este resultado concuerda con la tesis histórica que las tradiciones de fisiología-metabolismo, bioquímica y microbiología se articularon en la formación de la biología molecular (Gaudillière 1993). Pero también aparecen otras tradiciones, como la genética y la inmunología, y la cultura del fago (proveniente de Caltech) a las que Gaudillière no menciona como parte de esta articulación.



Análisis de referencias y gráfica realizados en colaboración con Layla Michán Aguirre (Facultad de Ciencias, UNAM).

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

Tabla 3.1. El paisaje de la regulación (1969-1974). Modelos y autores que entablaron alguna relación con Britten y Davidson (1969).

ARGUMENTS FOR SEQUENCING THE GENOME OF THE SEA URCHIN *STRONGYLOCENTROTUS PURPURATUS*

Eric H. Davidson (California Institute of Technology)
R. Andrew Cameron (California Institute of Technology)

FOR THE SEA URCHIN GENOME ADVISORY GROUP:

Robert C. Angerer (University of Rochester)
Lynne Angerer (University of Rochester)
Roy J. Britten (California Institute of Technology)
James A. Coffman (Stowers Institute for Medical Research)
William H. Klein (M. D. Anderson Cancer Center)
Donal Manahan (University of Southern California)
David R. McClay (Duke University)
Jonathan P. Rast (California Institute of Technology)
Victor D. Vacquier (Scripps Institute of Oceanography)

FOR BCM, HUMAN GENOME SEQUENCING CENTER:

Richard A. Gibbs, Director
George Weinstock, Co-Director

RATIONALE

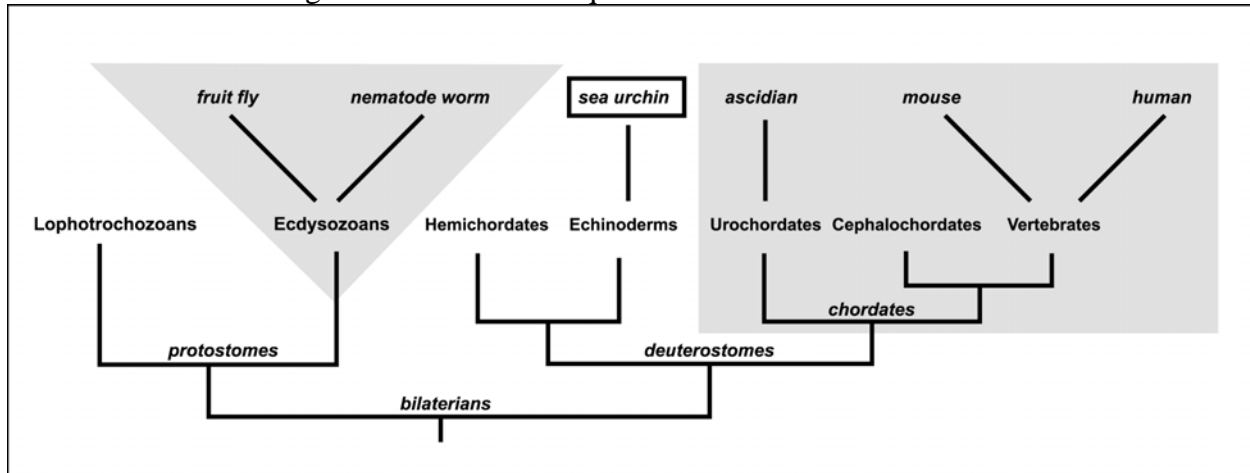
1. Introduction

There are reasons to sequence the genomes of many different animals: every animal genome holds secrets that when unlocked will yield invaluable mechanistic information that will in some measure illuminate not only our own biology but that of the rest of the world as well. However, in the case of most possible candidate genomes, it will be impossible to cash in on the potential value of the sequence without greatly augmenting scientific efforts on the species sequenced. Experimental systems that do not now exist or only barely exist in a few labs will have to be developed; comparative explorations of interspecific differences across phylogenetic distances that are often unclear will be required; and so will accumulation of repertoires of new molecular and genomic data. In contrast, to cash in on the value of a sea urchin genome sequence will require only the availability of the sequence: it will immediately be utilized by a large assemblage of active laboratories. The wise decision made to sequence the *Drosophila* and *C. elegans* genomes was based on the intense research use of these organisms and the large store of knowledge already available. Of all remaining invertebrate genomes the same is most pointedly the case for a sea urchin genome. *En passant*, one might note that by comparison there is but a tiny handful of labs focusing on ascidians, although not one but two ascidian genomes are now being sequenced. The sea urchin research community is possibly 20-40 times as large as the ascidian community.

As detailed below, we have 75 letters from scientists in the US and elsewhere in support of an effort to sequence the genome of the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus*, so the opinions summarized in this document are not merely ours alone. *S. purpuratus* is the most widely used of the several sea urchin species in use the world around, particularly for the kinds

of molecular biology research that will be most immediately impacted by availability of genomic sequence. There are reciprocal ways to look at the effect of an *S. purpuratus* genomic sequencing project, and both are true: the large amount of funds and effort expended on sea urchin research will be leveraged enormously by the availability of genomic sequence; and equally, the value of the sequencing effort will be leveraged enormously by the already extant commitment of research effort to this model system.

An important aspect of the sea urchin model system is the phylogenetic position of these animals relative to ourselves. Figure 1 shows the relative positions of echinoderms, chordates, *C. elegans* and *Drosophila* in animal phylogeny; i.e., of echinoderms, relative to the four genera of animals from which genomes are so far sequenced.



These are all either chordates or ecdysozoans. The echinoderms and the hemichordates (a little known, though very interesting group of marine worms) are sister groups. Echinoderms and hemichordates are the only other living animal forms besides the chordates in the deuterostome subgroup of the Animal Kingdom. In other words the chordates (including us) share a common ancestor with echinoderms (including sea urchins). Therefore sea urchins are more closely related to all other deuterostomes (including us) than is any deuterostome to any other animal (e.g., flies or worms). So from the standpoint of phylogenetic position the sea urchin genome would provide an invaluable outgroup for assessment of what is ancient in the regulatory architecture and functionality of our own genome, what is chordate-specific, and the origin of that which has been modified in evolution. Furthermore there remain some deep functional mysteries about genomes that can only be solved by comparative examination across great distances. For example, we noticed molecular linkages of a number of genes in the *S. purpuratus* genome that are also linked in the mammalian MHC complex on a megabase scale, even though sea urchins lack MHC genes: there must be a functional meaning to the preservation of this system of linked genes over this huge evolutionary distance, but what is it? Among the nonchordate deuterostomes the sea urchins are obviously the primary target for investment in genomics since they are the only nonchordate deuterostomes that serve as major current research models.

The detailed reasons why the *S. purpuratus* genome should be sequenced are ultimately the same reasons that people work on this and other closely-related sea urchin species. In the following we summarize the size and activity of the sea urchin research community, and the major uses of this model system in central areas of biology, viz gene regulation molecular biology; the cell biology and biochemistry of eggs, embryos, and the fertilization process; and evolutionary biology. We also briefly review its medical relevance, and then propose a genomic

sequencing strategy, in collaboration with our partners in this enterprise, Richard Gibbs and George Weinstock of the Human Genome Sequencing Center, Baylor School of Medicine.

2. The Sea Urchin Research Community

A minimum criterion of accountability in respect to the expenditure of effort and public resources needed to sequence an animal genome might be that there is a sufficient research community to properly and immediately utilize the sequence.

Table 1 provides an overview of the dimensions of the sea urchin research community. There are scores of sea urchin labs in the US, and sea urchins are also the research models in use in a number of long-standing labs in Italy, Japan, as well as other countries. Hundreds of papers are published each year describing results of research on sea urchins, and the US spends millions of dollars supporting this research each year. A small sample of the papers published in prominent scientific journals over the last two years is included at the end of this document as a bibliography: these publications display the role of this model system in many areas of biology. The sea urchin model system is most intensely used for research in gene regulatory molecular biology, molecular embryology, fertilization biology, cell biology, and evolutionary biology, but it also used for many other purposes such as marine population genetics, toxicology, nonadaptive immune system biology, and so forth.

Table 1. Parameters of the Sea Urchin Research Community

Average number of attendees at the sea urchin meeting: **150** (steady for the last several years).

The number of laboratories worldwide that use sea urchins as a primary research organism: **143**.

From the ISI database searched on the term "sea urchin", papers retrieved for 2000, 2001, 2002: **827**.

Total grant dollars for sea urchin-based research at the NIH for the last fiscal year: **\$15M**

The sea urchin research community is united and enthusiastic about the need for *S. purpuratus* genomic sequence. As direct evidence for this statement, in Appendix 1 we have excerpted some of the letters in our files from scientists whose main research model is the sea urchin. Their names and affiliations of the authors of the 75 letters of support are also listed in Appendix 1. It is obvious to one and all that in every area of mechanistic bioscience genomic sequence is an invaluable resource, whether it be for study of gene function, or regulation thereof.

The sea urchin research community has held a major meeting focussed on sea urchin developmental cell and molecular biology, that lasts for about five days every year and a half since 1981. At present this meeting is attended by about 150 people. The issue of sea urchin genomics has been a prominent topic of discussion at the recent Sea Urchin Meetings, and the Sea Urchin Genome Advisory Group was set up in consequence. The following proposal takes into account the major needs of the community. These needs are focused directly on the requirement for genomic sequence, since there are already extensive sea urchin EST data, BAC libraries for a number of sea urchin species, arrayed cDNA libraries and other preparatory genomics researches, detailed below.

Uses of Sea Urchin Embryos for Gene Regulation Molecular Biology

The area in which sea urchin research has had its major impact on the state of knowledge in gene expression and gene regulation in development. This has been true for a long time: maternal mRNA was discovered in sea urchin eggs; the first measurements that established the complexity and prevalence distribution of mRNAs in any embryo were carried out on sea urchin

embryos; the first measurements of transcription rates and average and specific mRNA turnover rates as well as of protein synthesis rates in embryos were carried out on sea urchin embryos. This was all between about 1965 and the early 1980's. These foundations of sea urchin embryo molecular biology were in turn built on the century-long earlier history of experimental work on sea urchin embryos. For example, pronuclear fusion at fertilization was first recognized in sea urchin eggs in 1879 (by Fol), and the first realization that continuing gene expression is required for embryogenesis to occur followed from experiments of Boveri carried out in 1904.

Since the mid-1980's there has been a great focus of attention in the world of sea urchin developmental biology on the regulatory molecules that drive embryonic development: transcription factors and signaling components. Because the sea urchin embryo can literally be experimentally disassembled and reassembled, because the early cell lineage is invariant and embryonic cell interactions and cell fates have been so well worked out, the molecular biology of the embryo is uncommonly well integrated with knowledge of the process of embryogenesis. In consequence, our level of understanding of early development in this embryo has achieved a paradigmatic state.

There are four technological advances that place the sea urchin embryo at the forefront of developmental regulatory genomics.

- A relatively very high throughput gene transfer system. Thousands of eggs can be injected with expression constructs in a few hours, and the transcriptional readout obtained in spatial and/or quantitative terms within a day or two.

- Technology for obtaining stable nuclear extract. Enormous numbers of sea urchin embryos are available (literally trillions of embryo nuclei are extracted each year). These extracts are used for purification and microsequencing of transcription factors, given only a known genomic DNA target site.

- Use of morpholino substituted antisense oligonucleotides, and of mRNA encoding Engrailed domain fusions. These perturbation reagents permit shut down of any specific transcriptional regulatory process at will.

- Powerful and sensitive methods for whole mount *in situ* hybridization and immunocytology. By these means normal or perturbed patterns of gene expression can be visualized at single-cell resolution in sea urchin embryos.

As a result, we know a great deal about the signaling and transcription control processes leading to cell specification in this embryo. The best characterized of all developmentally active transcriptional control systems is a sea urchin *cis*-regulatory element (the *endo16 cis*-regulatory system). The most comprehensive image of how maternal spatial cues initiate differential transcription along the animal-vegetal axis has been constructed for sea urchin embryos. The first large-scale gene regulatory network for a major process of development has been worked out for sea urchin embryos (references included in bibliography). These are all genome-based studies, and the rate of advance in this essential area, which lies at the heart of functional genomics, will accelerate immediately as genomic sequence become available.

3. Uses of Sea Urchins for the Cell Biology and Biochemistry of Eggs, Embryos, and the Fertilization Process

There are many other areas in which sea urchin research has a very high connectivity with respect to the general state of knowledge. This has long been so: for example cyclins were first observed in sea urchin eggs; the role of cell adhesion in embryogenesis was first analyzed in

sea urchins; cytonemes were discovered in sea urchin embryos. Among the areas of general interest in which sea urchin research at present provides leading contributions are:

- Ca⁺²-mediated mechanisms of metabolic activation on fertilization.
- Mechanisms of sperm activation.
- Biochemistry underlying sperm flagellar motility.
- Biochemical basis of sperm-egg recognition.
- Structure/function analyses of cytoskeletal components, including microtubules, microfilaments, and membrane substructures.
- Role of cytonemes in morphogenetic processes.
- Structure and function of centrioles.
- Response to metals and other toxic agents.
- Function of extracellular matrix in development.
- Biomineralization processes,
- Cellular mechanisms of morphogenesis.

Each of these areas resolves (more or less directly) into studies of the function of given gene products. As for most areas of cell biology, progress will be greatly advanced when the perturbations and structure-function assays afforded by experimental control of the underlying molecular biology can be applied. The power of such approaches will in turn depend ultimately on availability of genomic sequence.

4. Uses of Sea Urchins for Evolutionary Biology

There are three areas in which sea urchins are very important in evolutionary biology, all directly relevant to their genomics. These are, first, the amazing retention of syntenic relations with mammals already noted above, in connection with Fig. 1; second, marine population genetics, gene flow, and speciation; and third, comparative regulatory molecular biology.

With respect to the first of these, assembly of a genomic sea urchin sequence would de facto produce a whole new field of "distant syntenics." The result could be completely novel insights regarding the structure, evolution, and function of deuterostome genomes.

With respect to speciation and population structure, sea urchins have features that make them very different from any animals whose genomes have yet been sequenced. They develop indirectly by way of long-lived, feeding pelagic larvae. Therefore there is continuous intermixing of their gene pool: for example in *S. purpuratus*, which extends from Vancouver to Mexico, there is no greater difference between genomes from individuals collected at the extremes of their range than there is between the two haploid genomes of any given individual: probably typical of many invertebrate marine organisms, the *S. purpuratus* population consists of a huge, panmyctic gene pool. But it also has been a huge gene pool for a very long time, with the result that the *S. purpuratus* genome is about 10-20X more polymorphic than are the genomes of mammals. In other words, there are things to be learned from these animals here that will illuminate large aspects of the biology of oceans and of organismal divergence and speciation therein. Among the current fields of study are:

- Microsatellite genotyping in the context of wild populations and laboratory inbred populations.
- Evolutionary rates of divergence, e.g., in populations isolated by the rise of the Isthmus of Panama.
- Mechanisms of gene pool isolation by evolution of sperm/egg recognition barriers.

In the area of comparative regulatory evolution, as in the area of "distant synteny," there is a direct and relevant link between understanding how a sea urchin genome works and how our own genomes work. It is likely to be possible to translate experimental evidence of the regulatory network features for given developmental processes in sea urchin to our genomes: once one knows what to look for, it is much easier to find it by comparative means alone. For this it may be useful to use a "stepping stone" approach, i.e, from sea urchins to ascidians to vertebrates. There is also an unlimited variety of fascinating comparative regulatory evolution problems with respect to other forms. Three that are being worked on now are comparisons of developmental regulatory processes between *S. purpuratus* and directly-developing sea urchins; comparison to a distant echinoderm, the starfish; and comparison to hemichordates (see Fig. 1). These kinds of studies will illuminate the ways in which developmental gene networks form and reform, the basic process of evolution.

Uses of Sea Urchins for Studies Relevant to Human Disease

Ongoing medically relevant basic research is based on use of sea urchin gametes and cells as model systems. For example, the membrane-bound receptor guanylate cyclase implicated in the important human disease, heat-stable enterotoxin dysentery, was first isolated from sea urchin sperm. The ubiquitous C^{+2} releasing second messenger, cyclic ADP ribose, was discovered in sea urchin eggs and subsequently found to be important in calcium release in the mammalian pancreas. Recently, a connection has been shown between β -catenin, a crucial molecule in early embryonic cell specification, and the differentiation of metastatic cancer cells. Human polycystic kidney disease leading to end-stage renal failure is the most frequent human genetic disease among whites of European extraction. The disease is caused by mutations in human polycystin, whose role in human physiology is unknown. The sea urchin sperm cell receptor for egg jelly (REJ) is the only known protein in GenBank with homology to human polycystin. It controls ion channel activity and by analogy polycystin may be an ion channel regulatory protein whose mis-regulation could be the basis for this human disease. In another area of cell biology, the sea urchin egg is the best model system for the fundamental cellular processes of exocytosis and endocytosis, processes that lie at the heart of synaptic function, insulin release in diabetes, rennin release in hypertension and immunoglobulin release in immune system function. Furthermore envelope viruses such as influenza, hepatitis C and HIV use these same cellular pathways to infect cells. In the sea urchin embryos these processes can be studied in isolation.

PROPOSAL

The *S. purpuratus* Genome and Current Status of its "Pre-genomics"

The genome of *S. purpuratus* is 800 mb in size. It is 39% GC, and consists of about 25% repetitive sequences, consisting of a complex set of diverse elements which occur at frequencies ranging up to tens of thousands per genome. The repetitive sequences have been unusually well studied, and all but the lowest frequency classes can be masked computationally by reference to a library of repeat sequences. The genome has a typical short period interspersed sequence organization, i.e., the single copy domains are punctuated by short repeat elements (a few hundred base pairs in length) every couple of kb or so. There are also some clustered long repeat domains, which include roughly a third of all the repeat sequence length: thus the vast majority of repeat sequence elements are short. There are also on average several insertions per 100 kb of

transposable element genes, usually the remains of reverse transcriptase genes. The genome contains an ordinary frequency of microsatellites as well.

In addition to these general characteristics a large amount of effort has been put into genomics in preparation for ultimate genome sequencing. The following has been achieved, largely as a result of a two-year, \$4 million Sea Urchin Genome Project funded by the Stowers Institute for Medical Research, that ended in 2001:

- BAC libraries have been prepared and arrayed from *S. purpuratus* (17.5X coverage, 140 kb average length), and from three other sea urchin species at various evolutionary distances from *S. purpuratus* (*Paracentrotus lividus*, *Lytechinus variegatus*, and *Eucidaris tribuloides*). Further BAC libraries are in process. These libraries will enable interspecific sequence comparisons around any given gene at any desired distance that is likely to be useful: the range of divergence from *S. purpuratus* is from 50 my for *L. variegatus* (and less for *P. lividus*) to 250 my for *Eucidaris*.

- An *S. purpuratus* BAC-end sequencing project was carried out by Lee Hood and colleagues which has resulted in about 8×10^4 sequence tags, including about 5% of the genome.

- Over 30 BACs have been fully sequenced, resulting in about 4.6 mb of assembled genomic sequence.

- A custom-built sea urchin annotation program has been built, SUGAR (Sea Urchin Genome Annotation Resource). From analysis of the genomic sequence in hand, an estimate of about 22,000 genes is obtained with an average intergenic distance of 30 kb.

- About 16,000 *S. purpuratus* EST sequences exist (though they are not yet all organized in appropriate data bases). There may be an additional EST data set several times this large soon available from the Max-Planck Genome Institute in Berlin.

- Large, arrayed cDNA libraries have been built for every embryonic stage, for unfertilized eggs, and for a number of adult tissues. These libraries are stored at Caltech, and with the support of the NIH National Center for Research Resources, stamped high density filters bearing these libraries are sent on request to any laboratory wishing access to them. Data obtained from screening these libraries are accumulated on a central web site maintained at Caltech.

- Software for interspecies genomic sequence comparison for the purpose of identifying *cis*-regulatory sequence elements; for automated quantitation and comparison of arrayed filter screens; and for construction of regulatory networks, has been built and tested, and is being heavily used.

Whole Genome Sequencing Strategy

The methodology below is based on the approach being taken at the BCM-HGSC for the rat genome project. However it also incorporates a new strategy, clone array pooled shotgun sequencing (CAPSS) to introduce efficiencies and reduce costs. The overall approach is only a suggestion, but likely represents a description that is close to the actual method that could be used.

The sea urchin genome is about 800MB. There currently exists a BAC library of about 100,000 clones (average insert size 140 KB; 17.5x clone coverage). BAC end sequences (BES) have been generated for 38,000 of these but no fingerprints. These existing resources will be used to generate a 6x coverage draft sequence.

About 25000 of the clones (about 4x clone coverage), which have high confidence for correct BES pairing, will be lightly sequenced (0.75x coverage) and the BES will be used with

the resulting contigs to build a tiling path. In order to avoid having to make 25000 separate BAC DNA preparations and libraries, the CAPSS strategy will be used. Cell cultures for the clones will be distributed into a 158x158 array and the clones in rows and columns will be grouped into 316 pools. DNA preparations and shotgun libraries will be prepared from these pools and sequenced to an average of between 0.75x coverage per clone (a total of 3x average sequence coverage for the genome). The sequences from each row will be mixed with the sequences from each column and co-assembled. The assemblies will be analyzed to identify contigs containing both row and column reads, indicating the contigs corresponds to sequences from the BAC at the intersection of the row and column that were mixed, thus deconvoluting the array. This will save having to produce over 24000 BAC DNA preparations and shotgun libraries. It is possible that a more conservative pooling scheme will be used, such as using 250 arrays of 10x10 clones. This would save having to produce 20000 (25000 – 20x250) BAC DNA preparations and shotgun libraries. Initial results on 10x10 arrays from the rat genome project show that this deconvolution technique is successful. The current uncertainty lies with the technical issues in dealing with larger arrays.

Once sequence information is available for the 25000 BACs, the overlap analysis will follow the methodology currently being used at the BCM-HGSC for clone picking in the rat genome project. The contigs will be anchored to the ends of the BACs (by identifying read pairs where one read is in the vector and the other in a sequence contig) as well as linking contigs together into scaffolds based on read pair information. Each BES will be compared to the sequence contigs to find BACs that overlap and the size of the overlap region will be estimated based on where the BES matches the ordered, oriented, and anchored contigs in the scaffolds. This will be confirmed by comparing the sequence scaffolds in overlapping BACs. From this information a tiling path with minimal overlaps will be generated. The informatics pipeline for this method is currently in place at the BCM-HGSC and is being used to identify BACs to sequence for the rat genome project.

Sequences from the BACs that are not in the tiling path will be added to the tiling path and reassembled with the tiling path BACs. The tiling path that is produce will contain some gaps and these will be filled by two methods. First the remaining BES will be compared to the tiling path sequence to place the remaining BACs on the map. Candidates for gap filling will be lightly sequenced and this information used to determine if the gap is completely filled. Any gaps remaining after this process will be filled by screening the BAC library for gap fillers by hybridization, using probes based on sequences at the end of contigs flanking gaps.

The sequence will be brought up to 6x by doing whole genome shotgun sequencing to 3x coverage. The WGS reads will be binned to the proper BAC and assembled using the ATLAS whole genome assembler, the method developed at the BCM-HGSC for assembling the rat genome sequence from a mixed BAC-WGS approach. ATLAS initially finds overlaps between WGS reads, then assigns these groups of reads to BACs based on sequence comparison, and finally assembles the reads in each BAC. The software for clustering reads is also available on the BCM-HGSC web site, where it is called the BAC fisher. This tool allows any investigator who has some sequence information on a region of interest to pull out all reads of relevance before the whole project is over.

Overall this approach would require about 9.6 million successful reads for a 6x sequence coverage (500 bases per read), half in WGS and half in BAC sequencing. This is approximately 6 months sequencing at the BCM-HGSC if all capacity were directed at this project. In addition the project will require from a few hundred to about 5000 BAC DNA preparations and shotgun

libraries. This would take from a few weeks to few months if all capacity at the BCM-HGSC were focused on this project. The overall cost is estimated at about \$30 million.

How the Sequence Will Be Used.

The sequences determined by the sequencing center and the preliminary assembly of them will be managed by the sequencing center. It is our aim to make further assembled and annotated sequences immediately accessible, in both practical and intellectual terms, to the community of experimentalists who will make use of them. These further assemblies and annotations will be posted on the web site connected with the Sea Urchin Genome Project. The sequence coverage for our proposed strategy will likely provide sufficient sequence for each BAC to make an ordered and oriented assembly. The assembled sequences can then be accessioned into our sequence database and cross-referenced to the macro-array location for the original BAC clone.

In order to make the process of analyzing sequences convenient we have installed a web-based set of programs, the Cartwheel Project which has a loosely-coupled architecture built on open source code. This system, designed by Titus Brown at Caltech, is in essence a bioinformatics infrastructure which allows the user to have complete control over the analytical process. They are currently supported at Caltech with funding from the NIH National Center for Research Resources. The analyses produced by Cartwheel are then viewable by programs such as SUGAR, the Sea Urchin Genome Annotation Resource, a viewer designed to concurrently represent a variety of genomic features on the sequence, including cDNA matches, repeat sequence matches and genes predicted by several different prediction programs. The analyses stored in Cartwheel can also be viewed with FamilyRelations, a graphical interface that shows large sequence comparisons focusing on conserved elements between two genomes. Because Cartwheel will adhere to a number of open protocols, most notably the Distributed Annotation System (DAS) and Distributed Authoring and Versioning (WebDAV), it is both extremely extensible and compatible with the many distinct formats and protocols used in bioinformatics today. In particular, DAS will allow collaborative field-wide annotation of genome projects based on data generated from and served by individual labs, a heretofore unprecedented ability.

We will immediately erect a community structure to conduct annotation and analysis procedures on the sea urchin genome based on the computational arrangements described above. We will apply for funds to expand the infrastructure to incorporate additional analysis systems as needed so that we are able to annotate the sequence and post the results as they are obtained. The Genome Advisory Group will carry oversight responsibility and install quality control standards for the annotation process. Furthermore, the members of the sea urchin community and other interested parties will be invited to join the annotation effort under the services provided by DAS and DAV.

APPENDIX 1

Names of People for Whom We Have Letters on File, Affiliation and Selected Excerpts.

Christiane Bierman, Harvard University

"The evolution of sperm-egg recognition is just one example of the many questions in evolutionary biology that could be addressed much more effectively if comprehensive sequence information was available."

Roy J. Britten, California Institute of Technology

Charles Brokaw, California Institute of Technology

Bruce P. Brandhorst, Simon Fraser University, Canada

"I strongly support the proposal to complete the sequencing of the genome of the sea urchin *S. purpuratus* and provide resources for some other echinoderms. I have been engaged in research on the development of embryos of this species for over 30 years and am convinced that there are many important opportunities for important advances in knowledge of development that will accrue from investing in the proposed genome program."

Robert D. Burke, University of Victoria, Canada

"A complete sequence of *Strongylocentrotus purpuratus* genome will have to be done to understand the evolutionary history of the vertebrates. The fact that echinoderms are the only major model organism that shares a common ancestor with the chordates makes it critical that this project be given a high priority.....Sequencing the genome of a sea urchin will provide more useful comparative data than sequencing another mammal."

Ron Burton, Scripps Institution of Oceanography

"As you know, I conduct research on the population genetics of sea urchins, including the purple sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*. I am most excited by the prospect of having the full genome of this species sequenced."

Eugenio Carpizo-Ituarte, Universidad Autónoma de Baja California

David Carroll, Florida Institute of Technology

Douglas E. Chandler, Arizona State University

Gary N. Cherr, University of California, Davis

"The sea urchin embryo is a required model system in the U.S. regulatory control over the release of pollutants to our nations waters, and has now been adopted in Europe and Asia. A better mechanistic understanding of how pollutants impact gene expression during development is critical in developing more accurate environmental assessment tools....Having the entire genome available would greatly accelerate these studies."

Kazuyoshi Chiba, Ochanomizu University, Japan

James A. Coffman, Stowers Institute for Medical Research

"The sea urchin is perhaps the best model system currently available for rapid experimental characterization of gene *cis*-regulatory systems, and much of the time and labor-intensive preliminary work that is now required to map and sequence genes in order to get at their *cis*-regulatory regions will be made unnecessary by the availability of sequence from a whole genome project."

Alberto Darszon, Universidad Nacional Autonoma de Mexico

Maria Di Bernardi, Istituto di Biologia dello Sviluppo, Palermo, Italy

Marta Di Carlo, University of Palermo, Italy

Richard Emlet, Oregon Institute of Marine Biology

David Epel, Stanford University Hopkins Marine Station

"I strongly support the sea urchin genome project and can see many previously unimaginable projects that can be initiated once this data is available and the answering of previously unapproachable questions."

Susan Ernst, Tufts University

"Remembering that in 1974 Larry Kedes and his co-workers cloned the first eukaryotic genes (the early histone genes) from the sea urchin, it seems that this is a project that should have been started already. For over 125 years research on sea urchin germ cells and embryos has been pivotal in establishing many

fundamental concepts in cell, developmental and molecular biology. The community of investigators using sea urchins as a model system is vibrant and interactive....This will benefit us all and, because of the importance of the sea urchin as a cell, developmental and evolutionary system will also be a benefit to the greater scientific community."

Charles A. Ettensohn, Carnegie Mellon University

"I am writing to indicate my enthusiastic support for a sea urchin whole-genome sequencing project. From both developmental and evolutionary perspectives, such an effort will provide a wealth of information....Beyond its importance in gene discovery, the sequence will greatly facilitate analysis of transcriptional pathways during development....Finally, some of the most exciting applications of the sequencing information lie at the interface between developmental and evolutionary biology. The complete genomic sequence of a non-chordate deuterostome would provide important information concerning developmental "inventions" of the chordates, and would shed light on genomic and developmental features shared by the common ancestor of deuterostomes.

Carla Falugi, University of Milan, Italy

Jesus García-Soto, Universidad de Guanajuato

Giovanni Giudice, Università degli studi di Palermo, Italy

"It is of great importance to have the whole genome sequence of sea urchin because this animal still represents one of the main model systems for early development."

Meredith Gould, Universidad Autonoma de Baja California

Yukihisa Hamaguchi, Tokyo Institute of Technology

Jeff Hardin, University of Wisconsin

John Harding, Div. Comparative Medicine, NCRP, NIH

"The NCRP is highly supportive of genome sequencing efforts that will enhance the use of model organisms such as the sea urchin. We share your enthusiasm for the further elucidation of sea urchin genome structure and function, as exemplified by sequencing the sea urchin genome. Detailed knowledge of the sea urchin genome sequence would clearly benefit the research efforts of users of the Sea Urchin Resource....."

Philippe Huitorel, Laboratoire de Biologie du Développement, France

Kazuo Inaba, Tohoku University, Japan

Laurinda Jaffe, University of Connecticut Health Center

Hideki Katow, University of Tohoku, Japan

Takeo Kishimoto, Tokyo Institute of Technology

Ken Kitajima, Nagoya University Bioscience Center, Japan

"For the glycobiological studies, we have chosen sea urchins as model animals, because a relatively large amount of gametic cells is available at once. Considering that this animal has been, long and exclusively, used for understanding of the mechanistic foundations of various cellular processes, sea urchins could be ideal model animals in the glycobiological field of study, in that we can easily link the presence of certain glycan chains to the known biological processes."

Tetsuya Kominami, Ehime University, Japan

Hon Cheung Lee, University of Minnesota

"The point I would like to emphasize is that sea urchin is not just a marine invertebrate, but an extremely versatile model system that can provide a wealth of information about a wide range of cellular functions with practical and health relevance. Sequencing of the sea urchin genome should greatly facilitate the translation of basic research to practical applications."

William J. Lennarz, State University of New York, Stony Brook

"I most enthusiastically support this initiative to get the complete genome of *S. purpuratus*. Having over half of my lab working on projects on yeast, I have full well grown to appreciate the value of having the genome completely sequenced. Since there has been so much work done on the development of the sea urchin, complete knowledge of the genome will be invaluable."

Brian T. Livingston, University of South Florida

"My lab would benefit greatly from a sequenced genome, as this would facilitate dissection of gene regulatory networks and the identification of new genes that play role in cell fate determination in sea urchin.

We are also interested in investigating the evolution of the sea urchin genome relative to that of the chordates."

Issei Mabuchi, The University of Tokyo

Valeria Matranga, C.N.R. – Istituto di Biologia dello Sviluppo, Italy

David McClay, Duke University

"We have 10 molecules that change during the 20 min it takes for an epithelial cell to convert into a mesenchymal cell we have obtained additional molecules that appear to be involved in controlling the switch between an epithelial and a mesenchymal cell. Because of the importance of this transition in all of biology and pathology, especially carcinogenic transformation, it is imperative to have efficient access to new genes and their regulation in this process. Again, the availability of the genome and its accelerated opportunity for gene discovery makes our study ever more efficient."

Hideo Mohri, Okazaki National Research Institutes, Japan

Giovanna Montana, University of Palermo, Italy

Masaki Morisawa, Misaki Marine Biological Station, The University of Tokyo

David Nishioka, Georgetown University

"One area of my own research on which sequencing the sea urchin genome will impact is the rational design of new therapeutic drugs. In collaboration with the Cancer Therapy and Research center and the Institute for Drug Development in San Antonio, I am using the early developing sea urchin as a system for testing newly designed anticancer drugs."

Robert E. Palazzo, The University of Kansas

"Given the vast quantities of embryos that can be obtained, and their synchrony in development, the sea urchin offers one of the few systems where large-scale purification of centrosomes is possible. This offers the opportunity to isolate sufficient quantities of centrosomes for direct analysis. To this day we know very little of centrosome composition."

Stephen R. Palumbi, Harvard University

"Last, the purple urchin will be one of the few species completely sequenced that has natural populations in large abundance along with a huge store of intraspecific genetic diversity."

John S. Pearse, University of California, Santa Cruz

"A final problem I might mention is that of senility and aging. All the animal model systems with known or soon-to-be-known genomic sequences are bilaterians with definitive life spans, and large efforts are being made now to understand the genetic basis of senility by studying them. It seems to me that it could be critical to know what genes are present or absent in species that don't undergo senility, such as sea urchins, to fully understand the phenomenon of aging."

André Picard, CNRS UMR, France

"I answer here on behalf of the French community of labs working on sea urchin and starfish: probably Christian Gache will have answered for himself, but he agreed to join us also.....We all are strongly interested by the whole-genome sequencing project on the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus*: the main problem for cell biology, developmental biology and molecular biology on alternative (non-vertebrate) models is to get the tools (cDNAs, recombinant proteins, antibodies)."

Dominic Poccia, Amherst College

"Our work I believe provides the most comprehensive study combining *in vivo* and *in vitro* experimentation on sperm nucleus activation at fertilization, studies which would have been difficult or impossible with any other organism. This work has contributed novel ideas on the roles of domains of male-specific nuclear proteins in chromatin organization and on mechanisms of nuclear envelope disassembly and reassembly."

Rudolf A. Raff, Indiana University

Daniele Romancino, University of Palermo, Italy

Gerald Schatten, University of Pittsburgh School of Medicine

Sheldon S. Shen, Iowa State University

"I most emphatically support a sea urchin whole genome sequencing project, which is long overdue. As you have noted in your letter, the sea urchin has played and continues to play an important role in our understanding of development. Such a sequencing project has many potential benefits for the scientific community and would greatly assist the progress of my own research. Even for an ion physiologist like

myself, the need for specific gene sequence is necessary for fully understanding the roles of specific proteins during development."

Greenfield Sluder, University of Massachusetts Medical Center

"For our work the sea urchin zygote is the very best model system out there.....Thus, for my research effort the sea urchin genome project holds great benefit in that it will allow the generation of molecular reagents for my planned research."

Andrew Smith, The Natural History Museum, London

L. Courtney Smith, The George Washington University

"Understanding the workings of the innate immune system in the sea urchin will illuminate the workings of the more complex immune system, including the innate response, of mammals."

Michael J. Smith, Simon Fraser University, Canada

"I am writing in unequivocal support for the sea urchin whole genome-sequencing project. I have been working on echinoderm developmental biology and molecular evolution, including sea urchins, for over 30 years. This project will materially contribute to our understanding of the evolution of genomes in deuterostomes and will provide invaluable insights into functional correlates of genome sequence and structure."

Giovanni Spinelli, Università de Palermo, Italy

Stephen A. Stricker, University of New Mexico

Norio Suzuki, Hokkaido University, Japan

Richard Tasca, NIHCD, NIH

"We recognize that our knowledge of sea urchin embryo development over the last quarter century has provided novel insights into developmental mechanisms. Important advances have been made in developmental gene regulation, cell specification, and other aspects of development using this model. Genome sequencing of the most heavily used sea urchin species will further strengthen this model and that will, in turn, greatly enhance the research efforts that we support on the very earliest stages of development of many other organisms. In my opinion, sequencing the *S. purpuratus* genome should be completed as soon as possible."

Victor Vacquier, Marine Biology Research Division, Scripps Institution of Oceanography

"Genomics will dominate experimental biology in the coming decade. The mechanism of gene network control of development is one of the greatest and most complicated problems in all of biology. Organisms that are proven models of great value, whose genomes are not sequenced, will be lost from future study. This will result in a scientifically unhealthy intellectual narrowing of our general knowledge of biology."

Judith M. Venuti, Louisiana State University Health Sciences Center

Steven S. Vogel, Medical College of Georgia

Gary M. Wessel, Brown University

"While strong progress has been made studying fertilization in mice, research in two echinoderms, sea urchins and starfish, have truly been instrumental in the driving research of the field for the past hundred years! These echinoderms will continue to lead progress in the future simply because of the practical biological advantages of the system that you discuss in your proposal."

Michael Whitaker, University of Newcastle, United Kingdom

"I am writing to offer my strong support for the proposal to sequence one or two sea urchin genomes. Sea urchin embryos offer advantages for biological and medical research in their cell and developmental biology. Indeed, yours and Eric Davidson's work indicates that they may be the first organism in which the genetic programme of regulative early development is described and understood. They are also unsurpassed as an embryo in which to study the cell biology and cell physiology of early development and cell cycle regulations."

Athula H. Wikramanayake, University of Hawaii at Manoa

"I am writing to strongly support the effort to have the *Strongylocentrotus purpuratus* genome sequenced and to develop further resources for researchers working on sea urchins. The major research organism used in my laboratory is the sea urchin and I expect it will continue to be the organism of choice for our research for many years to come. My laboratory and many other laboratories working on sea urchin developmental studies have already greatly benefited from the genomic resources for sea urchin developmental studies.....I would expect that the whole genome sequence would further enhance our research and

potentially allow us to make contributions that would have a significant impact on the elucidation of the common molecular pathways involved in embryonic development."

Fred H. Wilt, University of California, Berkeley

Gregory A. Wray, Duke University

"I am writing to express my strong and enthusiastic support for your initiative to fully sequence the genome of *Strongylocentrotus purpuratus*....There is absolutely no question, however, that the lack of a complete genomic sequence remains a major limitation for research on sea urchins....Complete sequencing of the *S. purpuratus* genome would provide several immediate practical benefits, given the existing arrayed genomic and cDNA libraries....These practical benefits would impact virtually every laboratory working on sea urchins."

Joshua Zimmerberg, Chief, Laboratory of Cellular and Molecular Biophysics and Director, NASA/NIH Tissue Culture Center

"Unfortunately, we cannot identify the essential proteins, although we already have them in hand, because the technique appropriate to the amount of material isolated and purified is completely dependent upon valid and complete sequence information at the genomic and proteomic level. We simply cannot answer our reviewer's questions, based upon sequence data available to them for their organisms (yeast, human, mouse), because we do not have comparable data for the sea urchin system."

APPENDIX 2

Recent Citations Illustrating the Variety of Research Studies that Utilize Sea Urchins

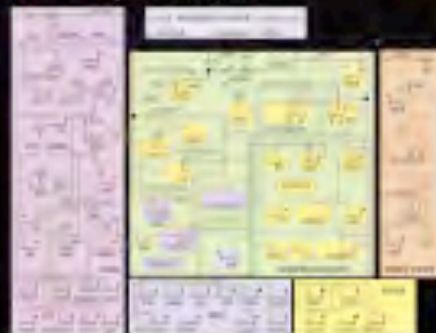
- Ameye L, De Becker G, Killian C, Wilt F, Kemps R, Kuypers S, Dubois P. Proteins and saccharides of the sea urchin organic matrix of mineralization: Characterization and localization in the spine skeleton. *J. Struct. Biol.* 2001 Apr;134(1):56-66.
- Angerer LM, Oleksyn DW, Levine AM, Li X, Klein WH, Angerer RC. Sea urchin *gooseoid* function links fate specification along the animal-vegetal and oral-aboral embryonic axes. *Development.* 2001 Nov;128(22):4393-404.
- Arenas-Mena C, Cameron AR, Davidson EH. Spatial expression of *Hox* cluster genes in the ontogeny of a sea urchin. *Development.* 2000 Nov;127(21):4631-43.
- Blank PS, Vogel SS, Malley JD, Zimmerberg J. A kinetic analysis of calcium-triggered exocytosis. *J. Gen. Physiol.* 2001 Aug;118:145-56.
- Cameron RA, Mahairas G, Rast JP, Martinez P, Biondi TR, Swartzell S, Wallace JC, Poustka AJ, Livingston BT, Wray GA, Etensohn CA, Lehrach H, Britten RJ, Davidson EH, Hood L. A sea urchin genome project: sequence scan, virtual map, and additional resources. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000 Aug 15;97(17):9514-8.
- Chui KK, Rogers GC, Kashina AM, Wedaman KP, Sharp DJ, Nguyen DT, Wilt F, Scholey JM. Roles of two homotetrameric kinesins in sea urchin embryonic cell division. *J. Biol. Chem.* 2000 Dec 1;275(48):38005-11.
- Coffman JA, Davidson EH. Oral-aboral axis specification in the sea urchin embryo. I. Axis entrainment by respiratory asymmetry. *Dev. Biol.* 2001 Feb 1;230(1):18-28.
- Croce J, Lhomond G, Lozano JC, Gache C. ske-T, a T-box gene expressed in the skeletogenic mesenchyme lineage of the sea urchin embryo. *Mech. Dev.* 2001 Sep;107(1-2):159-62.
- D'Andrea-Winslow L, Strohmeier GR, Rossi B, Hofman P. Identification of a sea urchin Na(+)/K(+)/2Cl(-) cotransporter (NKCC): microfilament-dependent surface expression is mediated by hypotonic shock and cyclic AMP. *J. Exp. Biol.* 2001 ;204:147-56.
- Davidson, EH, Rast, JP, Oliveri, P, Ransick, A, Calestani, C, Yuh, C-H, Minokawa, T, Amore, G, Hinman, V, Arenas-Mena, C, Otim, O, Brown, C T, Livi, C B , Lee, P Y, Revilla, R, Clarke, PJ, Arnone, MI, Rowen, L, Cameron, RA, McClay, DR, Hood, LE and Bolouri, H. A provisional regulatory gene network for specification of endomesoderm in the sea urchin embryo. *Dev. Biol.*, in press.
- Green GR, Ferlita RR, Walkenhorst WF, Poccia DL. Linker DNA destabilizes condensed chromatin. *Biochem. Cell Biol.* 2001;79(3):349-63.
- Gross PS, Clow LA, Smith LC. SpC3, the complement homologue from the purple sea urchin, *Strongylocentrotus purpuratus*, is expressed in two subpopulations of the phagocytic coelomocytes. *Immunogenetics.* 2000 Oct;51(12):1034-44..
- Holy J. Intermediate filament proteins in echinoderm coelomocytes. *Comp Biochem Physiol B Biochem. Mol. Biol.* 2000 Dec;127(4):491-504.
- Huang L, Li X, El-Hodiri HM, Dayal S, Wikramanayake AH, Klein WH. Involvement of Tcf/Lef in establishing cell types along the animal-vegetal axis of sea urchins. *Dev. Genes Evol.* 2000 Feb;210(2):73-81.
- Kinsey WH, Shen SS. Role of the Fyn kinase in calcium release during fertilization of the sea urchin egg. *Dev. Biol.* 2000 Sep 1;225(1):253-64.
- Kumano M, Carroll DJ, Denu JM, Foltz KR. Calcium-mediated inactivation of the MAP kinase pathway in sea urchin eggs at fertilization. *Dev. Biol.* 2001 Aug 1;236(1):244-57.
- Lessios HA, Kessing BD, Pearse JS. Population structure and speciation in tropical seas: global phylogeography of the sea urchin *Diadema*. *Evolution Int. J. Org. Evolution.* 2001 May;55(5):955-75.
- Marsh AG, Maxson RE Jr, Manahan DT. High macromolecular synthesis with low metabolic cost in Antarctic sea urchin embryos. *Science.* 2001 Mar 9;291(5510):1950-2.
- McDougall A, Shearer J, Whitaker M. The initiation and propagation of the fertilization wave in sea urchin eggs. *Biol. Cell.* 2000 Jul;92(3-4):205-14.
- Mengerink KJ, Moy GW, Vacquier VD. suREJ3, a polycystin-1 protein, is cleaved at the GPS domain and localizes to the acrosomal region of sea urchin sperm. *J. Biol. Chem.* 2002 Jan 11;277(2):943-8.
- Murray G, Reed C, Marsden M, Rise M, Wang D, Burke RD. The alphaBetaC integrin is expressed on the surface of the sea urchin egg and removed at fertilization. *Dev. Biol.* 2000 227:633-47.
- Rast JP, Amore G, Calestani C, Livi CB, Ransick A, Davidson EH. Recovery of developmentally defined gene sets from high-density cDNA microarrays. *Dev. Biol.* 2000 Dec 15;228(2):270-86.
- Robinson JJ. Effects of calcium and magnesium on a 41-kDa serine-dependent protease possessing collagen-cleavage activity. *J. Cell Biochem.* 2000 Sep 18;80(1):139-45.
- Sanchez D, Labarca P, Darszon A. Sea urchin sperm cation-selective channels directly modulated by cAMP. *FEBS Lett.* 2001 Aug 10;503(1):111-5.
- Sherwood DR, McClay DR. LvNotch signaling plays a dual role in regulating the position of the ectoderm-endoderm boundary in the sea urchin embryo. *Development.* 2001 Jun;128(12):2221-32.
- Smith LC. The complement system in sea urchins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001;484:363-72.
- Stephens RE. Preferential incorporation of tubulin into the junctional region of ciliary outer doublet microtubules: a model for treadmilling by lattice dislocation. *Cell Motil. Cytoskeleton.* 2000 Oct;47(2):130-40.
- Susan JM, Just ML, Lennarz WJ. Cloning and characterization of alphaP integrin in embryos of the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000 272(3):929-35.
- Thomas JM, Masgrau R, Churchill GC, Galione A. Pharmacological characterization of the putative cADP-ribose receptor. *Biochem. J.* 2001 Oct 15;359(Pt 2):451-7.
- Wessel GM, Conner S, Laidlaw M, Harrison J, LaFleur GJ Jr. SFE1, a constituent of the fertilization envelope in the sea urchin is made by oocytes and contains low-density lipoprotein-receptor-like repeats. *Biol. Reprod.* 2000 Dec;63(6):1706-12.
- Yuh CH, Bolouri H, Davidson EH. cis-Regulatory logic in the *endo16* gene: switching from a specification to a differentiation mode of control. *Development.* 2001 Mar;128(5):617-29.
- Zhu X, Mahairas G, Illies M, Cameron RA, Davidson EH, Etensohn CA. A large-scale analysis of mRNAs expressed by primary mesenchyme cells of the sea urchin embryo. *Development.* 2001 Jul;128(13):2615-27.

THE SEA URCHIN



Network

Endomesoderm specification in 30 hours



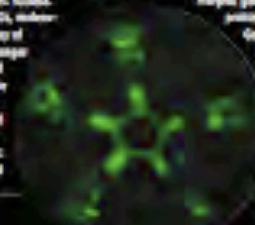
Wnt1 is a transcription factor that activates endomesoderm. Shn is a transcription factor that activates endomesoderm. Wnt1 and Shn are both essential for endomesoderm specification. Wnt1 and Shn are both essential for endomesoderm specification. Wnt1 and Shn are both essential for endomesoderm specification.

A triumph of modern biology has been the proof that all complex animals, no matter how different they look, specify their cells the same way and use many of the same genes for transcription control and molecular communication. But when the intricacies of modern developmental biology emerged from the observations and logic of late 19th- and early 20th-century embryology, sea urchins have attracted the attention of experimental scientists. The reasons are practical: Sea urchin eggs and embryos are easy to work with. They are almost transparent, lack shells, and produce a relatively small number of cells; they are always available and they develop rapidly, like zebrafish, in a setting that is well understood. By the advent of the First World War, work on sea urchin eggs and embryos had contributed to the foundation of two fundamental truths: that the significance of fertilization is the fusion of male and female genomes, and that embryonic development requires the complex process of zygotic reprogramming (1).

In the late 1930s and 1940s, molecular biologists transformed our way of thinking about embryos. Messenger RNA, regulatory proteins, and regulatory DNA sequences were rapidly purified from the sea urchin. Sea urchins were found to have one especially useful attribute: a model organism: if regulatory DNA was injected

into the egg cytoplasm, it stably modified gene expression. It would be taken up and incorporated into the embryo genome and could then be expressed during development. The sea urchin embryo has thus become a powerful experimental system for exploring the functional importance of regulatory DNA sequences and the varied transcription factors among regulatory genes. As represented in the sea urchin embryo gene regulatory network shown on the left.

Because of its unique position on the evolutionary tree, the sea urchin is a prime candidate to hunt for any other vertebrate animal sequenced (such as the fish fly or mouse), and thus for genetic resources provided to illuminate the origins and functions of many of our own genes. Containing the sequences of such a polymorphic genome posed substantial technical problems that were resolved at the Francis and Gwendolyn Young Center of the Baylor College of Medicine. More than 200 researchers around the world collaborated on the initial annotation of the sequence. The sea urchin (*Strongylocentrotus purpuratus*) genome consists of about 21,300 genes, including representatives of nearly all



Immunology

Innate Immune Receptors

	TLR	MAL	MDA5	IPAV1	IPAV2
TLR1	+	+	+	+	+
TLR2	+	+	+	+	+
TLR3	+	+	+	+	+
TLR4	+	+	+	+	+
TLR5	+	+	+	+	+
TLR6	+	+	+	+	+
TLR7	+	+	+	+	+
TLR8	+	+	+	+	+
TLR9	+	+	+	+	+
MDA5	+	+	+	+	+
IPAV1	+	+	+	+	+
IPAV2	+	+	+	+	+

TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, MDA5, IPAV1, and IPAV2 are all members of the Toll-like receptor family. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, MDA5, IPAV1, and IPAV2 are all members of the Toll-like receptor family. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, MDA5, IPAV1, and IPAV2 are all members of the Toll-like receptor family.

vertebrate gene families. Some genes thought to be vertebrate-specific were found in the sea urchin, whereas others were identified in the sea urchin but not in the chordates lineage, suggesting loss in the vertebrates.

The sequence will surely facilitate a multitude of research projects, and in addition it will spare whole new areas of research. For example, the sea urchin has a diverse and sophisticated immune system mediated by an immunoglobulin-like receptor of immune proteins encoded by the protein kinase gene shown. The immune system of the sea urchin had been poorly understood before the sequencing project; genomic analysis had supported the prediction of new receptors that reveal the organization of the immune system (see figure at left) and have also indicated unusual similarities. The sea urchin has antibodies but genes associated with vision, hearing, learning, and discrimination in vertebrates, but lacks genes for gas junction proteins. After a long history of research, the sea urchin genome sequence has thrown open the door to a new vista of opportunities that will connect genes to the urchin biological world.

Neurobiology

Sea urchin neurons are highly specialized for sensory perception. The sea urchin genome sequence will facilitate research on the neural system of this organism.

Milestones in Sea Urchin Research

											
1876–79	1891	1902–04	1926–35	1962–64	1974	1981–82	1982	1982–85	1984–86	1990–2000	2006
A. Eklund and G. Marzocchi described the periodicity of cleavage in the early cleavage stages of the sea urchin embryo.	H. Schmidt observed that each blastomere carries an all informative nucleus for development.	L. Bessert demonstrated that early a cell lineage and chromosome set lineage into a single embryo.	The plasticity of cytoplasmic inheritance was shown by L. Garrod.	Molecular recombination was first observed in the sea urchin egg by A. Tyler, J. Manning, and colleagues.	R. Bellion, E. Bellion, and colleagues found global heterogeneity of multiple regulatory elements in the genome.	Spindle dynamics and consistency of embryo position and time were revealed in the embryo by time-lapse microscopy.	Control of embryonic cell division by cells was discovered by T. Hunt.	Cloning-specific gene expression was found in the embryo by R. Degener, E. Bellion, and R. Bellion.	Global transcription and regulation of regional divergence were demonstrated.	Molecular markers and quantitative methods were used to study gene expression in development.	Single sea urchin genomes were sequenced.