



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN FILOSOFÍA DE LA CIENCIA

FACULTAD DE FILOSOFÍA Y LETRAS

FACULTAD DE CIENCIAS

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES

FILOSÓFICAS

DIRECCIÓN GENERAL DE DIVULGACIÓN

DE LA CIENCIA

HISTORIA DE LA CIENCIA

CAMINAR EL MISMO CAMINO PARA LLEGAR A OTRA PARTE: ITERACIÓN
EPISTÉMICA EN CRISTALOGRAFÍA

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

PRESENTA:

ISIS ESPINOZA ROBLES

DR. SERGIO F. MARTÍNEZ MUÑOZ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES FILOSÓFICAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2021



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.

Como todo, para lan.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a los miembros de mi comité. A mi tutor, el Dr. Sergio Martínez le agradezco su apoyo no sólo para realizar este trabajo, sino también a lo largo de la maestría. Le agradezco su paciencia y su guía para dar lugar a este trabajo. Al resto de los revisores: la Dra. Edna Suárez, el doctor José Antonio Chamizo, la Dra. Vivette García y la Dra. Gisela Mateos les agradezco el tiempo y el cuidado con el que revisaron el trabajo. Tuve la fortuna de tenerlas a todas como profesoras en la maestría y estoy convencida de que lo que aprendí en esas clases está reflejado aquí. Particularmente, las clases con las Dras. Edna y Gisela fueron iluminadoras para conformar la idea del tipo de investigación que aspiro hacer.

Agradezco también a mi familia por su apoyo incondicional. Mis padres jamás han dudado de mis capacidades y les estaré eternamente agradecida por la confianza. A mis amigas Nelia, Karina, Paulina y Gina les doy las gracias por brindarme alegrías, motivación y satisfacciones fuera de la vida académica, y a mis amigos Cristina, Abraham, Ulises, Raymundo y Chucho, por brindarme alegrías similares dentro de ella. Sin ellos y el equipo que formamos, este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por las reuniones, las charlas, los comentarios y los constantes veinticinco minutos de trabajo colaborativo. Espero que algún cachito de esa comunidad esté presente en las páginas que siguen.

Por supuesto, esta tesis, y los dos años de posgrado que le preceden, deben parte importante de su existencia a sitios como Sci-Hub y Library Genesis. Quiero agradecer a sus creadoras, y a todos los voluntarios involucrados en el proyecto, por el esfuerzo titánico de compartir la información y el conocimiento libremente. Finalmente, agradezco al CONACYT por el apoyo económico brindado durante la realización de este proyecto de tesis.

Contenido

Introducción	i
1. Senderos en bucle: iteración.....	1
1.1 Iteración para mí y todos mis amigos	2
1.2 Al andar se hace el sendero y sus bucles.....	8
1.3 Qué hay en un bucle	17
2. Una historia de la cristalografía centrada en la iteración	24
2.1 Breve introducción a la cristalografía.....	25
2.2 Nota historiográfica: mirar más allá del DNA	31
2.3 Una historia de la determinación de estructuras centrada en la iteración.....	36
Conclusiones	68
Bibliografía.....	73

Introducción

El propósito de este trabajo es ahondar en la noción de iteración epistémica y emplearla en el esbozo de una historia de la cristalografía de compuestos orgánicos como las proteínas de 1920 a 1960. En términos generales, el argumento es que la noción de iteración epistémica es dependiente de prácticas, de modo que utilizarla para dar cuenta de las prácticas cristalográficas arroja luz no sólo acerca del desarrollo de la cristalografía, sino acerca de la noción misma de iteración. En este sentido, esta tesis pretende ser instancia de un tipo de relación entre historia de la ciencia y filosofía de la ciencia. Antes de dar pie a estas cuestiones, quiero motivar el interés en la noción de iteración epistémica.

Si bien las distintas maneras de entender la iteración epistémica han sido desarrolladas con distintos propósitos, considero que es posible trazar un proyecto común detrás de ellas. El proyecto consiste en elaborar estudios de las ciencias que, a partir del reconocimiento de que “science [...] is not nearly as clean, simple, and procedural as scientists would have us believe” (Kincheloe 2004, 1), den cuenta de los aspectos de la construcción de conocimiento científico que son complicados, desordenados e incluso turbios y entonces puedan ofrecer una imagen más adecuada del quehacer científico¹. Lo que se busca es dejar de presentar un modelo general, higienizado e históricamente descontextualizado de las ciencias, centrado en la prueba de hipótesis (como el tipo de modelo de la ciencia promovido por los empiristas lógicos y por filósofos como Popper (1962)) para brindar una imagen más compleja de las ciencias. Una imagen en donde quepan, por ejemplo, el resto de las actividades científicas que no son pruebas de hipótesis: como la indagación exploratoria, la

¹ Ante esta afirmación puede surgir una pregunta muy atinada: ¿para qué es necesario dar una imagen más adecuada del quehacer científico? Una respuesta rápida es: para hacer mejores políticas públicas. Una respuesta más complicada es: porque las prácticas científicas, al ser una más de las prácticas humanas, conforman al mundo (natural y social), así como el mundo (natural y social) las conforma (Helen Longino 1990, 5). Las prácticas científicas, como cualquier otra práctica humana, tienen el poder de modificar y formar el ambiente social, político, cultural y natural en el que se desenvuelven, pueden ensamblar al mundo de cierta manera (Latour 2005; Saraiva 2016). De modo que entender los procesos mediante los cuales las prácticas construyen ciertos ensamblajes y, dejan fuera ciertas cosas, es entender la realidad social, política, cultural y natural que habitamos desde una perspectiva que permite observar la contingencia y la fragilidad de esa realidad. En este sentido, una imagen más adecuada de la ciencia se traduce en un mejor entendimiento del mundo que habitamos y del tipo de procesos necesarios para modificar ese mundo. Una mejor imagen de la ciencia permite quitar el velo de necesidad y de naturalización a productos históricos y muy humanos, como las ciencias mismas y los mundos que éstas han ayudado a construir.

ciencia orientada hacia la tecnología o la ciencia centrada en datos, por mencionar algunas (Maureen O'Malley, 2011; Elliot, *et al.* 2016; Maureen O'Malley, *et al.* 2010; Sabina Leonelli, 2012). Este proyecto no está restringido a los estudios filosóficos acerca de las ciencias; considero que también abarca de los estudios históricos que muestran la plétora de negociaciones, alianzas sociales, ensambles sociales y políticos, intereses individuales, institucionales, militares y colectivos involucrados en la creación de conocimiento (por mencionar algunos: Miller 2006; Hamblin 2007; Angela Creager 2009; Naomi Oreskes 2014; Saraiva 2015; Susan Lindee 2020). Considero que una imagen más compleja de la ciencia implica concebir a las ciencias como edificaciones frágiles endurecidas por la persistencia de trayectorias históricas y contingentes de interacciones y reacciones entre colectivos de objetos, humanos y ambientes determinados. De modo que, para entender el funcionamiento de las ciencias, y la construcción de conocimiento científico, es necesario acercarse a esas trayectorias históricas y desenmarañar las maneras en que se han desarrollado.

En este contexto, el concepto de iteración ha funcionado como una herramienta para estudiar el avance y la construcción de conocimiento que ofrece resistencia a narrativas tradicionales acerca del método científico. Ya sea resaltando la importancia de la interacción entre los varios modos de investigación (como hacen O'Malley y Elliot); o reconociendo la falta de bases fundamentales y certeras en el conocimiento científico, sobre todo en los sistemas de medición (como hace Chang), la noción de iteración ha sido utilizada para mostrar la poca pulcritud que rodea al quehacer científico. En mi caso, lo que me interesa de fondo es emplearla para *ensuciar* las normas epistémicas y su objetividad.

Una de las maneras en que surge la pregunta por las normas epistémicas es a partir de las discusiones acerca del lugar de la objetividad en las posturas pluralistas y pragmatistas. En términos generales, uno de los problemas que se les ha atribuido a dichas propuestas es su incapacidad de normar los distintos mundos que se aceptan como igual de verdaderos y objetivos. La crítica es que cuando se abandona lo que Putnam (1992) denomina 'realismo metafísico', se pierden todos los constreñimientos que la realidad objetiva impone a nuestras afirmaciones de conocimiento y que permiten normarlas y determinar si son correctas.

Este problema es abordado por Gronda (2015), quien defiende que es posible presentar una noción de objetividad pragmatista de estirpe kantiana que conserve tanto la idea de que los objetos son construidos por nosotros, como la intuición de

que el mundo nos impone constreñimientos. Gronda, siguiendo a Dewey, considera que la columna vertebral de dicha noción de objetividad es la noción de normatividad (2015, 4); y que dicha normatividad proviene de la articulación racional de las potencialidades de los objetos (2015, 13). Es decir, la normatividad de las prácticas proviene, por un lado, de la manera espontánea en que decidimos construir y articular los objetos para usarlos con el fin de alcanzar ciertas metas de nuestras prácticas; y por otro lado, proviene de las resistencias que las potencialidades de los objetos ofrecen, y que facilitan o imposibilitan su uso para alcanzar los objetivos de nuestras prácticas. En este sentido, la noción de objetividad pragmatista recupera tanto nuestra capacidad de espontaneidad para articular la realidad como las constricciones que la realidad impone.

La noción de objetividad de Gronda está fuertemente influenciada por la propuesta acerca de la lógica de la indagación (*inquiry*) de Dewey. Para Dewey, cualquier tipo de indagación desarrolla en su propio curso las reglas y normas con las que se deben regir las futuras instancias de la indagación (1938, 6). Así, la normatividad que rige las indagaciones -la normatividad del conocimiento²- siempre surge en el desarrollo de la indagación misma, de acuerdo con sus necesidades y metas específicas.

Ahora, la pregunta por el origen y el establecimiento de las normas epistémicas surge en esta discusión porque, una vez aceptado que la normatividad del conocimiento no es externa, sino que se construye en el desarrollo de las indagaciones, queda pendiente determinar específicamente cómo se originan y se establecen dichas normas. La idea es que entender cómo surgen y se establecen las normas en el proceso de indagación permite eliminar la posibilidad de arbitrariedad o relatividad en donde todo vale y defender la racionalidad de la indagación y sus normas autoimpuestas que permiten llevar a cabo tareas epistémicas exitosamente. Así, estoy entendiendo por normas epistémicas las guías o constreñimientos que determinan cómo podemos conocer, qué características o potencialidades de los objetos son relevantes para nuestra empresa de conocimiento, cómo modificar o actualizar dichas potencialidades, qué tipo de actividades están permitidas para dicha actualización, qué prácticas debemos iniciar para alcanzar nuestras metas; es decir, las reglas para convertir nuestra indagación en conocimiento.

² Para Dewey, el conocimiento no es más que el resultado de una indagación controlada y dirigida, es una situación de duda e incertidumbre transformada en una situación controlada y unificada (1938, 6-8).

Es importante resaltar que la manera de entender norma epistémica depende del tipo de epistemología de la que se parta. Por ejemplo, en el caso del realismo metafísico, las normas epistémicas son las guías que garantizan que tengamos las representaciones adecuadas de la realidad objetiva e independiente de nosotros.³ En el caso kantiano, las normas epistémicas son las categorías *a priori* del entendimiento. Si bien en este caso hay un grado de espontaneidad, estas categorías pretenden ser únicas e inmutables. En cambio, en el caso pragmatista, las normas se construyen a través de las necesidades que surgen en el curso de la investigación, por lo que son múltiples, variables, contingentes e históricas. En esta investigación partiré de este tipo de epistemología.

Particularmente, adoptaré un enfoque naturalista. El naturalismo tiene muchas acepciones, pero una manera general de entenderlo es como el compromiso metodológico de analizar las prácticas científicas (y su normatividad) como un aspecto más del mundo natural (Rouse 2015, 217; Martínez 2013). Así, la cuestión fundamental de este naturalismo es que está obligado a dar cuenta de la normatividad en términos puramente naturales, sin recurrir a facultades místicas. En palabras de Dewey: “there is no breach of continuity between operations of inquiry and biological operations and physical operations” (1938, 19).

Sin embargo, este naturalismo no busca reducir las prácticas de indagación a procesos puramente físicos y biológicos. También se parte del entendimiento de que la indagación es un proceso cultural que está histórica y socialmente condicionado (Dewey 1938, 19). En esta investigación partiré de una epistemología pragmatista naturalista entendida en el sentido anterior, en donde, para entender la creación de conocimiento, hay que considerar las indagaciones particulares, sus propias metas y medios disponibles, así como las condiciones culturales, sociales e históricas en las que están inscritas.

Ahora, considero que la iteración es una herramienta útil para explicar el origen de algunas normas epistémicas porque, partiendo de un entendimiento pragmatista de las normas, puede ayudar a entender a detalle el proceso mediante el cual las normas de la indagación se generan en la trayectoria de la indagación misma. La idea es que,

³ Otra manera en la que se puede dar cuenta del origen de las normas epistémicas es mediante una epistemología basada en la búsqueda de un tipo de método racional compartido por toda práctica científica. La propuesta falsacionista de Popper es un ejemplo de este tipo de epistemología. Bajo esta propuesta, las normas epistémicas provienen de un modelo de ciencia que sigue un método de prueba y error que le concede racionalidad y objetividad.

una vez concedido que las normas surgen en el desarrollo de la indagación, la iteración podría alumbrar y detallar ese proceso de surgimiento, mostrando que las necesidades del contexto de la indagación producen normas que al irse corrigiendo actúan como andamios para el desarrollo de las normas epistémicas con las que se rigen las prácticas presentes y futuras.

Ensuciar las normas epistémicas significa, entonces, abandonar la visión realista y kantiana de que hay una única, correcta y universal manera de hacer ciencias y adoptar un enfoque pluralista, pragmatista y naturalista. En este enfoque, el ensamblaje de humanos, no humanos y ambientes configuran una trayectoria histórica particular y contingente que endurece ciertas maneras de hacer las cosas; cuya legitimidad proviene de la iteración constante entre prácticas -con sus respectivas constricciones impuestas por el mundo- y normas en la trayectoria misma. La tarea sería mostrar cómo ocurrió esto, si es que ocurrió, en el campo de investigación de la cristalografía de compuestos orgánicos, específicamente de las proteínas, en el periodo de 1920 a 1960. Evidentemente, es una tarea que sobrepasa por mucho los alcances de este trabajo. Pero lo que sí puedo hacer es dar el primer paso y comprender la noción de iteración epistémica para tener un esbozo preliminar de cómo operó en el caso de la cristalografía. Como dije al inicio, este es precisamente el propósito de la tesis. La cristalografía y la iteración epistémica son los dos aspectos centrales de este trabajo, pero hay un tercer aspecto que funciona como telón de fondo para ellos: la relación entre la filosofía y la historia de la ciencia. Ahondaré en estos tres aspectos a continuación.

Cristalografía: ¿por qué la cristalografía de 1920 a 1960? En primer lugar, la cristalografía de rayos X no ha sido trabajada a detalle. Aunque es una disciplina cuyos orígenes están ligados a eventos críticos para las ciencias, como la posguerra (Forman 1987; Susan Wright 1994; de Chadarevian 2002) y que funciona como caso para varios de los temas tratados por filósofos y estudiosos de la ciencia (modelos (Tarja Knuuttila 2005) , imágenes y fotografías científicas (Laura Perini 2012), construcción de objetos epistémicos a partir de sistemas experimentales (Rheinberger 2008) o la materialidad y la corporización en las ciencias), ha sido relegada probablemente debido a su complejidad. Así, con este trabajo intento llenar un hueco en los estudios de la ciencia acerca de una práctica compleja y con mucho potencial para explorar. En segundo lugar, debido a la trayectoria particular del desarrollo de la cristalografía de rayos X, caracterizada por el movimiento hacia compuestos

complejos como proteínas después de los años veinte, hubo una ruptura con la cristalografía de compuestos inorgánicos que eran relativamente sencillos de descifrar⁴. Me parece que ese tipo de rupturas originarias facilitan el estudio histórico, pues en esos momentos los actores explicitan sus motivaciones, métodos, suposiciones e incluso sus metas epistémicas con el afán de colocar su trabajo en el paisaje de las disciplinas y métodos de trabajo ya establecidos. En este sentido, me centro en el periodo de la cristalografía de los años veinte a los años sesenta porque ahí se establecieron las bases de la cristalografía de compuestos complejos, y si la iteración está en algún lado, está precisamente en los primeros intentos por establecer la disciplina.

Iteración: aunque arriba hablé mucho de iteración epistémica no la he caracterizado. Esto se debe en gran parte a que no hay una noción única de iteración epistémica. Cuando Chang la acuñó, la definió como un proceso de retroalimentación que consiste en crear etapas sucesivas de conocimiento a partir de las etapas anteriores para mejorar el logro de metas epistémicas (2004, 45). Y posteriormente, ha sido trabajada por O'Malley, Elliot & Burian (2010), O'Malley (2011) y Elliot (2012). Elliot, O'Malley y Burian retoman y amplían, se supone, la misma noción que Chang acuñó. Sin embargo, lo que planteo en esta tesis es que la noción de iteración de cada uno de ellos es distinta. Lo que argumento es que dicha diferencia proviene de que parten de distintas prácticas científicas para estudiar y ejemplificar la iteración. En este sentido, quiero defender que la noción de iteración es dependiente de prácticas. Según las particularidades de la práctica científica que se esté estudiando, los procesos de avance del conocimiento caracterizados como "iteración epistémica" serán distintos. De modo que hay múltiples nociones de iteración epistémica. Sin embargo, el aporte de este trabajo no es un análisis comparativo de las nociones para encontrar la noción "correcta". No me interesa ubicar la noción "correcta" de iteración (no creo que haya tal cosa) ni me interesa hacer distinciones entre los distintos tipos de iteración que pueden encontrarse. Lo que me interesa es contribuir a la multiplicidad partiendo del estudio de la cristalografía, con miras a enriquecer tanto las nociones de iteración como los estudios de la cristalografía. La idea es utilizar la noción de iteración para rastrear los procesos de construcción de conocimiento

⁴ Por ejemplo, el premio Nobel de William Henry Bragg (padre) y William Lawrence Bragg (hijo) que se otorgó en 1915 fue precisamente por el trabajo cristalográfico con compuestos inorgánicos como la sal de roca y el diamante (Jaskolski *et al.* 2014, 3986).

desorganizados y complejos que brindan una imagen menos simple de la cristalografía, y de las ciencias en general.

Relación entre historia y filosofía: Respecto a lo dicho en el párrafo anterior, puede surgir la pregunta: ¿cómo es que entender las particularidades del avance del conocimiento en las prácticas cristalográficas de los años veinte a los sesenta ayuda por un lado a brindar una imagen más adecuada de las ciencias en general y por otro a enriquecer la noción general de iteración epistémica? Esta pregunta sólo puede responderse desde una reflexión acerca de la relación entre filosofía e historia que deje de lado el supuesto de que la filosofía general y abstracta se confronta con las particularidades concretas de la historia (Arabatzis & Jutta Schickore 2012), un escenario en el que o la filosofía generaliza apresuradamente a partir de uno o dos casos históricos, o los datos históricos se manipulan con el fin de apoyar una tesis filosófica y se ajustan teóricamente según el propósito filosófico en mente (Pitt 2001). Este modelo confrontacional de la filosofía y de la historia proviene de una analogía con una visión tradicional de las ciencias en la que la evidencia empírica se confronta con la teoría científica (Arabatzis & Jutta Schickore 2012). Como defiende Katherina Kinzel (2015), lo problemático no es la analogía con el funcionamiento de la ciencia, sino la manera simplista de entender la relación entre evidencia y teoría.

Arriba ya hablé justamente de la imagen higienizada de la ciencia detrás de ese tipo de enfoques simplistas. Si partimos de otras imágenes de la ciencia, es posible plantear otro tipo de analogías respecto a la relación entre filosofía e historia de la ciencia que permitan comprender la riqueza del trabajo conjunto. Por ejemplo, Wise (2007) retoma el trabajo de la biología con organismos modelo para plantear una analogía con el trabajo histórico. Los organismos modelo, como los ratones, son utilizados para estudiar sistemas de otros organismos con cierto grado de similitud, como los humanos, pero son organismos distintos. Una de las especificidades de estos modelos es que son sistemas reales “neither abstract nor idealized nor simplified nor isolated from their environment. They exist in the world with all of their specificity, individuality and complexity, which means that they continually throw up surprises” (2007, 182). La analogía que plantea Wise entre los organismos modelo y la historia es la siguiente:

through detailed renderings of the historical evolution of the particular case, historians come to understand more than that case; they aim also at a generic understanding of the

ways in which the individual case is representative of larger developments, even though it can never be abstracted from its specific circumstances (2007, 182).

En este sentido “the historian seeks the universal in the particular” (2007, 182). Considero que esta capacidad de buscar lo universal reconociendo que nunca puede abstraerse de las condiciones específicas en las que está inscrito, es lo que posibilita la colaboración entre filosofía e historia de la ciencia.

No es que la filosofía tenga acceso a lo universal y busque encontrarlo en lo particular de la historia, sino que lo particular y lo universal están ya en las trayectorias evolutivas ensambladas por humanos, no humanos y sus ambientes determinados. El trabajo conjunto de la filosofía (naturalizada y pragmatista) y la historia es posible porque ambos intentan darle sentido a la evolución de esas trayectorias. En este sentido, la cristalografía, al funcionar como organismo modelo, puede alumbrar la noción de iteración y la imagen de las ciencias en general. Un organismo modelo real con especificidades que, en lugar de estorbar la ejemplificación, ayuda a revelar nuevas conexiones.

La relación entre historia y filosofía que espero instanciar en este trabajo es, entonces, la de una interacción dinámica en la que un concepto filosófico guía la narrativa histórica al mismo tiempo que la narrativa histórica mejora al concepto. En esto, sigo un proyecto de epistemología histórica. Este proyecto, entre otras cosas, defiende que la combinación de filosofía e historia de la ciencia da lugar “[to] a self-amplifying procedure in which preconceived epistemological concepts and the historical record are pitted against each other and modified and adjusted until a cogent account is reached” (Jutta Schickore 2009, 88). Chang mismo con su propuesta de la iteración epistémica es otro representante importante de la epistemología histórica. Sin embargo, no intento seguir su propuesta de ciencia complementaria (Chang 2004). De la misma manera, tampoco intento contribuir al proyecto de Chang y Rheinberger de rastrear las trayectorias de los objetos epistémicos (Uljana Feest & Sturm 2011). Esta investigación no es un intento por rastrear la manera en que las proteínas se constituyeron como objeto epistémico a través de los intentos por determinar sus estructuras a partir de métodos cristalográficos. El propósito es poner en conjunción la historia y la filosofía de la ciencia para mostrar la especificidad de la creación de conocimiento en las prácticas cristalográficas del siglo XX a la luz de la iteración epistémica, simultáneamente enriqueciendo el concepto epistémico de iteración y la comprensión histórica de la cristalografía.

Con miras a dicho propósito, la tesis está estructurada en dos capítulos: uno para la iteración y otro para la cristalografía. El primer capítulo está dedicado a exponer la noción de iteración epistémica y a defender que es dependiente de prácticas. Está compuesto de tres secciones. En la primera, expongo las tres nociones de iteración que se han trabajado de manera explícita (la noción de Chang, la de O'Malley y la de Elliot). En la segunda sección enlazo las nociones de iteración con las prácticas particulares que cada uno de los tres autores estudió y argumento que las diferencias entre las tres nociones de iteración pueden entenderse por las diferencias en las prácticas analizadas. El propósito de esta sección es defender que la noción de iteración es dependiente de prácticas. Finalmente, dedico una tercera sección a extraer características generales de las tres nociones de iteración que funcionen a modo de guía en el análisis de las prácticas cristalográficas. Como ya establecí, no busco dar con las condiciones suficientes y necesarias de la noción correcta de iteración, sino proporcionar heurísticas para aplicar la noción de iteración al caso de la cristalografía.

Por su parte, el segundo capítulo consiste en un esbozo de la historia de la cristalografía de compuestos orgánicos del siglo XX centrada en la iteración⁵. Hay tres secciones en el capítulo. La primera es una introducción general a la cristalografía. Debido a la complejidad de la disciplina, me pareció necesario explicar someramente algunos conceptos centrales. La idea es ofrecer las herramientas necesarias para seguir y entender los ejemplos históricos. La segunda sección es una nota historiográfica en la que presento y critico la manera en que se ha tratado la cristalografía históricamente. Aquí, siguiendo a Pnina Abir-Am (1982a) me opongo a la visión de la cristalografía como un escalón necesario para el descubrimiento del modelo del DNA, y coloco el esbozo de la historia iterativa dentro de una historiografía no teleológica que regrese a las prácticas cristalográficas a su contexto original y que esté en línea con una imagen de la ciencia desordenada, compleja y contingente de la que hablé al inicio.

Para finalizar, la tercera sección está dedicada a esbozar la historia de la cristalografía centrada en la iteración. Lo que hago en esta sección es motivar la

⁵ Realizar una historia de la cristalografía centrada en la iteración es un trabajo que sobrepasa con creces los alcances de esta tesis. Debido a la restricción de tiempo, así como la falta de acceso a archivos y documentos, es imposible ofrecer propiamente dicha historia. Lo que sí puedo ofrecer es un esbozo que posteriormente podría funcionar como andamio para una investigación más detallada.

plausibilidad de una historia centrada en la iteración al bosquejar aspectos del desarrollo de la cristalografía que adquieren sentido si los pensamos como procesos iterativos. Específicamente, presento tres ejemplos de episodios de la historia de la cristalografía como procesos iterativos: a) la relación entre la cristalografía y el conocimiento químico de la primera mitad del siglo XX; b) la relación entre la cristalografía y las computadoras electrónicas; y c) la construcción de modelos en la cristalografía. Intento mostrar que esos episodios pueden entenderse como procesos iterativos en los que la cristalografía avanzó en el conocimiento de las estructuras de compuestos orgánicos complejos. Además, presento un cuarto ejemplo (la estimación y el afinamiento de las fases⁶) que también puede entenderse como un caso de iteración, pero lo utilizo para contrastar con los ejemplos anteriores. La idea del contraste es resaltar el valor epistémico de los tres primeros ejemplos y reforzar la especificidad de los procesos iterativos capturados por la noción de iteración epistémica. Cierro el trabajo con una reflexión acerca de la manera en que el estudio de las prácticas cristalográficas informa una nueva noción de iteración y extraigo tres lecciones de la cristalografía para la iteración.

⁶ Más abajo explicaré a grandes rasgos qué son las fases y por qué son importantes. Por el momento, basta decir que son un dato necesario para el quehacer de la cristalografía.

1. Senderos en bucle: iteración

En términos coloquiales, la iteración se refiere al proceso de repetir una acción hasta alcanzar una meta particular, que no habría podido alcanzarse si la acción se hubiera realizado sólo una vez. Esta noción aparentemente trivial ha sido retomada para dar cuenta de la construcción de conocimiento científico, sobre todo para rescatar los aspectos espontáneos, imprevisibles, no metódicos y no mecánicos involucrados en la creación de conocimiento. En este trabajo la retomaré para dar cuenta de algunos de estos procesos espontáneos que permitieron desarrollar la cristalografía de proteínas de los años veinte a los años sesenta en el Reino Unido.

Antes de examinar dichos procesos, es prudente ahondar en la noción misma de iteración. Al retomar los trabajos que utilizan a la iteración como herramienta analítica, se nota que ésta no ha sido usada de manera uniforme. Incluso se ha intentado distinguir entre la iteración epistémica y la metodológica para adquirir mayor claridad respecto al concepto (Elliot 2012, 377). Contrario a esos esfuerzos, aquí no buscaré formular una noción de iteración (ni dos nociones) que englobe(n) las presentaciones que se encuentran en la literatura. El propósito, en cambio, es defender que no hay una única noción de iteración que funcione para dar cuenta de los diversos tipos de procesos improvisados de construcción de conocimiento que nos interesan. Sostendré que la noción de iteración que se tenga va a depender de las especificidades de las prácticas en las que suceden los procesos no metódicos que se estén estudiando. En este sentido, este capítulo está dedicado a defender que la noción de iteración es dependiente de prácticas.

La estructura del capítulo es la siguiente. La primera sección consiste en presentar algunas de las distintas formas en que se ha entendido la iteración. Específicamente, repasaré las propuestas de Chang (2004), O'Malley (2011) y Elliott (2012). En la segunda sección retomaré las propuestas de dichos autores para relacionarlas con las prácticas que estudiaron y defenderé que las particularidades de sus objetos de estudio informan sus nociones de iteración. Finalmente, dedicaré la última sección a rescatar algunos aspectos de las propuestas que considero podrían ser relevantes para el caso de la cristalografía.

1.1 Iteración para mí y todos mis amigos

Si bien hay otros conceptos bajo los que se han explorado aspectos de la creación de conocimiento científico similares a los destacados por la iteración¹, e incluso trabajos en los que se afirma la naturaleza iterativa de cierto tipo de ciencias², la noción de iteración solamente ha sido trabajada explícitamente por Chang (2004), O'Malley (2011) y Elliott (2012). Aquí revisaré de manera general la propuesta de los tres.

En primer lugar, Chang fue quien acuñó el término de iteración epistémica para dar cuenta de la manera en que los termómetros se establecieron como instrumentos fiables para medir la temperatura (2004). Él afirma que:

epistemic iteration is a process in which successive stages of knowledge, each building on the preceding one, are created in order to enhance the achievement of certain epistemic goals... In each step, the later stage is based on the earlier stage, but cannot be deduced from it in any straightforward sense [...] and the whole chain exhibits innovative progress within a continuous tradition (226).

Este proceso es uno de autocorrección en el que, a partir de un sistema de conocimiento ya existente, se inician indagaciones que llevan al refinamiento y la corrección del sistema original (Chang 2004, 6). La iteración epistémica, entonces, es un método en el que se parte de ingredientes defectuosos, para fabricar algo un poco menos imperfecto (Chang 2004, 226). La idea general es tener una base imperfecta a partir de la cual iniciar un proceso repetitivo que mejore la base en cada etapa. Y la mejora se establece de acuerdo con las metas epistémicas que se tengan en mente -por mencionar algunas: obtener mayor predicción, ampliar el alcance del sistema, tener un sistema empíricamente más adecuado.

Chang también menciona que la noción de iteración epistémica no debe confundirse con la de iteración matemática. La diferencia fundamental entre ambas

¹ Por ejemplo, conceptos como *kludging* que hace referencia a acomodos o ajustes de un sistema que son toscos, feos, o poco elegantes pero funcionales (O'Malley 2011, 201; Koopman & Hoffman 2003, 410); o *tinkering* o *bricolage* que refiere a la capacidad de producir algo sin un plan final en mente a través del uso de todo lo que se encuentre en el ambiente alrededor (Jacob 1977, 1163), con los medios que tengan a la mano (Laszlo 2014, 98). Todas estas nociones parten del reconocimiento de que la "science [...] is not nearly as clean, simple, and procedural as scientists would have us believe" (Kincheloe 2004, 1).

² Sabina Leonelli afirma, por ejemplo, que la ciencia centrada en datos ha permitido conceptualizar a las prácticas de investigación como esencialmente dinámicas e iterativas (2016, 173). Si bien ella se restringe a las ciencias centradas en datos, generalmente ciencias de la vida, habría que analizar si el dinamismo y la iteración no son parte esenciales de la investigación en general. Sobre todo, porque ella también parte del reconocimiento de que la ciencia no es tan limpia y simple como puede parecer, pues afirma que la conceptualización de las prácticas científicas como iterativas lleva a alejarse de "an understanding of the scientific method as a linear and context- invariant entity" (173).

es que la última se utiliza para llegar, mediante el uso de algoritmos, a una respuesta o resultado correcto que ya se conoce o por lo menos puede conocerse (2004, 45). En cambio, en la iteración epistémica no se posee ningún tipo de mecanismo fijo como el de los algoritmos para producir resultados, ni es claro a dónde se va a llegar o cuál es la meta. En este sentido, la iteración epistémica de Chang es un proceso de evolución creativa (2004, 46) o una heurística donde en cada etapa las mejoras se alcanzan debido al uso ingenioso de los recursos a la mano que posibilitan ciertos caminos, y no debido a una guía fija de pasos a seguir.

Hay tres aspectos de la propuesta de Chang en los que quiero detenerme: su adopción de un marco coherentista, su visión del avance científico, y su pluralismo. Estos tres aspectos están fuertemente relacionados y están detrás de la manera en que entiende y utiliza la noción de iteración epistémica. En términos generales, Chang está intentado construir un marco coherentista a partir del cual entender el avance científico y adopta una visión pluralista de las metas epistémicas para medir el avance de estas. La iteración epistémica, dentro de dicho marco, se concibe como un método efectivo para avanzar el conocimiento científico (2004).

La idea es la siguiente. Por lo menos en el caso del establecimiento y el avance de estándares de medición, hay una circularidad inescapable que no permite asumir que partimos de bases certeras -pues generalmente aquello que busca medirse es sólo accesible a través del instrumento o estándar cuya fiabilidad está en cuestión. Dicha circularidad puede acomodarse de manera no problemática dentro de un marco coherentista que acepte la falta de bases fundacionales y, en su lugar, priorice la coherencia de las relaciones dentro del sistema completo. Dentro de ese marco, el avance del conocimiento se entiende no como el acercamiento del sistema hacia los valores “verdaderos” o “reales”, sino como el avance hacia alguna meta epistémica (adecuación empírica, consistencia, alcance, entre otras). Es una visión pluralista del avance del conocimiento porque no acepta sólo el progreso hacia la “realidad verdadera”, sino que cuenta como progreso el avance en cualquiera de las varias metas epistémicas, tomando en cuenta todas sus diversas acepciones. Así, lo que está detrás de la noción de iteración epistémica de Chang es un marco coherentista del avance científico y pluralista respecto a las posibles direcciones del avance. La iteración epistémica, entonces, será el método que permita este tipo de avance coherentista y pluralista. Es coherentista porque no parte de un fundamento certero

sino de un sistema defectuoso que se va mejorando y es pluralista porque las mejoras a las que aspira son numerosas y variadas.

Antes de finalizar con Chang, hay que aclarar que lo anterior no significa que la iteración sea un método que garantice el avance científico. Gracias a la corrección y el refinamiento posibilitados por la iteración epistémica (Chang 2004, 228) ésta puede invalidar aspectos del sistema original y mejorarlos u ofrecer otros diferentes. Pero también puede suceder que los ciclos iterativos invaliden tantos aspectos del sistema original que lo lleven a su aniquilación (Chang 2004, 227), o que ofrezcan algunos nuevos que eventualmente conduzcan a un callejón sin salida. El desarrollo y desenlace de los ciclos iterativos nunca puede predecirse. De ahí que cuando sí logran mejorar el sistema, generen la impresión de genialidad y de necesidad.

Por su parte, O'Malley y Elliot escribieron un artículo con Richard Burian donde hablan de la iteración como un concepto que puede ayudar a desarrollar una visión más pluralista y pragmatista de la indagación científica (2010, 414). Específicamente, están tratando con la historia del desarrollo de la investigación de los microRNAs en la que pueden verse ciclos de retroalimentación entre varios modos de investigación. En este artículo, la "iteratividad" se entiende como "un proceso de retroalimentación en el que los errores (de caracterización, en las herramientas, de interpretación, en los modelos, y demás) son ajustados en cada fase de la indagación en respuesta a los resultados de las fases anteriores"³ (O'Malley, Elliot & Burian, 415). Aquí, la iteración se da entre diversos modos o prácticas de investigación, que no se agotan en la prueba de hipótesis (O'Malley, Elliot & Burian, 414), y se afirma que esta iteración "it is epistemic, in Chang's sense, but also methodological, in that it specifies a cycle or even a barrage of methods that lead to improved epistemic outcomes as the researcher moves from one phase of inquiry to the next" (O'Malley, Elliot & Burian, 414). En este sentido, el trabajo conjunto de O'Malley y Elliot, se centra en otro aspecto de la iteración: aquél relacionado con el uso de distintos modos de investigación que ayudan a refinar las hipótesis de trabajo o los modelos iniciales. Con esto su propuesta conjunta tiene un sabor pluralista, pues retoma la importancia de los distintos modos de investigación. Posteriormente, O'Malley y Elliot escribirán por separado acerca de la iteración, ahondando en algunos aspectos ya presentes en el artículo conjunto: la iteración como una de las prácticas de investigación distintas a

³ La traducción es mía. Todas las traducciones del texto son mías.

la prueba de hipótesis -O'Malley- y la distinción entre iteración epistémica y metodológica -Elliot.

Maureen O'Malley, en segundo lugar, habla de la iteración en el contexto de la biología sintética.⁴ Ella defiende que la iteración es una de las prácticas de la investigación biológica que son resaltadas al fijarse en el quehacer de la biología sintética (2011, 406). Aquí la noción de iteración se refiere a una práctica científica, a una de las “philosophically neglected strategies for gaining scientific knowledge” (O'Malley, 407). Una de las cosas que rescata O'Malley es que la iteración parte de modelos defectuosos, suposiciones falsas o puntos de arranque falsos (408). Y desde estos inicios imperfectos, comienzan los “ciclos de aplicación de métodos que producen resultados epistémicos mejorados” (O'Malley, 408). La iteración en este sentido se refiere a una práctica o actividad científica que ayuda a ganar conocimiento mediante el movimiento entre diversas actividades y estrategias -por ejemplo, actividades experimentales, de diseño, de construcción, interpretativas, exploratorias o de exploración de datos- según las necesidades del problema en cuestión.

Es importante resaltar que para O'Malley la iteración se da en conjunción con otras actividades similares: el *kludging* y las metodologías exploratorias.⁵ No voy a detenerme en éstas, sólo busco notar que al centrarnos en dichas actividades podemos adquirir una imagen de las ciencias -particularmente de las ciencias biológicas- que va más allá de los modelos de prueba de hipótesis y diseño experimental clásicos (O'Malley, 406). En este sentido, una de las motivaciones de O'Malley parece ser ampliar el horizonte desde el cual se analizan las prácticas científicas; no sólo para enriquecer la investigación filosófica, sino también para enriquecer y mejorar los criterios de las políticas de financiamiento de proyectos científicos (O'Malley, *et al.* 2009). Dentro de este marco, la iteración funciona como un hilo que podemos seguir para hacer notar e incentivar algunos de los aspectos de la investigación científica descuidados por la filosofía de la ciencia y las políticas de financiamiento de proyectos científicos. Por supuesto, el hilo es parte de una madeja enredada, pero al ir siguiendo sus vueltas y giros podemos vislumbrar actividades, estrategias, instrumentos, heurísticas y agentes que no aparecerían de otra forma. Y

⁴ Vale la pena resaltar que tanto en el artículo del 2011 como en el artículo conjunto con Elliot y Burian, O'Malley habla de “iterativity” en contraste con Chang que habla de “iteration”. Más abajo retomaré esta distinción, pero por ahora usaré “iteración” para referirme a ambas.

⁵ *Kludging* refiere a los diseños o acomodos poco elegantes pero funcionales. Véase nota 1.

dato que puede mostrar nuevos y variados protagonistas de la construcción del conocimiento, la noción de iteración de O'Malley comparte el sabor pluralista presente en el artículo conjunto con Elliot y Burian.

En tercer lugar, Elliot propone la distinción entre iteración epistémica y metodológica, y afirma que la última inicia, equipa y estimula a la primera, por lo menos en el caso de la investigación de los efectos biológicos de los nanomateriales (2012, 376). De acuerdo con Elliot “the central characteristic of all forms of iteration is repetition (sometimes after a process of alteration or correction); various forms of iteration differ in terms of what precisely is being repeated or corrected” (378). En el caso de la iteración epistémica, lo que se repite son afirmaciones de conocimiento - *knowledge claims*- y se supone que estas afirmaciones engloban teorías, modelos, hipótesis, conceptos, sistemas de medición, parámetros, regularidades o estándares (Elliot, 378) -básicamente, cualquier producto de la ciencia que pueda ser enunciado. Así, la iteración epistémica para Elliot consiste en “a process by which scientific knowledge claims are progressively altered and refined via self-correction or enrichment” (378), es decir, en el mejoramiento progresivo o la corrección de afirmaciones de conocimiento mediante la repetición.

Por otra parte, la iteración metodológica se define como “a process by which scientists move repetitively back and forth between different modes of research practice” (Elliot, 378). Aquí lo que se repite son los modos de prácticas de investigación⁶ y el mejoramiento o la progresión epistémica sólo se consigue derivativamente, debido a la estrecha relación con la iteración epistémica -que sí presenta progresión epistémica (378). Dicha relación consiste en la iniciación, el equipamiento y la estimulación de la iteración epistémica mediante ciclos de iteración metodológica. En términos generales, la iniciación consiste en moverse entre modos de investigación para producir una afirmación de conocimiento defectuosa (acerca de un modelo, teoría, diseño experimental...) que funcione como el punto de partida de la iteración epistémica; el equipamiento consiste en utilizar la repetición entre modos de investigación para aislar y clarificar problemas con alguna afirmación de conocimiento, así como sugerir maneras de resolverlos; finalmente, la estimulación

⁶ Elliot, siguiendo el artículo conjunto con O'Malley y Burian (2010), reconoce por lo menos cuatro grandes modos de prácticas de investigación: guiada por hipótesis, exploratoria, guiada por preguntas y orientada hacia la tecnología (378)

ayuda a identificar o descubrir errores o anomalías con las afirmaciones de conocimiento (379).

No voy a ahondar en estos aspectos, sólo quiero resaltar que la relación que Elliot establece entre la iteración epistémica y la metodológica únicamente va hacia un lado: de la iteración metodológica a la epistémica. De todo lo que nos dice no queda claro en qué sentidos la iteración epistémica puede aportar a la metodológica. Y queda la pregunta de si el mejoramiento de una afirmación de conocimiento puede llevar a modificar o mejorar alguna práctica de investigación, y bajo qué circunstancias se daría esa posibilidad. En todo caso, esta pregunta surge debido a la división que Elliot sostiene entre la esfera epistémica -relacionada con la creación de productos epistémicos como modelos, teorías, conceptos- y la metodológica -relacionada con el manejo experimental, tecnológico y manual de sistemas de experimentación. Vale la pena preguntarse si esta división es necesaria o por lo menos productiva. Por ahora no diré más, pero retomaré esta cuestión en la última sección.

Al proponer múltiples modos de investigación, Elliot suscribe un tipo de pluralismo. Este pluralismo no añade mucho al que ya era resaltado en el artículo conjunto. Sin embargo, sí hay otro aspecto en el que Elliot intenta proponer un pluralismo novedoso: respecto a la noción misma de iteración. Según Elliot, hay múltiples formas de iteración científica (382) además de la iteración epistémica y la metodológica. Menciona la posible iteración en el diseño de artefactos y la posible iteración entre valores sociales y conocimiento científico (378). Si bien la propuesta de fijarse en las diferentes maneras en que la iteración se encuentra presente en la creación de conocimiento es muy bienvenida, al final Elliot sólo se centra en dos tipos de iteración (epistémica y metodológica) que sospecho en realidad son el mismo aspecto cortado demasiado fino. De modo que no ayuda a vislumbrar la manera en que podríamos tener distintos tipos de iteración funcionando de manera paralela para construir conocimiento. De cualquier forma, lo anterior muestra que para Elliot la iteración es una manera de hacer ciencia, un proceso de repetición que se da en la práctica científica.

Esto me lleva al punto final. Más allá de las diferencias específicas de cada autor, iteración se ha usado en dos sentidos generales a lo largo del texto y de las propuestas de los autores. Por un lado, se utiliza para referir a procesos que ocurren en la práctica científica y que llevan a alguna mejora. Por otro lado, se utiliza como una herramienta conceptual que sirve a la filosofía de la ciencia para dar cuenta del

funcionamiento y avance de las ciencias. Creo que esta es la diferencia entre *iterativity* e *iteration* que plantean O'Malley y Chang respectivamente. Aunque O'Malley no lo menciona explícitamente, sí marca una diferencia entre ambas cuando dice que “*iterativity* is frequently mentioned as an inevitable element of practice in synthetic biology [...] One of its main treatments is in the form of ‘epistemic iteration’, a term devised by philosopher and historian of science Hasok Chang” (2011, 408). Siguiendo esa idea, considero que *iterativity* se refiere a aquellos procesos y actividades en la práctica científica que son tratados o discutidos mediante la noción de *iteration* que arroja luz acerca de la práctica científica. A partir de ahora distinguiré los dos usos. Usaré *procesos iterativos* para referirme a las actividades o elementos dentro las prácticas científicas, como las que son señaladas por O'Malley y Elliot. Y usaré *iteración* para hablar de la herramienta conceptual que, como filósofos, podemos utilizar para afinar el análisis de las prácticas científicas para, por ejemplo, adoptar un esquema pluralista y coherentista como propone Chang.

1.2 Al andar se hace el sendero y sus bucles

En esta sección quiero motivar la tesis de que la noción de iteración es dependiente de las prácticas específicas que se estudian, es decir, que va a variar según las particularidades de los procesos iterativos que se tomen en cuenta. Antes de empezar, me detendré en dos cuestiones. La primera es aclarar que no pretendo conocer las intenciones ni los estados mentales de los autores revisados arriba. No estoy intentando defender un tipo de causalidad directa entre sus estudios de caso y las nociones de iteración que adoptaron; estoy partiendo de que la relación entre los estudios de caso históricos y los marcos filosóficos es más sofisticada que eso.⁷ Lo que busco mostrar es que algunos aspectos sobresalientes de sus nociones de iteración adquieren más sentido si los pensamos dentro del contexto de las prácticas

⁷ La relación entre la filosofía de la ciencia y la historia de la ciencia está presente a lo largo de la tesis, pero no la abordaré explícitamente. Sin embargo, vale la pena comentar que, si consideramos que la elección y la construcción del caso dependen de las inclinaciones teóricas, como ha sido argumentado (Pitt 2001), es ingenuo suponer que la elección del caso es neutral respecto a los intereses teóricos. Por lo tanto, no tendría sentido defender que el caso neutral da pie a una noción específica de iteración. Eso no es lo que estoy intentando defender. Como bien remarca Kinzel: el problema con la relación entre los estudios de caso históricos y las propuestas filosóficas “is not so much that those who implicitly or explicitly adhere to it treat the relations between history and philosophy of science too much like theory- evidence relations in the natural sciences. The problem is that they fail to appreciate that the history of science, and its role in philosophical contexts, is just as complex and philosophically demanding as are theory-evidence relations in the sciences” (2015, 51). Siguiendo esa línea, la relación entre el marco filosófico y el estudio de caso por la que estoy abogando es más sutil.

que estaban estudiando. También me interesa señalar que dichas nociones no pueden moverse fácilmente a los otros casos.

La segunda cuestión es resumir rápidamente las nociones de iteración revisadas. Para Chang, la iteración epistémica es una herramienta que permite concebir el avance científico dentro de un marco pluralista y coherentista. Esta iteración permite observar que, a partir de un sistema de conocimiento ya existente, se inician procesos iterativos que no siguen mecanismos fijos, sino que son indagaciones con los recursos disponibles, y que permiten mejorar o corregir el sistema original para avanzar hacia alguna meta epistémica dada. Para O'Malley, la iteración es una herramienta que permite ampliar la visión respecto a las actividades de obtención de conocimiento que se llevan a cabo en las ciencias biológicas, dentro de un marco pluralista y pragmatista. Aquí, los procesos iterativos entre diferentes métodos o actividades de investigación permiten moverse de suposiciones falsas a mejores suposiciones. Finalmente, para Elliot la iteración es una herramienta para clarificar los distintos tipos de procesos iterativos que tienen lugar en las prácticas científicas. Para ello, coloca los procesos iterativos en las categorías de iteración epistémica e iteración metodológica. La epistémica se refiere a la repetición de afirmaciones de conocimiento que lleva a mejores afirmaciones; mientras que la metodológica se refiere a los movimientos repetitivos entre diferentes modos de prácticas de investigación que llevan a iniciar, equipar y estimular la iteración epistémica.

Ahora sí, en el caso de Chang la pregunta por el avance de los sistemas de conocimiento no se da en el vacío, se da en el contexto del establecimiento del sistema de medición de la temperatura. Específicamente, Chang revisa cuatro procesos: el establecimiento de termómetros fiables; el establecimiento de los puntos de ebullición, de congelamiento y de fusión del agua; el establecimiento de estándares para medir por debajo y por encima de los puntos de congelamiento y de fusión, respectivamente; y el establecimiento y la justificación de teorías de termometría que den cuenta de las prácticas ya existentes de medición de temperatura (2004, 4). Repasaré algunos puntos del primer proceso.

Aunque ya existían termómetros desde 1600, el problema de tener termómetros fiables y consistentes entre sí prevalecía (Chang 2004, 8). Es decir, ya había un sistema previo, pero defectuoso porque los termómetros utilizaban distintos puntos fijos (Chang 2004, 8). Los puntos fijos son aquellos fenómenos que

funcionaban como punto de referencia porque se suponía que siempre ocurrían a la misma temperatura (Chang 2004, 9). El primer paso hacia la mejora del sistema consistió en establecer puntos fijos de medición para todos los termómetros. Sin embargo, el establecimiento de estos puntos suponía un dilema. Éstos no podían establecerse de manera externa o independiente de los termómetros disponibles. No había manera de establecer que cierto fenómeno siempre ocurría a x temperatura sin utilizar los termómetros defectuosos con puntos fijos variables. De igual manera, no había un punto fijo “verdadero” o “real” al cual buscar acercarse, ni métodos mecánicos para llegar a él. A lo que se aspiraba era a la consistencia entre lo que había a la mano: diversos termómetros con puntos fijos tan variados como la ebullición del agua, del aceite, del alcohol, de la sangre o incluso el derretimiento de la mantequilla (Chang 2004, 10). Hacia el siglo XVIII surgió el acuerdo de que la ebullición y el congelamiento del agua serían los puntos fijos (Chang 2004, 11). Sin embargo, uno de los problemas con la ebullición como punto fijo era que parecía haber por lo menos dos momentos de ebullición con temperaturas considerablemente diferentes, con -8°F de diferencia: cuando empezaba a hervir el agua y cuando ya hervía vehementemente (Chang 2004, 12). Además, estaba el fenómeno del supercalentamiento⁸. El primer problema se resolvió midiendo la temperatura del vapor emitido por la ebullición, que se asumía era más estable que la temperatura del agua y que de hecho lo es por una cuestión azarosa⁹. La manera en que se resolvió el segundo problema fue identificando en diversas instancias factores que contribuían al supercalentamiento y asegurándose de evitar dichos factores (2004, 23). De nuevo, partiendo de un sistema defectuoso que no puede descartar el supercalentamiento, lo que se hizo fue ir modificando el sistema para detectar los factores que llevaban al supercalentamiento y luego eliminar o contrarrestar esos factores con los recursos que se tenían a la mano. Así se logró un mejor sistema que permitió estandarizar los puntos fijos de los termómetros.

⁸ El supercalentamiento se refiere al fenómeno en que la temperatura aumenta por encima del punto de ebullición de la sustancia sin que ocurra la ebullición (Chang 2004, 18).

⁹ La idea general es que las impurezas presentes en el aire en condiciones normales permiten que el vapor no entre en un proceso similar al de supercalentamiento y permanezca estable. Dice Chang: “we can see that it was only some peculiar accidents of human life that gave the steam point its apparent fixity: air on earth is almost always dusty enough, and no one had thought to filter the air in the boiling-point apparatus (2004, 36). Para los detalles de este evento azaroso, véase la sección “A dusty epilogue” (Chang 2004, 35)

En este rápido esbozo de la práctica que analiza Chang podemos ubicar varios factores claves de su noción de iteración: el sistema defectuoso ya existente, pues ya existían termómetros con diferentes puntos fijos por lo menos desde 1600; el avance hacia metas epistémicas que no son la verdad, ya que no buscaban llegar a los puntos fijos “verdaderos”, sino que sólo aspiraban a tener consistencia en sus instrumentos; y la diferencia con la iteración matemática¹⁰, porque no tenían una respuesta correcta de cuáles eran los puntos fijos a la que podían llegar aplicando el mismo procedimiento mecánico a sus termómetros. Incluso un vistazo al caso permite identificar nuevos aspectos de la noción que no habían salido a la vista: la falta de criterios externos o independientes, y un pluralismo más fuerte. La historia del establecimiento de los puntos fijos en los termómetros muestra que en este caso los procesos iterativos de la medición se echan a andar sin recurrir a criterios externos o independientes. No había un meta-termómetro que pudiera indicar si el punto fijo era el correcto o no, o algún aspecto en la naturaleza que pudiera medir la temperatura, tampoco había manera de determinar los puntos fijos sin el uso de termómetros. Esto indica que en los procesos iterativos no hay resultados correctos.

Esto me lleva al segundo aspecto: como no hay resultados correctos ni inevitables, los procesos iterativos pueden iniciar desde cualquier punto y, con suficiente inversión de recursos y tiempo, desarrollarse de múltiples maneras para moverse hacia alguna meta epistémica. El pluralismo presente aquí es mucho más fuerte que el pluralismo de metas epistémicas. No sólo hay muchas metas a las que se puede llegar, sino que además hay muchos caminos para llegar a ellas. El establecimiento de la ebullición del agua como punto fijo fue el camino que varios científicos, como Celsius, siguieron y que luego fue tomado como base para la investigación que realizó un comité seleccionado por la Royal Society (Chang 2004, 11-12), lo cual le otorgó legitimidad en 1777. Pero nada de lo anterior era necesario. Bien pudo acordarse que la temperatura a la que se derrite la mantequilla era el punto fijo y buscar consenso entre científicos para después, con aval de una institución como la Royal Society, iniciar comités de experimentación para identificar los problemas de ese punto fijo e intentar resolverlos, como se hizo con el agua. En

¹⁰ Chang (2004) caracteriza la iteración matemática como una técnica para resolver problemas computacionales en la que la solución ya se conoce y se busca aproximarse a ella a través de la repetición de aproximaciones sucesivas (2004, 45).

principio, este proceso iterativo que no sucedió tendría el mismo valor epistémico que el que sí sucedió. Sería igual de relevante filosófica y científicamente. De este modo, se abre un pluralismo más fuerte que no aparece en primer plano si no nos fijamos en los detalles de la práctica que Chang está estudiando.¹¹

O'Malley, por otra parte, presenta el caso de la biología sintética. En términos generales la biología sintética consiste en diseñar y construir (sintetizar) partes, mecanismos o dispositivos de sistemas biológicos. Si bien O'Malley reconoce que no hay un conjunto de prácticas distintivas y coherentes que puedan agruparse bajo el nombre de biología sintética y distingue por lo menos tres ramas (406), sí ofrece un par de características y objetivos compartidos por todas esas prácticas diferentes¹². Dentro de la biología sintética, O'Malley analiza el caso de la biosíntesis de precursores de la artemisinina en células microbianas (408).

No ahonda mucho en ella, pero dice que involucró “the piecemeal addition and re-engineering of genes and protein scaffolds to the original design in order to produce the right precursors in appropriate quantities” (O'Malley, 408). Esta biosíntesis es parte del enfoque llamado diseño *de novo* que ofrece una nueva manera de producir compuestos que consiste en introducir rutas heterólogas en células que no las producen naturalmente (Prather & Martin 2008, 268). Una de las características de este diseño es que no parte de rutas conocidas y que es similar a la síntesis retroactiva química (Prather & Martin, 268). Es decir, no se intenta sintetizar una ruta de la que se tiene suficiente información biológica y química para determinar cómo se desarrolla, sino que partiendo del compuesto objetivo (*target*), la ruta se va identificando y construyendo retroactivamente mediante el ensamblaje de partes que provienen de distintas fuentes. Para llevar a cabo esta tarea no sólo se necesita recurrir a la ingeniería y a la experimentación *in vitro*; también es necesario minar bases de datos y recurrir a experimentación *in silico*, pues las bases de datos ayudan a identificar y proponer las partes y grupos funcionales que podrían seleccionarse para implementarse en la ruta deseada (Prather & Martin, 471).

Debido al carácter experimental de la biología sintética, en ella podemos ver claramente la necesidad de moverse entre modos de investigación. Pues la

¹¹ Dicho sea de paso, este pluralismo es defendido por Chang en otro trabajo (2011).

¹² Entre las características menciona la construcción de sistemas completos a partir de un primer momento de construcción de partes simples y módulos (O'Malley, 407) y “the drive to replace or displace complexity with rationally determined, highly predictable systems” (O'Malley, 407).

información faltante en un modo de investigación -la experimentación *in vitro*, por ejemplo- es obtenida de otros lados -mediante experimentación *in silico*, lo que a su vez moviliza un nuevo ciclo de procesos iterativos. Al poner atención en las prácticas de la biología sintética se pone de relieve la existencia de actividades de investigación que no son probar hipótesis. Además, se muestra cómo se inicia a partir de suposiciones falsas o inadecuadas, pues se está trabajando con rutas que no se conocen. Un aspecto que surge al observar las prácticas es la similitud con la iteración matemática como la entiende Chang. En el caso de la biología sintética sí hay una respuesta a la que se quiere llegar (un compuesto que quiere sintetizarse, en el ejemplo era el precursor de la artemisinina). Aquí sí se arriba a algo muy cercano a una respuesta correcta.

Sin embargo, el camino hacia esa respuesta no es mecánico. Aunque existen algoritmos que ayudan a llegar a la meta, la utilidad de éstos se va estableciendo mediante procesos iterativos con otras actividades, que a la vez mejoran los algoritmos.¹³ A pesar de que hay algoritmos y una respuesta correcta, el camino está lejos de ser directo y sencillo, pues sigue estando repleto de giros y bucles. De hecho, precisamente porque ya se sabe a dónde se quiere llegar, se utilizan todos los medios posibles para llegar ahí, logrando así que el producto final sea más parecido a un “bricolage of molecules, processes, technologies and knowledge” (O’Malley, 409) que al compuesto o sistema diseñado perfectamente e idealizado que se tenía como meta. La existencia de una respuesta correcta, entonces, no elimina la contingencia, el ensamblaje ni la manipulación o el remiendo que caracterizan a los procesos iterativos.

Así, al mirar una práctica diferente nos encontramos con una relación distinta entre la iteración y los algoritmos usados para llegar a una respuesta correcta. En el caso de Chang parecía que la presencia de algoritmos indicaba una iteración no epistémica. Sin embargo, con O’Malley podemos ver que los algoritmos pueden ser parte de los ciclos iterativos que llevan al avance científico. Esta diferencia está anclada en las prácticas que revisan. Por supuesto que en el establecimiento de los puntos fijos de los termómetros no hay algoritmo que pueda ayudar. Pero si nos

¹³ Prather & Martin mencionan la importancia de dos algoritmos para la biosíntesis de rutas: “The user-guided metabolic ‘pathway prediction system’ (PPS) of the University of Minnesota Biocatalysis and Biodegradation Database (UM-BBD) [...and] the BNICE algorithm (Biochemical Network Integrated Computational Explorer) [developed by Hatzimanikatis and co-workers]” (471).

colocamos en el contexto de sintetizar compuestos mediante nuevas rutas no conocidas, el papel de las herramientas computacionales es vital para visualizar esas rutas y encontrar errores. De la misma manera, en el caso de los termómetros no había criterios externos e independientes a los cuales recurrir para fijar los puntos, pero en el caso de la biosíntesis sí hay información biológica y química disponible en bases de datos con criterios propios para determinar qué enzimas o qué proteínas serán más útiles para construir la ruta. Y podemos ver que, en este caso, la existencia de criterios externos no reemplaza los procesos iterativos, como podría hacerlo en el caso de los termómetros, sino que los moviliza hacia nuevos lugares.

Finalmente, Elliot se centra en la investigación de los efectos biológicos de los nanomateriales. Específicamente se centra en las investigaciones hechas para determinar la toxicidad de los nanomateriales (Elliot, 379). Hay tres problemas principales a la hora de determinar si los nanomateriales son tóxicos: a) fabricar nanopartículas estandarizadas que tengan características consistentes; b) detectar nanopartículas y sus características, sobre todo cuando están en organismos vivos; y c) la posibilidad de que alguna variable del proceso de detección altere la toxicidad de las partículas (Elliot, 379). Para resolver el segundo problema, los científicos se han embarcado en una “exploratory inquiry (i.e., varying experimental parameters in an effort to identify regularities) that will assist in generating hypotheses about the most important variables that influence nanoparticle toxicity” (Elliot, 379). Esta indagación exploratoria involucra experimentación *in vitro* e *in vivo*, así como el desarrollo de nuevos instrumentos y mejores simulaciones (Elliot, 379). Los resultados de estas indagaciones han sido muy diversos y hasta contradictorios entre sí. Por ejemplo, algunos sugieren que si las nanopartículas están purificadas no son tóxicas, mientras otros afirman que las nanopartículas refinadas son más tóxicas que las no refinadas (Elliot, 380).

Si bien los resultados no fueron concluyentes, ayudaron a crear preguntas generales acerca de cuáles eran las variables que estaban afectando a los resultados. Dichas preguntas funcionaron como andamios para guiar otro ciclo de indagaciones exploratorias. Después de plantear las preguntas y llevar a cabo nuevas actividades de exploración, “not only have researchers found that nanoparticles can indeed bind to some of the chemicals used in common assays, but they have identified the mechanisms by which particular nanomaterials alter specific assays” (Elliot, 380). En este caso vemos los resultados producidos por la interacción entre distintos modos

de investigación -como la investigación guiada por preguntas, dirigida a la tecnología, o la indagación exploratoria.

El sentido en que este caso informa la noción de iteración de Elliot proviene del énfasis en las actividades y modos de investigación llevados a cabo. Debido a la particularidad de las nanopartículas -su tamaño, sobre todo- el marco previamente establecido para determinar la toxicidad de una sustancia no funciona. Para crear un nuevo marco adecuado al tamaño de las nanopartículas, se apuesta por la utilización de todas las herramientas disponibles. De ahí surge la necesidad de recurrir a muchos modos de investigación y de moverse entre ellos. Teniendo en cuenta esta necesidad, no es sorpresa que los procesos iterativos relacionados con los modos de investigación (la iteración metodológica) sobresalgan y parezcan separarse de los procesos iterativos relacionados con la afirmación de conocimiento. Ello ocurre porque no se parte de una afirmación de conocimiento que se pueda mejorar -es decir, no hay un marco para medir la toxicidad en nanopartículas que pueda corregirse. Como la tarea es construir el marco, es fácil centrarse sólo en la manera en que las actividades y las repeticiones que ocurren entre ellas dan lugar al marco. Así, la relación entre la iteración metodológica y epistémica se presenta como unilateral, pues la iteración metodológica da pie a la epistémica, pero no queda claro si la epistémica puede motivar a la metodológica porque la iteración epistémica se pierde de vista en su ejemplo.

Ahora, aunque en el caso de O'Malley también hay un énfasis en las actividades de investigación, ahí no surge la división entre iteración metodológica y epistémica. Creo que esto también está anclado en las diferencias de los casos estudiados. En el caso de la biología sintética, no hay distinción entre el producto de conocimiento y las actividades para llegar a él: se conoce el sistema a través de las actividades que se realizan para sintetizarlo.¹⁴ Mientras que en el caso de las nanopartículas, Elliot marca una distinción clara entre el producto de conocimiento que se busca (los parámetros de toxicidad de las nanopartículas) y las actividades para llegar a él (la indagación exploratoria con las nanopartículas), indicando que las segundas inician, equipan y estimulan al primero. Aunque considero que marcar tal división es cuestionable, si seguimos el planteamiento de Elliot, sí parece haber dos

¹⁴ Probablemente este aspecto provenga de la naturaleza dual de la síntesis, sobre todo química, relacionada con la idea de pensar con las manos (Lazlo, 98).

objetos distintos: uno es el marco de los parámetros de toxicidad de las nanopartículas y otro son las nanopartículas. En contraste, en el caso de la biología sintética hay un solo objeto: el sistema, parte, o compuesto que se quiere sintetizar. Pero esto no necesariamente significa que en la investigación de los efectos biológicos de las nanopartículas de hecho haya una división entre lo metodológico y lo epistémico. Lo que pasa es que Elliot está lidiando con la fase inicial de la investigación que parece estar cargada hacia lo metodológico; no tiene acceso a la investigación completa en la que se observa más claramente la fusión entre lo metodológico y lo epistémico. De ahí que su noción de iteración esté dividida.

En esta sección intenté motivar la tesis de que las nociones de iteración propuestas por Chang, O'Malley y Elliot están instanciadas en los estudios de caso de los que parten. En el caso de Chang, fijarnos en algunos puntos clave del establecimiento de los puntos fijos de los termómetros resaltó tres aspectos de su noción de iteración: la pluralidad de metas epistémicas además de la verdad; lo que significa partir de un sistema defectuoso existente; y el contraste entre los procesos iterativos presentes en el establecimiento de puntos fijos y los procesos iterativos que ocurren en las matemáticas. En el caso de O'Malley, observar algunos aspectos de la biosíntesis de precursores de artemisinina permitió entender la importancia del movimiento entre las actividades de investigación y lo que significa partir de suposiciones falsas o inadecuadas. El caso de Elliot centrado en los efectos biológicos de los nanomateriales también indicó la relevancia de la repetición entre distintos modos de investigación. Sin embargo, en este caso surge una distinción entre los procesos iterativos relativos a actividades y relativos a afirmaciones de conocimiento.

El ejercicio de voltear a ver las prácticas científicas que se están estudiando también permitió notar que las diferencias entre las nociones están ancladas a diferencias entre dichas prácticas. Así cómo dar pie a características de la iteración que no estaban en el primer plano en las nociones originales: un pluralismo fuerte respecto a los caminos que puede tomar una investigación; la falta de criterios externos o independientes para guiar los procesos iterativos; y la presencia en algunas ocasiones de algoritmos y respuestas correctas que no eliminan la contingencia característica de los procesos iterativos.

1.3 Qué hay en un bucle

Quiero empezar esta sección con una historia. Después de la llamada crisis de la racionalidad en la que se puso en cuestión el modelo positivista de la ciencia (Hacking 1983, 1), los filósofos de la ciencia intentaron ofrecer nuevas maneras de ver las ciencias, más cercanas a las prácticas, lugares e interacciones de los científicos. Bajo estas nuevas imágenes de la ciencia se retomaron aspectos que hasta entonces se habían dejado de lado como la contingencia, el trabajo manual y experimental, el conocimiento tácito, entre otros. Uno de estos aspectos es la extraña capacidad de lograr construir conocimiento partiendo de modelos, teorías, suposiciones falsas o defectuosas. La noción de iteración surge para dar cuenta de ese tipo de procesos. Pero no surge en el vacío.

En 2004 Chang la acuña para dar cuenta de dicho tipo de procesos presentes en la historia de la temperatura. Posteriormente, O'Malley, Elliot y Burian retoman esa noción para dar cuenta de procesos similares en la investigación de los microRNAs; lo que da pie a los trabajos separados de O'Malley y Elliot sobre procesos similares en la biología sintética y en la investigación sobre la toxicidad de las nanopartículas, respectivamente. Sin embargo, la estandarización de los termómetros, la investigación de los microRNAs, la biología sintética y la investigación sobre la toxicidad de las nanopartículas son prácticas muy distintas entre sí. Y aunque tienen procesos similares, éstos se desarrollan de maneras variadas; destapan y encubren aspectos distintos de la iteración. Son similares, mas no idénticos. Observar la historia de la temperatura llevó a una noción de iteración que, posteriormente, se utilizó para describir los procesos similares de otras prácticas. Pero como son prácticas diferentes, la noción de iteración original sufrió un cambio. Al adaptarse a una nueva práctica, reveló nuevas cosas y dejó otras de lado. El cambio, a su vez, permitió que la nueva noción de iteración pudiera dar cuenta de los procesos iterativos de un tercer conjunto de prácticas que, igualmente, no podrían haberse relacionado con la noción original de iteración. A su vez, adaptar la noción a procesos iterativos de nuevas prácticas causó otro cambio en la noción. La moraleja de esta historia es que el uso mismo de la noción de iteración es iterativo.

Ahora, mi propósito en este trabajo es utilizar la noción de iteración para dar cuenta de ciertos procesos que atravesó la cristalografía de proteínas. Pero ¿cuál noción de iteración debo utilizar? ¿La original presentada por Chang? ¿La de Elliot

que separa el ámbito metodológico del epistémico? ¿La de O'Malley? De acuerdo con lo que he dicho hasta ahora ninguna es adecuada porque las prácticas que quiero estudiar no son las mismas que ellos trabajaron. Siendo coherente con la dependencia de la iteración a las prácticas científicas, la noción que debería utilizar es una que provenga de las prácticas cristalográficas. ¡Pero esa es precisamente la noción que hace falta y a la que estoy intentando llegar en esta tesis! Considero que iniciar un camino iterativo podría zafarme de este dilema. Después de todo, una lección presente en las secciones anteriores es que, aunque se inicie desde un lugar desfavorable, no todo está perdido en la construcción de conocimiento.

El inicio imperfecto del que partiré está formado por las características de las nociones de iteración revisadas. Tomando esas características como guías, revisaré qué tipos de procesos iterativos se encuentran en la cristalografía y de qué manera esos procesos contribuyen a la noción de iteración. En otras palabras, iniciaré otro ciclo en la historia iterativa de la noción de iteración. Para ello, en esta sección repasaré las características relevantes de las nociones de iteración previamente analizadas, elaborando con ello una especie de mapa que guiará el siguiente capítulo.¹⁵

¹⁵ La historia con la que inicié la sección concluye que hay varias nociones de iteración. Esta conclusión podría considerarse problemática porque si cada noción de iteración refiere a procesos diferentes, ¿para qué seguir usando la misma noción? ¿cuál es la utilidad y el valor de una noción que no captura al mismo tipo de fenómenos de manera uniforme? Por ejemplo, si la noción de deducción fuera distinta según el tipo de contenido de cada inferencia, parece que sería inútil. La deducción es valiosa precisamente porque da condiciones suficientes y necesarias para capturar un tipo de inferencias, sin importar su contenido. Dado que con el concepto de la iteración parece que no podemos dar condiciones suficientes y necesarias para capturar ciertos procesos y dejar fuera otros, tal vez sería más adecuado abandonar dicho concepto y quedarnos sólo con la idea de proceso iterativo. Pero entonces surgiría de nuevo la cuestión de si es posible dar condiciones suficientes y necesarias para determinar si un proceso es iterativo. Probablemente sea posible. En cualquier caso, no es una tarea que me parezca atractiva ni productiva.

No tengo problema con la multiplicidad. El esfuerzo de buscar condiciones suficientes y necesarias para procesos tan volátiles y cambiantes como las prácticas científicas, me parece fútil. Y si es tanta la preocupación por los referentes fijos, se me ocurre una manera de apaciguarla. No voy a ahondar mucho en ello, pero una posible defensa de la multiplicidad de nociones de iteración es afirmar que lo que las une es un parecido de familia. Siguiendo a Wittgenstein, quien

points to 'family resemblance' as the more suitable analogy for the means of connecting particular uses of the same word [, there] is no reason to look, as we have done traditionally—and dogmatically—for one, essential core in which the meaning of a word is located and which is, therefore, common to all uses of that word. We should, instead, travel with the word's uses through "a complicated network of similarities overlapping and criss-crossing" (Philosophical Investigations 66). (Biletzki & Matar 2020)

El viaje dentro de dicha red de similaridades cruzándose y desapareciendo es lo que me interesa en este trabajo.

Y, en todo caso, si al final resulta que mirar de cerca las prácticas nos deja con una pululación de conceptos y nociones, pues peor para nuestras inclinaciones monistas. Considero que la lucidez que podemos obtener mirando de cerca las prácticas científicas compensa cualquier pérdida causada por utilizar términos sin referentes fijos. Y aunque entiendo que esta postura está más cerca del descriptivismo que del normativismo estándar de la filosofía de la ciencia, quiero aclarar que tampoco

Antes de ello, me parece prudente discutir la división que Elliot realiza entre la iteración epistémica y la metodológica, especialmente porque será uno de los aspectos que dejaré fuera del mapa y quiero dar razones para ello. Ya en la primera sección había preguntado si dicha división es necesaria o productiva. En la segunda sección defendí que surgía del momento específico de la investigación de los efectos biológicos de las nanopartículas. En este sentido podría responder a la primera pregunta diciendo que la división era necesaria para la situación de la investigación que él estaba estudiando. Sin embargo, no creo que sea productiva para otros momentos de la investigación que estudia ni para otro tipo de prácticas ni para la cristalografía.

Como ya vimos, Elliot afirma que hay dos tipos de iteración y muestra las maneras en que la iteración metodológica se relaciona con la epistémica. Considero que en esta propuesta la iteración epistémica pasa a segundo plano y sufre un proceso de caja-negrización (*black-boxing*), pues al centrarse en cómo la metodológica da pie a la epistémica, se oscurece lo que ocurre posteriormente en la última. Sólo sabemos que la iteración epistémica avanza el conocimiento mediante procesos de repetición ayudada por la iteración metodológica, pero no sabemos más. Esto contribuye a que no quede claro de qué manera la iteración epistémica da pie a la metodológica, si es que la relación entre ambas es recíproca. Sin embargo, esta cuestión no es muy problemática, pues probablemente Elliot reconoció que la noción de iteración epistémica ya había sido trabajada por Chang y no tenía mucho sentido detenerse en ella. En cambio, la noción de iteración metodológica sólo había sido introducida en el artículo conjunto y hacía falta expandirla.

Irónicamente, uno de los problemas de su propuesta es que, aunque los reflectores están sobre la iteración metodológica, parece subsumir ésta a la epistémica. Pues afirma que la iteración epistémica es progresiva, mientras que la metodológica avanza el conocimiento sólo de manera derivativa, gracias a su relación con la epistémica (Elliot, 378). En este sentido, parece que la única iteración relevante para el conocimiento es, como su nombre lo dice, la iteración epistémica. Esto supone

estoy renunciando a las pretensiones normativas. Aunque todavía no tengo claro cómo conciliar ambas inclinaciones, mi intuición es que las normas de alguna manera emergen de las descripciones por lo que el primer paso es observar qué procesos de hecho han creado conocimiento para después dar con algunas normas de ese conocimiento. De cualquier forma, no diré más acerca de estas cuestiones porque son trabajo para una investigación posterior. Sólo quería indicar desde dónde estoy parada antes de presentar el mapa, quería mostrar la marca de “usted está aquí”.

que la iteración metodológica, y por lo tanto los aspectos metodológicos de las ciencias, no aportan a la construcción de conocimiento, y lo que pueden aportar, lo hacen sólo de manera derivativa. Por supuesto, esta cuestión sólo es problemática si creemos que los aspectos metodológicos aportan directamente a la construcción del conocimiento. De otra manera, la subsunción fluye sin dificultad.

Otro inconveniente que encuentro con lo que propone Elliot es que establece que la repetición es la característica central de la iteración (378). Si bien estoy de acuerdo en que la repetición ocurre en la iteración, me parece que colocarla como la característica central es contraproducente, pues la idea de repetición está asociada con lo mecánico, tedioso, redundante y simple. Lo repetitivo es aquello que no añade nada nuevo, que ofrece lo mismo una y otra y otra vez, como las repeticiones de programas televisivos.¹⁶ Y esto es contrario a lo que se quiere resaltar con la noción de iteración; con ella se busca dar cuenta de la generación de algo novedoso o distinto a lo que ya estaba ahí. Por supuesto que dicha generación ocurre mediante la repetición, pero no es suficiente repetir un proceso para generar conocimiento. También es necesario alterar el proceso mediante movimientos, ires y venires, andamios, parches, soluciones temporales... lo que se encuentre a la mano. Me parece que este aspecto de espontaneidad y de 'meter mano' es la cuestión central de los procesos iterativos. Creo que es precisamente lo que quería resaltar Chang con la distinción entre iteración matemática y epistémica. La diferencia no está tanto en el uso de algoritmos, sino en el contraste entre lo maquinal y lo creativo. Sin embargo, la propuesta de Elliot pasa por alto esta cuestión y termina resaltando lo opuesto. Y aunque esto es suficientemente grave, ni siquiera es la cuestión más problemática de la propuesta.

Considero que el mayor problema con lo que Elliot propone, que subyace a las dos primeras problemáticas mencionadas, es que supone una separación del quehacer científico en aspectos metodológicos y aspectos epistémicos. Esto implica que puede marcarse una separación clara entre los momentos manuales-experimentales y los momentos teóricos o epistémicos de las ciencias. Creo que dicha separación es artificial porque intenta dividir aspectos intrínsecamente unidos en la

¹⁶ Irónicamente, la repetición o replicación de experimentos es un *desiderata* de la práctica científica. Sin embargo, se han señalado problemas con el cumplimiento de este *desiderata*, entre ellos que la replicación de experimentos no es una repetición mecánica, sino que es precisamente una repetición para hacer algo diferente (Atmanspacher & Maasen, 2016).

práctica científica; los modos de investigación y la producción de conocimiento no son dos procesos diferentes. Ambos aspectos de las ciencias ocurren en un mismo proceso y se retroalimentan entre ellos. Y considero que intentar separarlos, aunque sea para propósitos analíticos, es cortar la práctica científica demasiado fino, y puede ser una mala estrategia.¹⁷

Entiendo que la distinción ayuda a darle centralidad a los modos de investigación que a veces son dejados de lado en los análisis filosóficos. Sin embargo, no creo que sea necesario ni productivo recurrir a la separación para ello. Sería más productivo observar a detalle los ires y venires entre la construcción de modelos, teorías, hipótesis, estándares o parámetros y la indagación exploratoria, la investigación guiada por preguntas y la dirigida hacia la tecnología durante la construcción de conocimiento. Ahí la importancia de los modos de investigación que no son la prueba de hipótesis resaltaría de manera natural. Por último, coincido totalmente con las intenciones de Elliot de ubicar las formas de iteración presentes en las ciencias, pero creo que, en lugar de asumir *a priori* una distinción entre el aspecto técnico y el aspecto teórico, una estrategia más productiva sería estudiar de cerca las prácticas científicas en busca de dichos procesos iterativos. Precisamente ese será el camino que seguiré al resto de la tesis.

Ahora sí, el trazado del mapa. Por un lado, quiero adoptar el compromiso pluralista y pragmatista presente en las nociones de iteración que revisé.¹⁸ Por otro lado, partiré de algunas características de los procesos iterativos que surgieron en este capítulo. Éstas son:

- Los procesos iterativos inician desde un lugar imperfecto. Este puede ser un sistema previo defectuoso o incluso suposiciones o modelos falsos. Más allá del tipo de lugar del que se parta (teoría, sistema, modelo, hipótesis), lo característico es que son lugares deficientes.

¹⁷ Además, tiene como consecuencia concebir al conocimiento como algo puramente proposicional. No es ninguna sorpresa, entonces, que Elliot limite la iteración epistémica a afirmaciones de conocimiento.

¹⁸ Pretendo adoptar los varios pluralismos que presenté en el capítulo; el pluralismo respecto a las metas epistémicas, el pluralismo de nociones de iteración, así como el pluralismo fuerte acerca de los distintos caminos hacia las metas, aun cuando estos no fueran los caminos 'ganadores' de la historia. En este sentido, no busco asomarme a la historia de la cristalografía con una visión triunfalista que deje de lado los caminos de investigación que posteriormente se abandonaron por no resultar fructíferos. Diré más acerca de esto en la segunda sección del próximo capítulo.

- El desarrollo de los procesos iterativos es hacia la mejora: representa un avance hacia algún tipo de meta, refina o corrige el sistema, amplía el conocimiento respecto a lo que se sabía en la etapa previa o provee un andamio para iniciar otro ciclo iterativo, aunque no se tenga un punto de partida fijo.
- Lo que avanza los procesos iterativos es el movimiento; los irs y venires y la espontaneidad a la hora de 'meter mano'. No basta la mera repetición.
- A veces no es posible recurrir a criterios externos o independientes para avanzar los procesos iterativos. Sólo pueden utilizarse los recursos que están a la mano, aunque éstos no sean ideales.
- No hay necesidad ni determinismo en el desarrollo de los procesos iterativos ni en su desenlace. La iteración está repleta de contingencias.
- No es posible saber de antemano si los procesos iterativos serán productivos o no. Ni es posible saber a dónde llevarán.
- A veces hay una respuesta correcta o un resultado al que se quiere llegar, pero incluso en estos casos el resultado al que se llega no es el ideal al que se aspiraba, sino un tipo de *bricolage*.
- No hay medidas mecánicas fijas que puedan avanzar los procesos iterativos. El avance es creativo.
- Lo anterior no elimina la posibilidad del uso de algoritmos. Los algoritmos también entran en los procesos iterativos y se refinan en dichos procesos.
- Los procesos iterativos no son solamente epistémicos ni solamente metodológicos. En cada proceso iterativo hay una interacción entre esos dos (aparentes) ámbitos de las prácticas científicas.
- En los procesos iterativos es posible vislumbrar actividades, estrategias, instrumentos, heurísticas y agentes que suelen estar escondidos.

Para concluir este capítulo sólo quiero reafirmar que las características ofrecidas son guías que usaré en el análisis de las prácticas cristalográficas del siguiente capítulo. De nuevo, no estoy intentando brindar las condiciones suficientes y necesarias de la iteración; sólo estoy estableciendo un lugar defectuoso desde donde arrancar un nuevo ciclo iterativo. Algunas de las características estarán

presentes, otras no, e idealmente surgirán nuevas características. Esas cuestiones dependerán de los procesos iterativos presentes en la cristalografía.

2. Una historia de la cristalografía centrada en la iteración

Este capítulo es acerca de la cristalografía de rayos X. Específicamente, acerca de la historia de la cristalografía de rayos X en el Reino Unido entre 1920 y 1960. Esta técnica se desarrolló a lo largo del siglo XX y actualmente es usada en ciencias como la química, la biología y la biomedicina; y especialmente la cristalografía de proteínas es usada en el descubrimiento y el desarrollo de fármacos y tratamientos contra diversas enfermedades (Maveyraud & Mourey, 2020).¹⁹ En términos generales la cristalografía busca determinar la estructura atómica y molecular de una sustancia en estado sólido cristalino a partir de la información brindada por la difracción de rayos X de dicho cristal. La idea básica es que al atravesar con rayos X una sustancia cristalizada, los rayos X interactúan con los átomos presentes en el cristal y, de acuerdo con las desviaciones de los rayos X (y con otros parámetros, como la simetría del cristal), es posible determinar la ubicación de estos átomos y dar cuenta de la estructura de la sustancia estudiada. La estructura resultante es entonces modelada en tres dimensiones.

Aunque en la actualidad la cristalografía está fuertemente consolidada, al grado de dar pie a afirmaciones acerca de su automatización (Bowler, *et al.* 2016), su establecimiento en el siglo XX fue una tarea titánica.²⁰ Sobre todo en el caso de la cristalografía de macromoléculas y proteínas cuyo “initial development was a real *tour-de-force*” (Wlodawer, *et al.* 2013, 5706). El propósito de este capítulo es, precisamente, ahondar en dicho *tour de force* y rastrear los giros y las vueltas que fueron parte del camino. En palabras más directas, quiero utilizar la noción de iteración para analizar las prácticas cristalográficas y mostrar que algunos procesos iterativos fueron parte del desarrollo de la cristalografía.

Con miras a ese fin, el capítulo está estructurado como sigue. En la primera sección expongo brevemente en qué consiste la cristalografía de rayos X. Ahí

¹⁹ La cristalografía de rayos X no sólo se utiliza para determinar estructuras, ésta es sólo una de las tantas ramas de la cristalografía. Sin embargo, en este trabajo dejaré de lado los otros usos y cuando hable de cristalografía, me referiré exclusivamente a la cristalografía para determinar estructuras.

²⁰ Si bien la creciente automatización de varios pasos de la cristalografía que permiten que científicos no cristalógrafos determinen estructuras parece respaldar la idea de que ahora la cristalografía es una técnica rutinaria, esto no es el caso (Wlodawer *et al.* 2013). La experticia y los conocimientos del cristalógrafo siguen siendo fundamentales para la interpretación y validación de las estructuras. Si no se entiende qué hacen los softwares y qué significan los parámetros arrojados por éstos, se determinarán estructuras de muy baja calidad.

presentaré algunos términos técnicos y conceptos necesarios para seguir la discusión posterior. La segunda sección es una nota historiográfica donde expongo las críticas a las historias de la cristalografía enfocadas en el desarrollo del modelo del DNA y defiendo la necesidad de partir de otro tipo de historiografía. Finalmente, dedicaré la tercera sección a esbozar una historia de la cristalografía centrada en la iteración, resaltando algunos aspectos del desarrollo de la cristalografía en donde se encuentran presentes procesos iterativos.

2.1 Breve introducción a la cristalografía

La cristalografía de rayos X es una técnica interdisciplinaria que tiene distintas ramas como la cristalografía geométrica, la cristalografía física, la cristalografía química y la determinación de estructuras por medio de cristalografía.²¹ En este capítulo me interesan sobre todo las últimas dos y la cristalografía de proteínas, pues mucho de la cristalografía química orgánica y de la cristalografía de proteínas consiste en determinar estructuras.²² Y ese es el proceso que quiero esbozar en esta sección. Mi objetivo es presentar algunos conceptos técnicos clave para seguir la discusión histórica.

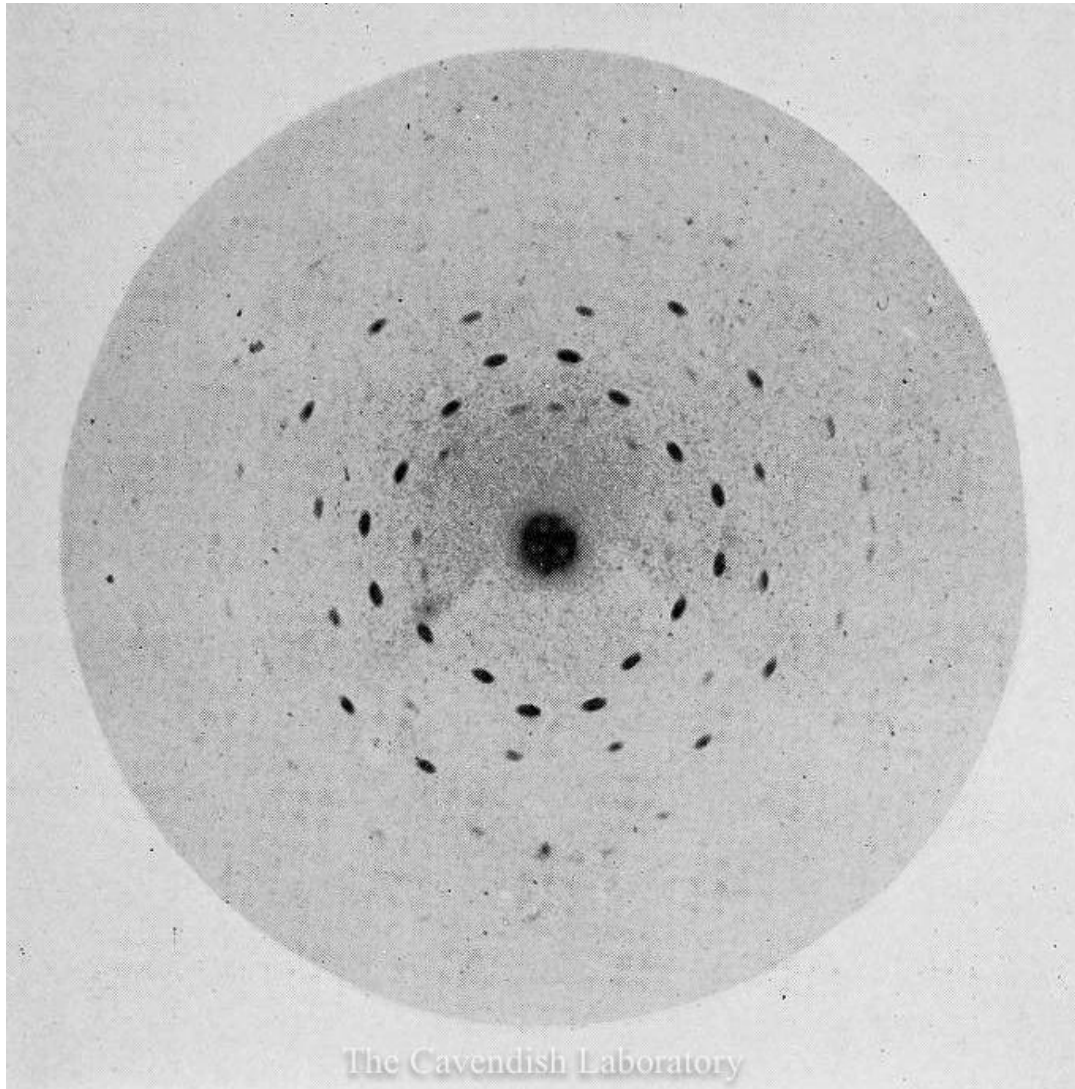
La determinación de estructuras mediante cristalografía parte de un experimento en el que un cristal difracta rayos X y termina con un modelo tridimensional de la estructura. En términos generales, este proceso consiste en cristalizar la estructura de interés, arrojarle rayos X que, al interactuar con los átomos del cristal, modifican la trayectoria de los rayos y éstos son recolectados por una placa

²¹ Retomo la división entre ramas de Lima-de-Faria (1990). En términos generales, la cristalografía geométrica estudia la forma de los cristales y las representaciones matemáticas de la estructura de los cristales como los grupos espaciales (Lima-de-Faria 1990, 43); la cristalografía física estudia las propiedades físicas de los cristales, como sus propiedades ópticas o magnéticas (Lima-de-Faria, 61) así como cuestiones acerca del daño que los cristales reciben de la radiación y el arreglo de los átomos dentro del cristal; la cristalografía química (inorgánica y orgánica) está relacionada con cuestiones de enlaces y las fuerzas interatómicas entre los átomos de los cristales, así como con la estructura molecular de los cristales (Lima-de-Faria, 77, 91).

²² Sin embargo, las ramas no se han desarrollado independientemente y en algunos casos los resultados de los procesos iterativos de una rama dan pie a un nuevo proceso en otra rama. Por lo tanto, en este trabajo aparecerán algunas cuestiones de las otras ramas, como la cristalografía geométrica, que fueron necesarias para la determinación de estructuras. Por ejemplo, para determinar la estructura de cualquier cristal es fundamental conocer el grupo espacial al que pertenece. En este sentido, aun cuando los grupos espaciales son un tema central de la cristalografía geométrica, su establecimiento y posterior estandarización también involucró a cristalógrafos que trabajaban en la determinación de estructuras como Kathleen Lonsdale (Lima-de-Faria, 51).

fotográfica que dan pie a un tipo de imágenes que contienen información acerca de la estructura del cristal. A partir de dicha información se realizan mapas de densidad electrónica que indican en qué lugar del cristal hay electrones. Estos mapas se someten a ciclos de afinamiento que los mejoran hasta que sea posible construir un modelo tridimensional de la estructura. Hay algunos conceptos dentro de ese proceso en los que quiero detenerme: patrón de difracción; intensidades; fases; factores de estructura; mapa de densidad electrónica; y afinamiento.

Un **patrón de difracción** es la imagen resultante de los rayos X difractados por el cristal (mejor dicho, por los núcleos de los átomos ordenados dentro del cristal) y contiene información acerca de la ubicación de los átomos del cristal. Esta información está contenida en las **reflexiones** que son los puntos negros de diferentes tamaños que aparecen en la imagen. Es importante destacar que los puntos no representan a los átomos, sino que cada punto contiene información sobre todos los átomos del cristal. Por eso es importante obtener la mayor cantidad de reflexiones posibles dentro del patrón de difracción, así como muchos patrones de difracción de buena calidad.



Patrón de difracción de una esferita tomada por Lawrence Bragg (1912). *University of Cambridge. Digital Library. P1914 (a), (b).*

La información necesaria para determinar la estructura está dada por las fases y las amplitudes de las ondas de rayos X que interactúan con los átomos del cristal. Las amplitudes son la altura máxima de las ondas y se calculan mediante las intensidades de las reflexiones. Así, mediante el cálculo de las **intensidades** es posible conocer la amplitud de las ondas difractadas. Las **fases** se refieren a la diferencia de tiempo relativa al origen entre distintas ondas; y la información que brindan es fundamental para poder determinar la estructura, sin embargo, se pierde en el experimento y no hay datos en el patrón de difracción que permitan recuperarla.

Esto es conocido como el problema de la fase. Actualmente hay distintos métodos para estimar las fases.²³

Por su parte, los **factores de estructura** son una función de Fourier que retoma la información de las intensidades y las fases de todos los átomos. A partir de esta función es posible elaborar **mapas de densidad electrónica** que son representaciones visuales de la probabilidad de encontrar átomos en distintos lugares de la estructura.

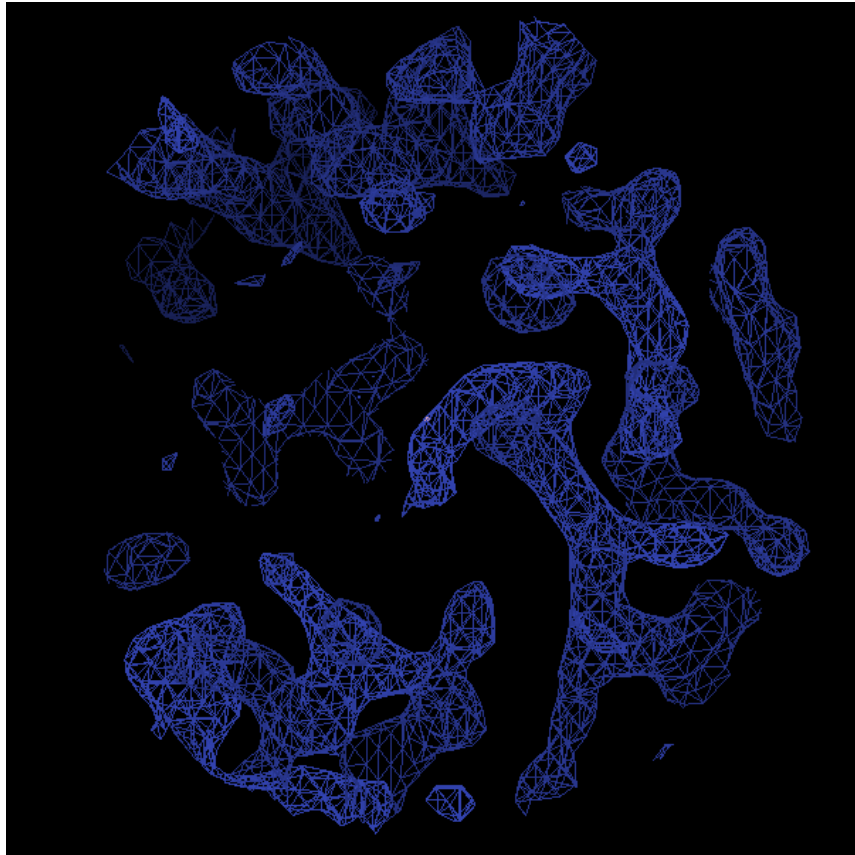
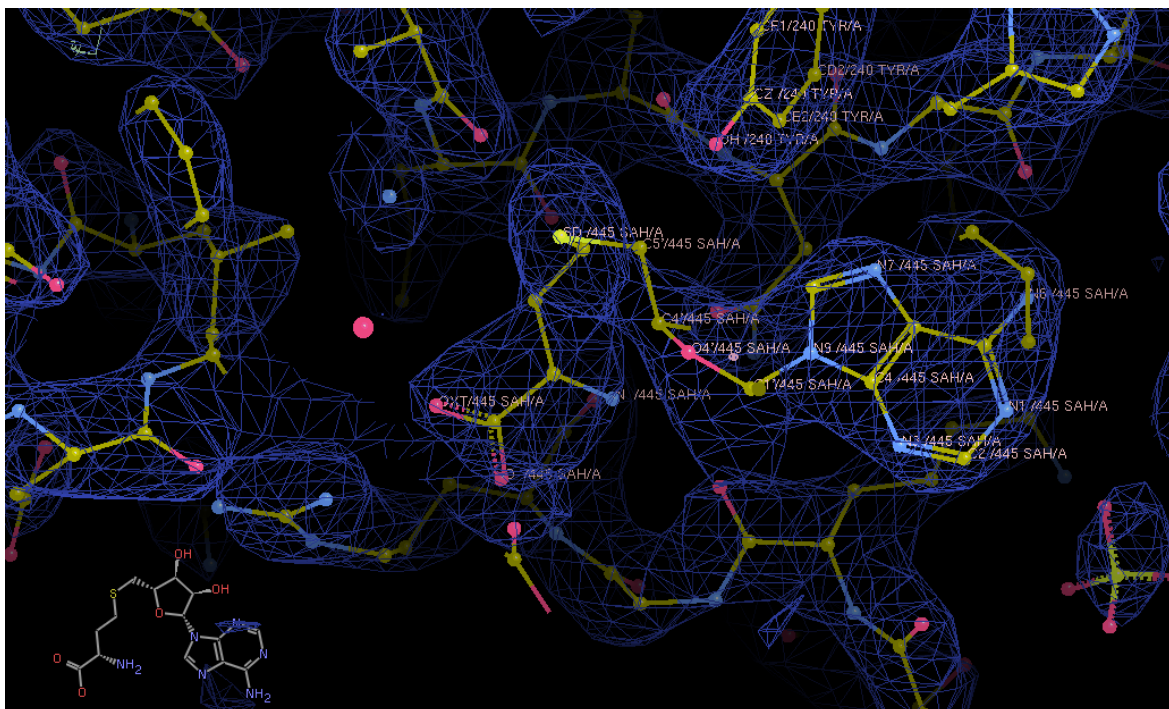
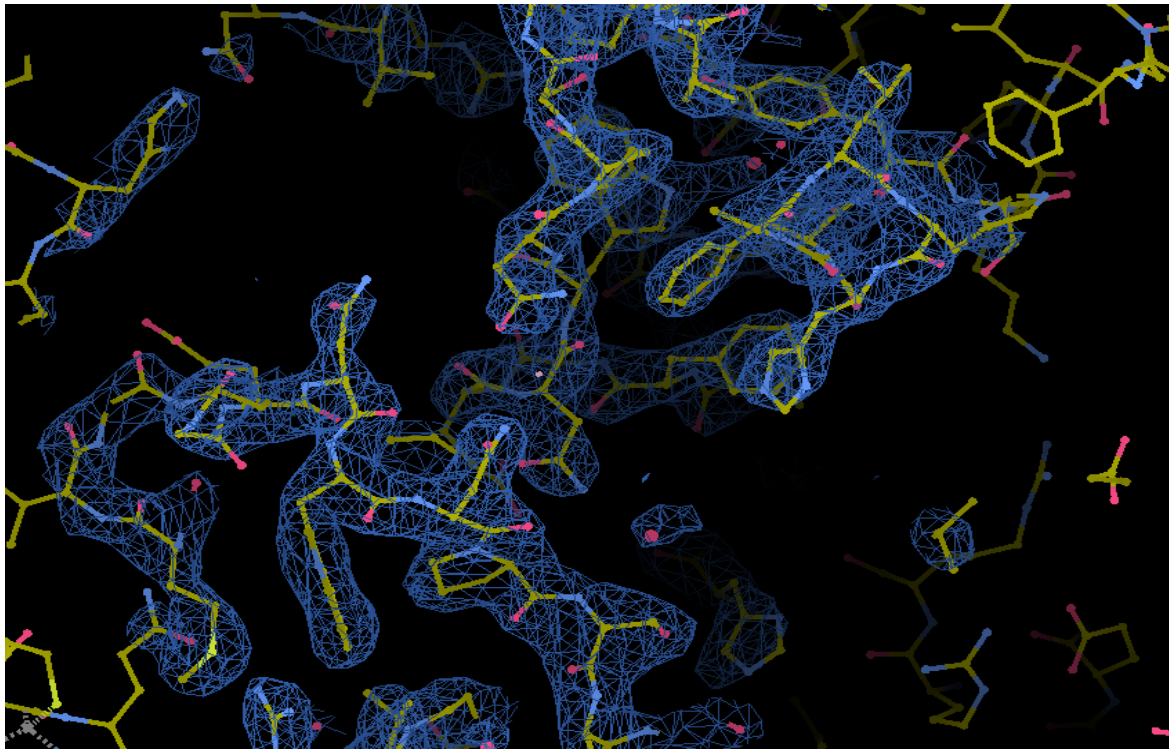


Imagen del mapa de densidad electrónica de lisina metiltransferasa humana 3RIB. (S. Xu, C. Zhong, T. Zhang, J. Ding (2011) Structure of human lysine methyltransferase Smyd2 reveals insights into the substrate divergence in Smyd proteins. *J Mol Cell Biol* 3: 293-300) creada en Coot (P. Emsley, B. Lohkamp, W. G. Scott, K Cowtan (2010) Features and development of Coot. *Acta Crystallographica Section D* 66: 486-501).

²³ Las fases solían estimarse por métodos de prueba y error (Law 1973, 283) pero a partir de la década de los cincuenta, empezaron a desarrollarse métodos directos que partían de que en las intensidades había información acerca de las fases (Lima-de-Faria, 98). Actualmente se utilizan tres métodos principales: reemplazo molecular, reemplazo isomorfo (del cual el método del átomo pesado es una instancia) y dispersión anómala (Rhodes 2006).

A grandes rasgos, la estimación de las fases se da mediante procesos de **afinamiento**. En la tercera sección ahondaré más acerca del afinamiento, pues es un tipo de proceso iterativo que me interesa resaltar. Por ahora basta decir que en el afinamiento se usan diversos métodos para obtener valores provisionales de las fases con las cuales pueden generarse mapas de densidad. Estos primeros mapas serán defectuosos, pero brindarán factores de estructura que podrán compararse con los datos experimentales. La comparación modificará los valores de las fases, lo que dará lugar a un nuevo mapa de densidad que se comparará de nuevo con los datos experimentales. La idea es que en cada ciclo de afinamiento las fases y los mapas se perfeccionen hasta que den cuenta de la mejor manera posible de los datos experimentales.

Finalmente, el mapa de densidad afinado se interpreta; es decir, se rellenan los contornos del mapa de densidad de acuerdo con el conocimiento químico disponible. Por ejemplo, si se trabaja con una proteína, se colocan los aminoácidos y las moléculas de agua. Una vez que se tiene la interpretación completa de lo que permite ver el mapa de densidad, se pueden crear modelos tridimensionales de la estructura de la sustancia cristalizada. A muy grandes rasgos, esta es la manera en la que funciona la cristalografía. La cuestión ahora es entender qué papel jugaron los procesos iterativos en el establecimiento de este proceso estándar de determinación de estructuras mediante la cristalografía.



Imágenes de un mapa de densidad interpretado. La imagen de abajo muestra el nombre de las moléculas, así como la fórmula estereoquímica en la esquina inferior izquierda. 3RIB (S. Xu, C. Zhong, T. Zhang, J. Ding (2011) Structure of human lysine methyltransferase Smyd2 reveals insights into the substrate divergence in Smyd proteins. *J Mol Cell Biol* 3: 293-300) creada en Coot (P. Emsley, B. Lohkamp, W. G. Scott, K Cowtan (2010) Features and development of Coot. *Acta Crystallographica Section D* 66: 486-501).

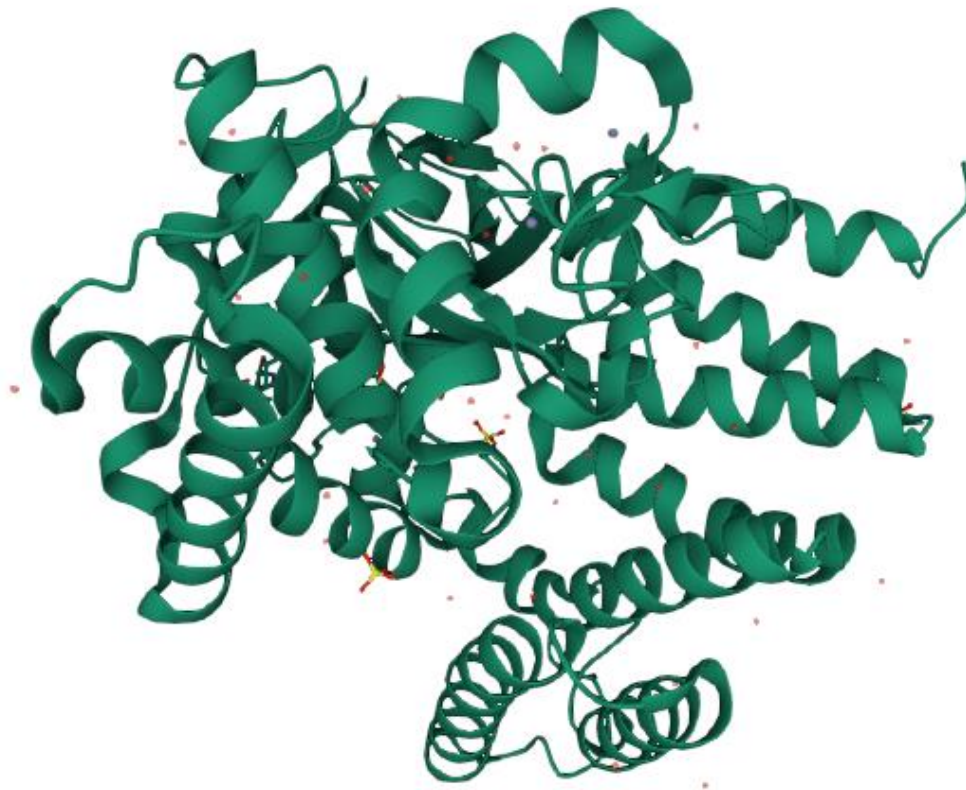


Imagen del RCSB PDB (rcsb.org) del modelo 3D de la estructura de la lisina metiltransferasa humana 3RIB. (S. Xu, C. Zhong, T. Zhang, J. Ding (2011) Structure of human lysine methyltransferase Smyd2 reveals insights into the substrate divergence in Smyd proteins. *J Mol Cell Biol* 3: 293-300) visualizada en Mol* (D. Sehnal, A.S. Rose, J. Kovca, S.K. Burley, S. Velankar (2018) Mol*: Towards a common library and tools for web molecular graphics *MolVA/EuroVis Proceedings*. doi: 10.2312/molva.20181103),

2.2 Nota historiográfica: mirar más allá del DNA

La cristalografía de rayos X ha aparecido en los recuentos de los historiadores tradicionalmente en dos tipos de papeles: a) como uno de los escalones necesarios para el desarrollo de la biología molecular, particularmente como uno de los ingredientes para la llegada al modelo del DNA (Judson, 1980; Olby, 1974/1994); y b) como sucesora de un experimento originario (el experimento de Laue²⁴) que tuvo

²⁴ A grandes rasgos, el experimento de Laue consistió en producir difracción de rayos X a partir de tratar a los cristales como redes tridimensionales de difracción (Dauter & Jaskolski, 2014, 4012).

implicaciones sobre todo en los debates de los físicos acerca de la naturaleza de la luz y los rayos x (Authier, 2013; Dauter & Jaskolski, 2014).²⁵ Dentro del primer papel, el desarrollo de la cristalografía se concibe como un camino directo y teleológico al modelo del DNA; mientras que dentro del segundo, el desarrollo se concibe como el desenvolvimiento natural posterior al gran experimento central. Pero ninguno de los dos recuentos permite observar ni se pregunta por los procesos mediante los cuales la cristalografía pasó de tener una imagen pobremente difractada a construir modelos de macromoléculas biológicas. Dichos procesos son precisamente los que me interesan aquí y considero que se han dejado de lado en los recuentos históricos.

Por supuesto, no es necesariamente problemático que los historiadores no le hayan prestado atención a los procesos de la cristalografía que me interesan. Ellos hablan de la cristalografía enmarcada dentro de sus propios intereses: la biología molecular y la física. Sin embargo, algunas historias disponibles de la cristalografía (o historias que incorporan a la cristalografía en sus narrativas) (como Authier, 2013; Dauter & Jaskolski, 2014; Judson, 1980; Olby, 1974/1994) son problemáticas pues, al centrarse en los éxitos que les interesan, oscurecen los procesos contingentes anteriores o posteriores al momento que les interesa resaltar.²⁶ De este modo, presentan una imagen teleológica y triunfalista de la ciencia donde el aspecto político, material y social de dichos procesos desaparece. Pnina Abir-Am es la principal crítica de esta problemática presente en las historias de la biología molecular.²⁷ Retomaré su crítica para motivar la necesidad de otro tipo de recuento histórico sobre la cristalografía, uno centrado en las prácticas cristalográficas, que pueda construir una imagen de la ciencia más en sintonía con los aspectos resaltados por la noción de

²⁵ En realidad, también ha aparecido en los recuentos de los científicos mismos que escribieron sobre el desarrollo de su disciplina (Arndt 2001; Ewald 1962; Hodgkin 1979). Dejo fuera estos recuentos no tanto porque presenten la cristalografía bajo una luz distinta a la de los dos papeles mencionados, sino para evitar las complicaciones metodológicas que surgen al seguir de cerca los recuentos históricos realizados a posteriori por los propios actores. Acerca de las consecuencias de este fenómeno, común entre biólogos moleculares, y los vicios historiográficos provenientes de retomar acríticamente sus recuentos véase Abir-Am (1982a, 1982b, 1985, 1992), de Chadarevian (2002) y Forman (1969).

²⁶ Soraya de Chadarevian (2002) es una excepción notable.

²⁷ Me restringiré al caso de las historias de la biología molecular por cuestiones de espacio y porque considero que las críticas a esas historias pueden extenderse también al caso de las historias sobre el descubrimiento de Laue. En el caso de las historias de Laue también se tiene un momento triunfal que hace del desarrollo posterior una necesidad o una consecuencia natural de la investigación. Además, en este caso el descubrimiento también funciona como un mito originario que le da cohesión a la comunidad de cristalógrafos (Forman 1969) oscureciendo los factores sociales que mantuvieron la unidad de la comunidad.

iteración: contingencia, imprevisibilidad, espontaneidad e improvisación con los medios a la mano.

En términos generales, la principal crítica a las historias tradicionales de la biología molecular es que son grandes narrativas que presentan el desarrollo de la disciplina como una sucesión de ideas y descubrimientos prominentes, cuya prominencia se establece a posteriori, a partir de los éxitos presentes de la disciplina. Este tipo de historias son retroactivas, en el sentido de que retoman los valores y éxitos del presente para proyectarlos en el pasado; dicha proyección provoca que los procesos contingentes del pasado aparezcan como hechos y descubrimientos necesarios. Además, dicha proyección, al iluminar los hitos puestos a posteriori, oscurece los aspectos de las prácticas científicas pasadas que no se desarrollaron en los términos que después resultaron ganadores. Con esto, legitima una idea de la ciencia en la que ésta progresa mecánica y teleológicamente hacia la verdad, dejando de lado los múltiples y diversos procesos políticos, sociales, materiales e incluso metodológicos involucrados en el desarrollo de la disciplina (Abir-Am, 1985). Hay varias cosas que desempacar aquí.

En primer lugar, se denominan grandes narrativas porque abarcan periodos muy amplios rastreando el cambio y la evolución de una idea o algún descubrimiento científico (Abir-Am 1995). Por ejemplo, la historia de Olby abarca casi un siglo rastreando cómo se desarrolló la idea de que la información genética se encontraba en el DNA. El problema con esto es que la idea o el descubrimiento que se quiere rastrear moldea los eventos y personajes pasados en forma de antecesores; científicos que estuvieron cerca de la verdad, pero se equivocaron o no vieron algo; o científicos que estaban equivocados y obstruyeron el camino directo a la verdad. Este es el sentido en que son historias retroactivas, pues utilizan estándares posteriores para interpretar los del pasado. Una de las consecuencias de la historia retroactiva es que, como el final determina toda la narración, los hitos hacia el desenlace adquieren un aura de necesidad. Este es el sentido en que es una historia teleológica. Otra consecuencia es que los eventos que no pueden ser moldeados de acuerdo con los triunfos son dejados de lado. Y en este sentido es una historia triunfalista.

En segundo lugar, este tipo de historia, como cualquier historia de la ciencia, supone una visión particular de lo que es la ciencia. La visión que supone es una en la que la verdad, “progress, rationality, discovery, and factuality exhaust the universe of scientific action” (Abir-Am 1985, 107). Es decir, una visión higienizada en la que lo

único que la ciencia hace es descubrir la verdad y los hechos del mundo mediante un esfuerzo racional y progresivo. Esa no es la imagen de la ciencia que me interesa reproducir aquí. No sólo por lo controversial de afirmar que las ciencias trabajan con verdades (van Fraassen 1980; Cartwright 1983; Elgin 2004), sino porque las ciencias hacen muchas cosas más interesantes que describir hechos: construyen tecnologías de guerra (Lindee 2020), vigilan a otros (Turchetti 2014), materializan regímenes fascistas (Saraiva 2016), entre otras cosas. Además de sostener una visión higienizada de las ciencias, otra cuestión problemática de las historias de la biología molecular teleológicas es que repiten la imagen que los mismos biólogos moleculares construyeron en su afán de establecer su lugar en la historia de los orígenes de la disciplina (Abir-Am, 1982a). De este modo, las historias tradicionales de la biología molecular legitiman la historia escrita por los ganadores y pierden su capacidad crítica.

Para Abir-Am (1982a) todas estas cuestiones confluyen en el afán de las historiografías tradicionales de empalmar la historia de la biología molecular con la historia de su más grande éxito: el DNA. Ella (1985) señala que las grandes narrativas como las de Olby (1974/1994) y Judson (1996/2013) han colocado al descubrimiento de la estructura del DNA y al dogma central como el enfoque principal a partir del cual se entienden las prácticas bioquímicas y biofísicas de los años treinta a los años cincuenta que posteriormente se denominaron como los orígenes de la biología molecular. Bajo estas narrativas, las prácticas bioquímicas y biofísicas se leen como esfuerzos, algunos fructíferos, otros fallidos, para llegar a la estructura del DNA. Sin embargo, la prominencia del DNA surgió hasta inicios de los años sesenta por lo que es anacrónico pensar el quehacer científico de las décadas anteriores en esos términos (Abir-Am 1982a, 314). Con esto, las prácticas bioquímicas y biofísicas son extraídas de su contexto original (Abir-Am 1985, 81) y aisladas de sus propias normas y objetivos que no tenían relación con el DNA.

Aunque Abir-Am está pensando en los orígenes de la biología molecular, considero que esta crítica puede extenderse también al caso de la cristalografía. Particularmente en las narrativas de Olby y Judson, la cristalografía se entiende como uno de los ingredientes para llegar al dogma central y a la estructura del DNA. Para Judson (1996/2013) la cristalografía aparece como una de las cinco disciplinas que contribuyeron al dogma central de la biología molecular (584); mientras que para Olby (1974/1994), la cristalografía formó la escuela estructural del gen que entrenó a la

mitad del dúo encargado de dar con la estructura del DNA (346). Sin embargo, determinar la estructura del DNA no era una tarea central de las prácticas cristalográficas, sino una de tantas opciones abiertas de macromoléculas por determinar. Incluso, el modelo del DNA se reportó en la prensa del momento como un logro más de la cristalografía de rayos X (de Chadarevian 2002, 242) y todavía para 1962 dicho modelo estaba a la par de los modelos de la hemoglobina y la mioglobina de Max Perutz y John Kendrew, también elaborados a partir de la cristalografía (de Chadarevian 2002, 245).

En este sentido, creo que la historia de la cristalografía también se beneficiaría de partir de un enfoque distinto al de su participación en el camino hacia la doble hélice. Considero que es buena idea adoptar un enfoque que regrese las prácticas cristalográficas a su contexto original. Esto permitiría tener historias que no miren a la cristalografía como un paso necesario para llegar al descubrimiento de la estructura “verdadera” de la doble hélice, sino que la vean “as constructing and validating its products rather than simply discovering them” (Abir-Am 1985, 107). Y para entender la construcción y validación de los productos científicos es necesario aceptar que “obstacles are as important as open pathways” (Jacob 1973, 11), así como que las avenidas de investigación que *a posteriori* aparecen cerradas o inevitables, en ese momento eran posibilidades abiertas.

Este otro tipo de historia busca presentar una imagen distinta de la ciencia. Dicha imagen es una repleta de contingencias, donde la verdad no es la única meta de las prácticas científicas. Esta visión de la historia de la ciencia empata muy bien con el motivo central de la noción de iteración epistémica: observar los aspectos no lineales del desarrollo de las ciencias -los obstáculos, los errores y las improvisaciones que conllevan- y entender cómo se puede crear conocimiento no sólo a pesar, sino a partir de ello.

De acuerdo con lo anterior, en lo que sigue del capítulo retomaré dicho enfoque historiográfico que resalta la localidad, la contingencia y la no linealidad de las prácticas cristalográficas del siglo XX. Uno de los trabajos de cristalografía que siguen ese enfoque es el de Soraya de Chadarevian (2002), quien da cuenta del establecimiento del primer laboratorio de biología molecular del MRC (Medical Research Council) en Cambridge y del papel que jugaron los cristalógrafos en ello. Si bien seguiré mucho de lo que de Chadarevian expone ahí, no me centraré en las consecuencias de la movilización de la ciencia en la posguerra como ella lo hace. Mi

propósito es diferente: quiero rastrear el papel de los procesos iterativos en el establecimiento de la cristalografía. Por supuesto esto no significa que haga menos la importancia de las negociaciones y los cambios que atravesaron las ciencias en la posguerra ni que niegue el impacto que el periodo de entreguerras, la segunda guerra mundial y la posguerra tuvieron en el desarrollo de la cristalografía. Después de todo, la cristalografía se desarrolló temporal y espacialmente en medio de esas situaciones críticas.²⁸ Si bien reconozco que estas fuerzas le dieron forma al desarrollo de la cristalografía y son parte de los procesos iterativos que me interesan, considero que no fueron los únicos factores que entraron en los procesos iterativos. En este sentido, aunque el desarrollo de la cristalografía no puede entenderse sin tener en cuenta los efectos de las guerras mundiales, el análisis que propongo se fija en algunos de los otros factores que estuvieron presentes y, sobre todo, en los ires y venires entre los distintos factores que contribuyeron al avance de la disciplina.

2.3 Una historia de la determinación de estructuras centrada en la iteración

Al día de hoy, en el PDB (Protein Data Bank) hay 155,122 entradas de estructuras determinadas por cristalografía de rayos X (RCBS Protein Data Bank, s/f). En 1971, cuando el PDB se creó, había 7 estructuras macromoleculares determinadas por cristalografía (Jaskolski *et al.* 2014, 3993). Para darle sentido a este aumento exponencial, es importante entender que en la cristalografía entre más estructuras determinadas se tengan a la mano, más fácil es determinar una nueva estructura. J. D. Bernal (1901-1971) ya reconocía este hecho de la cristalografía cuando argumentó la importancia de ésta para las ciencias con el propósito de apoyar la creación de un departamento de cristalografía independiente del departamento de mineralogía y geología en Cambridge, y afirmaba que “in crystal analysis rapidity of advance depends on the number of structures already known and may consequently be expected to proceed with increasing acceleration” (1930, 9).²⁹ Si bien dicha afirmación

²⁸ Basta notar que varios cristalógrafos británicos como Bernal (1901-1971), Kendrew (1917-1997) y Perutz (1914-2002) participaron en la segunda guerra mundial, sobre todo en la investigación de operaciones (De Chadarevian, 2002). Además, la cristalografía fue ampliamente beneficiada por los apoyos gubernamentales y los proyectos institucionales llevados a cabo durante la movilización de la ciencia en la posguerra (De Chadarevian, 2002).

²⁹ Al final, la defensa de Bernal y otros cristalógrafos como William Henry Bragg (padre) y William Lawrence Bragg (hijo) fracasó y el departamento de cristalografía no adquirió la independencia

se da en el contexto de la exposición de las promesas de la cristalografía con el fin de obtener un lugar propio en Cambridge, no falla en señalar una característica todavía presente en la cristalografía; notable específicamente en uno de los métodos de determinación de fases: el reemplazo molecular.

En términos generales, el reemplazo molecular consiste en estimar las fases de la estructura que se quiere determinar a partir de las fases de una estructura ya determinada similar a la estructura objetivo (*target*). La similitud se establece no mediante el parecido de la secuencia genética, sino mediante el parecido de la estructura secundaria, del plegamiento de la estructura. Una vez que se extraen las fases de la estructura determinada, se utilizan como fases provisionales de la estructura objetivo. Hay que notar que para poder llevar a cabo este método es necesario contar con varias estructuras ya determinadas disponibles para comparar con la estructura objetivo. Debido a que el tipo de similitud que se necesita es la similitud *estructural*, el reemplazo molecular no puede funcionar sin que previamente se haya determinado la estructura de otros compuestos; no basta la secuenciación genética que puede obtenerse por otros medios. En este sentido, el uso persistente del reemplazo molecular como método muestra que en la cristalografía el avance en la determinación de nuevas estructuras depende de estructuras previamente determinadas.

Lo anterior nos deja ante un dilema: si para avanzar en la determinación de nuevas estructuras es necesario tener estructuras previamente determinadas, ¿cómo se determinaron las primeras estructuras si no había estructuras previas para ayudar a la determinación? Una respuesta rápida es: lenta y dolorosamente. La determinación de la estructura de la hemoglobina le llevó a Max Perutz (1914-2002) más de veinte años (de 1937, cuando Perutz obtuvo patrones de difracción de la hemoglobina, a 1959, cuando resolvió la estructura) (de Chadarevian 2002, 105), por ejemplo. Pero más allá del largo tiempo y el esfuerzo titánico que tomó la determinación de las primeras estructuras de compuestos orgánicos, ampliamente reconocido por cristalógrafos e historiadores (Wlodawer, *et al.* 2013; de Chadarevian 2002), hay un aspecto que no debe dejarse fuera: no partieron de la nada.

deseada (Olby, 347); en su lugar fue colocado bajo el laboratorio de Cavendish en 1934 (Brown 2005, 100).

Sí había estructuras determinadas, la cuestión es que eran estructuras de compuestos inorgánicos. Esto significa que eran estructuras con menos átomos y más simetría, mucho más sencillas de determinar, de modo que las herramientas y métodos que funcionaban bien con ellas no servían del todo para las estructuras orgánicas. El punto de partida estaba lejos de ser perfecto porque las herramientas a la mano no estaban diseñadas para lidiar con compuestos tan flexibles (difíciles de cristalizar y que, cuando sí podían cristalizarse, arrojaban patrones de difracción con muy poca información) y complejos como los compuestos orgánicos (los métodos matemáticos que había para determinar fases e intensidades no funcionaban para la cantidad de datos que había que manejar con compuestos orgánicos). No fue un punto de partida ideal pero fue un punto de partida.

La historia centrada en la iteración de la cristalografía que quiero construir inicia en este punto de partida defectuoso³⁰. La hipótesis es que las cristalógrafas y los cristalógrafos intentaron determinar algunas estructuras orgánicas simples utilizando las herramientas a la mano. En ese proceso se modificaron las herramientas, los métodos y las prácticas previas, tal vez surgieron algunas nuevas y se dejaron de lado otras. Estas modificaciones, a su vez, ayudaron a determinar mejor algunas de las estructuras y dieron pistas sobre cómo abordar la determinación de estructuras más complejas. Estas pistas iniciaron un proceso de determinación de estructuras que volvió a modificar herramientas, métodos y prácticas, lo cual llevó a avanzar en la determinación de más estructuras. Debido a que el círculo de cristalógrafas y cristalógrafos de compuestos orgánicos era muy pequeño y estaban en constante contacto, es plausible suponer que en el avance de la cristalografía estuvieron presentes procesos iterativos que corrigieron y mejoraron el inicio

³⁰ Otro sentido en que el inicio de la cristalografía de proteínas fue defectuoso es resaltado por de Chadarevian cuando dice que: “in the mid-1940s, the hope to make some headway was very much based on the expectation that there was a general plan of protein structure and that the solution of one protein would give clues to the structure of proteins more generally. As became increasingly clear, this was a wrong expectation. Yet without this expectation, the problem would have seemed so hopeless that nobody would have taken up the challenge. As Bragg saw it, it was a “false star” but a helpful star nevertheless” (2018, 1137). La suposición, errónea, de que la solución de una estructura de cierta proteína daría pistas para la determinación de las proteínas en general debe distinguirse de la suposición, acertada, de que el avance en la determinación de estructuras depende de las estructuras ya determinadas. La primera suposición está relacionada con la estructura específica de una proteína que se creía era similar al resto de las proteínas. En cambio, la segunda suposición está relacionada con el uso de herramientas y técnicas, desarrolladas para determinar estructuras previas, en la determinación de una nueva estructura. En este caso, el proceso de determinación de estructuras previas funciona como andamiaje para la determinación de nuevas estructuras. De cualquier manera, ambas suposiciones apuntan a que el avance de la cristalografía partió de inicios defectuosos o llanamente falsos.

defectuoso del que se partió.³¹ Para fortalecer la plausibilidad de dicha historia de la cristalografía centrada en la iteración, presentaré algunos ejemplos de procesos iterativos que conjuntamente llevaron de no tener ninguna estructura a tener 155,122 estructuras determinadas. Si bien estoy interesada en la construcción de una historia de la cristalografía centrada en la iteración, ese objetivo es demasiado amplio para este trabajo. Así que, por cuestiones de tiempo y sobre todo de acceso a archivos, me restringiré a presentar algunos ejemplos que, espero, abonen a la plausibilidad de esa historia.

Antes de ello, quisiera recordar la serie de características de la iteración epistémica que establecí en el capítulo anterior, a partir de las propuestas de Chang (2004), O'Malley (2011), y Elliot (2012). Además del inicio en un lugar defectuoso, el avance hacia la realización de mejoras provisto por andamios e ires y venires y no por mera repetición, mencioné: la falta de criterios externos o independientes al ciclo iterativo; la utilización de recursos a la mano; la falta de determinismo y necesidad en los procesos y en los resultados; la incertidumbre respecto a si los procesos iterativos serán productivos; la ausencia de medidas mecánicas fijas que avancen el proceso; la presencia de *bricolage* en los resultados; la eliminación de la distinción entre los aspectos epistémicos y metodológicos; y la aparición de actividades, estrategias, instrumentos, heurísticas o agentes que suelen estar escondidos. Estas características están presentes, en mayor o menor medida, en los ejemplos que ofrezco a continuación; sobre todo ayudarán a aclarar en qué sentido puede decirse que la iteración epistémica puede dar cuenta de algunos aspectos del desarrollo de la cristalografía.

³¹ Era un círculo pequeño porque la mayoría del resto de los cristalógrafos eran escépticos respecto a la posibilidad de determinar estructuras orgánicas (Law, 296). En el caso del Reino Unido, la comunidad de cristalógrafos orgánicos -principalmente de proteínas- se constituyó alrededor de William Bragg (1862-1942) y su hijo William Lawrence Bragg (1890-1971) (Law 280). Varios de los primeros cristalógrafos de compuestos orgánicos fueron sus alumnos (como William Astbury (1898-1961), J.D. Bernal (1901-1971), Kathleen Yardley -posteriormente Lonsdale- (1903-1971) y Max Perutz (1914-2002)) y éstos a la vez entrenaron a otros notables cristalógrafos de la época (Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994) y John Kendrew (1917-1997)) (Jaskolski *et al.* 2014; Law, 296). Desde los años treinta hasta los cincuenta, esta comunidad se dispersó en las principales universidades del Reino Unido como Royal Institution (William Bragg, Lawrence Bragg, Astbury, Bernal), Leeds (Astbury), Oxford (Hodgkin), Cambridge (Bernal, Lawrence Bragg, Perutz, Kendrew), University of London (Bernal) y Manchester (Lawrence Bragg) (Law, 282). La centralidad de los Braggs permitió que la comunidad fuera cercana y estuviera en contacto respecto a avances y dificultades en la determinación de estructuras. Por ejemplo, Astbury, mientras estaba en Leeds, solía mandar muestras de proteínas a Bernal para obtener mejores patrones de difracción (Brown 2005, 87); de manera similar, el grupo de Lawrence Bragg en el Royal Institute ayudaba con la recolección de datos del grupo de Cambridge (Perutz y Kendrew, sobre todo) (de Chadarevian 2002, 127).

A. Procesos iterativos entre la cristalografía y el conocimiento químico

Los primeros ejemplos que quiero presentar son de procesos iterativos entre la cristalografía y el conocimiento químico del momento. Estos procesos consisten en un ir y venir entre la determinación de estructuras y el conocimiento químico. La idea es la siguiente: debido a la complejidad de los compuestos orgánicos que impedía una deducción matemática de la estructura con la información del grupo espacial del cristal y el tamaño de la celda unitaria³², como en el caso de los compuestos inorgánicos simples (Lima-de-Faria, 93), la determinación de estructuras orgánicas recurrió al conocimiento químico de la primera mitad del siglo XX para tener pistas, así como restricciones, de los acomodos (químicamente) posibles de las moléculas y los átomos en el espacio. Las estructuras resultantes, o en proceso de determinación, a su vez, brindaron información que alimentó, modificó y aumentó el conocimiento químico del momento. El conocimiento químico modificado, por su parte, volvió a utilizarse para la determinación de otras estructuras, que a su vez enriquecieron el conocimiento químico aún más.

Dos de las maneras en que el conocimiento químico era necesario para la determinación de estructuras puede verse en el caso de las estructuras que se determinaban en el laboratorio de Cavendish en Cambridge. En primera instancia, desde 1951, las estructuras de ácidos nucleicos (como la del DNA) no podían salir del laboratorio para publicarse sin ser revisadas antes por Alexander Todd (1907-1997), químico del Departamento de Química de Cambridge quien había determinado que los ácidos nucleicos son cadenas de nucleótidos (de Chadarevian 2002, 193). Esta regla fue establecida por Lawrence Bragg (1890-1971) después de que Todd pudo explicarle mediante razones puramente químicas por qué Pauling (1901-1994) en Estados Unidos había elegido la estructura alfa hélice de las proteínas si los datos cristalográficos apoyaban por igual a tres estructuras diferentes (de Chadarevian 2002, n69 193). Al comprender la importancia del conocimiento químico para elegir

³² Los grupos espaciales y la celda unitaria son variables matemáticas y geométricas de la cristalografía. La celda unitaria se refiere a la unidad más pequeña que, mediante repetición, constituye al cristal. Los grupos espaciales describen la simetría de la celda unitaria, indican con qué tipo de sistema cristalino se está trabajando (triclínico, monoclínico, ortorrómbico, tetragonal, trigonal, hexagonal y cúbico) y las operaciones de simetría que pueden realizarse en la celda (rotación, reflexión, traslación) (Rhodes 2006, 66- 73).

entre estructuras matemáticamente equivalentes, Bragg impuso vigilancia química a las estructuras del laboratorio.

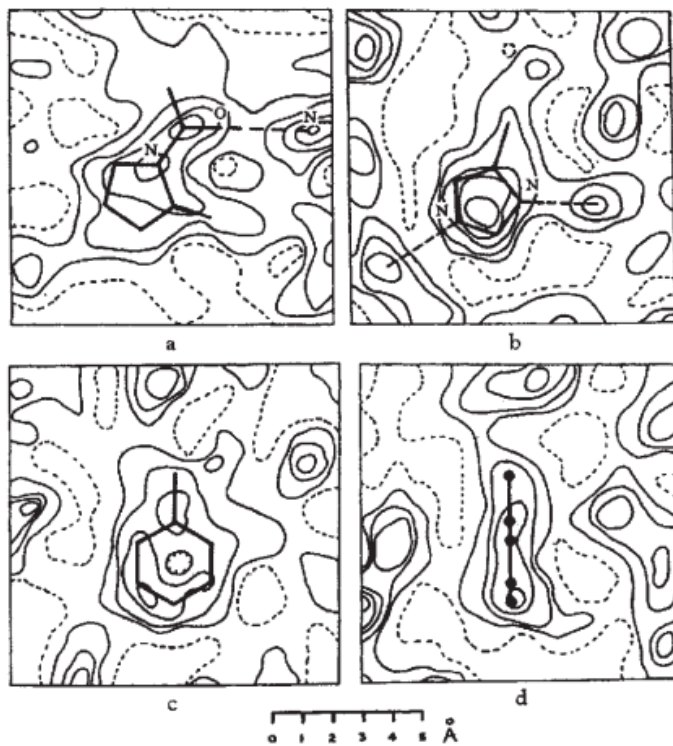
En segunda instancia, posteriormente, en 1955, John Kendrew (1917-1997), cristalógrafo del laboratorio Cavendish que estaba intentando determinar la estructura de la mioglobina, buscó la ayuda de la secuenciación de proteínas. Específicamente, después de enterarse de que Frederick Sanger (1918-2013), bioquímico de Cambridge (de Chadarevian 1996), había determinado la secuenciación entera de la insulina, Kendrew buscó a alguien que pudiera secuenciar la proteína que él estaba intentando determinar: la mioglobina (de Chadarevian 2002, 124). Lo encontró en el grupo estadounidense de William H. Stein (1911-1980) y Stanford Moore (1913-1982). Para ese momento, Kendrew estaba intentando estimar las fases con el método del átomo pesado (reemplazo isomorfo), pero reconocía los límites de la cristalografía. Reconocía que en ese momento la cristalografía no podría identificar las cadenas laterales de las proteínas, y afirmaba que “nor do we agree with certain workers in the field who claim that they may get out the whole structure of a protein, atom by atom, in a few years, without any help from the chemists!” (Kendrew a Moore y Stein, 1955 citado en de Chadarevian 1996, 372). Con esto, Kendrew reconocía que la cristalografía necesitaba de la ayuda de los químicos.

Al final quién aceptó secuenciar la mioglobina fue un estudiante de Moore y Stein, Allen Edmundson (1932) localizado en el Instituto Rockefeller en Nueva York. La secuenciación de Edmundson fue crucial para confirmar la primera estructura de la mioglobina (de Chadarevian 2002, 125). Posteriormente, la colaboración entre Edmundson y Kendrew produjo una tabla en la que se comparan la secuencia de aminoácidos arrojada por la secuenciación y la secuencia arrojada por los mapas de densidad de la estructura de la mioglobina a 2Å de resolución³³. Ambas secuencias están incompletas y no coinciden en todo, pero en conjunto muestran un panorama tentativo de la secuencia completa de la mioglobina.

Hay que notar que en este caso no se asume que la secuenciación esté brindando la información verdadera que funcione como estándar para los datos

³³ La resolución de las estructuras indica el detalle al que se puede observar a la proteína. Una resolución alta es de 1Å a 2Å y permite observar la estructura primaria, i.e la secuencia de aminoácidos; mientras que en resoluciones bajas (más de 2Å) sólo se puede observar la estructura secundaria y terciaria de la proteína (las hélices y hojas plegadas de las proteínas, así como las interacciones entre éstas). La primera estructura de la mioglobina determinada por Kendrew en 1957 estaba a una resolución de 6Å y posteriormente en 1959 alcanzó la resolución atómica.

arrojados por la experimentación cristalográfica. Ambos conjuntos de datos se asumen como preliminares y se esperan errores en la cadena (Kendrew, *et al.* 1961, 668). Sin embargo, esto no impide que en conjunto proporcionen una imagen detallada de la cadena lateral de la mioglobina. En este sentido, el conocimiento químico sobre la secuencia de las proteínas y la experimentación cristalográfica funcionaron como andamios el uno para el otro, y con esto avanzaron el conocimiento sobre la estructura de la mioglobina.



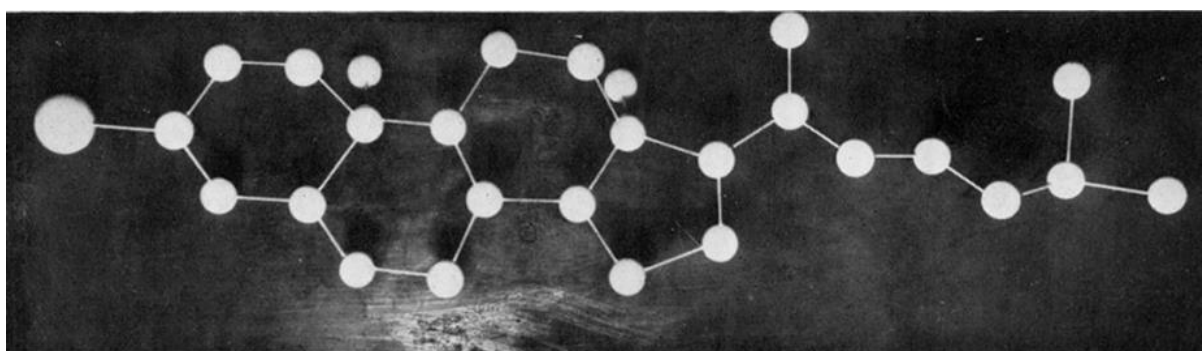
Síntesis de Fourier a 2Å de resolución donde se ven las cadenas laterales de la mioglobina (Reproducida de Kendrew *et al.* 1961). Nótese que para poder identificar los aminoácidos, es necesario partir de conocimiento químico previo. Estos mapas no pueden interpretarse sin conocer la forma de los aminoácidos.

Table 1

1. X-ray evidence		2. Chemical evidence		1. X-ray evidence		2. Chemical evidence	
A	1 Val 4	a	Val	HF	1 Lys 2		Lys
	2 Ala 4		Ala		2 Lys 5		Lys
	3 Gly 5				3 Gly 2		Gly
	4 Glu 5				4 Leu or Asp 2, His 1		Leu
	5 Try 5				5 His 5		His
	6 Ser 2, Ala 2				6 Glu 1, Ala 1		Glu
	7 Glu 3, Ala 1				7 (Not Gly)		Leu
	8 Ileu 4			F	8 Glu 1		Glu
	9 Leu 4, Asp 1				1 Glu or His 2		Glu
	10 Lys 3				2 Ala 2		Ala
	11 (Not Gly)				3 Pro 5		Pro
	12 Try 5				4 Thr or Val 3, Ser 1		Thr
	13 (Not Gly)				5 Ala 3, Gly 2		Ala
	14 Leu 4				6 His 2, Asp 1		His
	15 Leu 4				7 Ser 4, Ala 1		Ser
	16 Glu 4				8 His 5		His
AB	1 (Not Gly)				9 Ala 5		Ala
B	1 Leu 3, Asp 1			FG	1 (Not Ala, Gly, β -f) Lys?		Lys
	2 Val or Thr 5				2 (Not Gly)		Leu
	3 Ala 5				3 Phe 4, His 1		Phe
	4 Gly 5				4 (Not Ala, Gly, β -f) Lys?		Lys
	5 His 4				5 Ileu 2		Ileu
	6 Gly 3, Ala 1				1 Pro 4		Pro
	7 Lys 4			G	2 Ileu 4		Ileu
	8 Leu 3, Asp 1				3 Lys 5		Lys
	9 Thr 3, Val 2, Asp 1				4 Tyr 5		Tyr
	10 Leu 5				5 (Not Ala, Gly, β -f)		(Not Ala, Gly, β -f)
	11 Ileu 5				6 Glu 5		Glu
	12 Ser 3				7 Phe 3, His 2		Phe
	13 Leu 5				8 Leu 3, Asp 2		Leu
	14 Phe 5				9 Ser 4		Ser
	15 Thr 3, Lys 2, Ser 1				10 (Not Gly, Ala)		(Not Gly, Ala)
C	16 Ser 3, Thr 2				11 Ala 4		Ala
	1 His 5		Ser		12 Val or Thr 4, Ileu 1		Val or Thr 4, Ileu 1
	2 Pro 4		His		13 Ileu 3, Val or Thr 2		Ileu 3, Val or Thr 2
	3 Glu.C 5		Pro		14 His 2		His
	4 Thr 4		Glu.C		15 Val or Thr 5		Val or Thr 5
	5 Leu 4		Thr		16 Arg, Leu, Asp, Lys 1		Arg, Leu, Asp, Lys 1
	6 Ser 2, Thr 2		Leu		17 Ala 3, Asp 1, Glu 1		Ala 3, Asp 1, Glu 1
	7 Lys 3		Glu		18 Ala 3, Thr, Val, Ser 1		Ala 3, Thr, Val, Ser 1
CD	1 Phe 5		Lys		19 Lys 3		Lys
	2 Asp 2		Phe		GH		His
	3 Arg 5		Asp		1 His 2		His
	4 Phe 3		Arg		2 Ala 4, Glu 1		Ala 4, Glu 1
	5 Lys 3		Lys		3 Gly 3, Asp 1		Gly 3, Asp 1
	6 His 4		His		4 Glu 4		Glu
	7 Leu 2, Asp 2		Leu		5 Phe 4		Phe
	8 Lys 1		Lys		6 Gly 5		Gly
D	1 Thr 5		Thr		7 Ala 5		Ala
	2 Glu 4		Glu.C		8 Pro 4		Pro
	3 Ala 5		Ala		9 Ala 5		Ala
	4 Glu 3		Glu.C		4 Asp 2, Ser 2, β -f 1		Asp 2, Ser 2, β -f 1
	5 Met 5		Met		5 Gly 3, Lys 1		Gly 3, Lys 1
	6 Lys 4		Lys		6 Ala 5		Ala
	7 Ala 5		Ala		7 Met 5		Met
E	1 Ser 4		Ser		8 Gly 4, β -f 1		Gly 4, β -f 1
	2 Glu 2		Glu.C		9 Lys 4		Lys
	3 Asp 4, Leu 1		Leu		10 Ala 5		Ala
	4 Leu 3, Asp 1		Leu		11 Leu 5		Leu
	5 Lys 3		Asp.C		12 Glu 5		Glu.C
	6 Val, Thr or Ileu 4		Lys		13 Leu 5		Leu
	7 His 3, Glu 2		Val		14 Phe 5		Phe
	8 Gly 5		Glu.N		15 Arg 4		Arg
	9 Ileu 3		Ala		16 Lys 4, Ser 1		Lys
	10 Glu 2, Ser 1, β -f 1		Ileu		17 Asp 5		Asp.C
	11 Val or Thr 5		Glu		18 Ileu 5		Ileu
	12 Asp 3, Lys 1		Val		19 Ala 5		Ala
	13 Ser 3, Thr 1, Ala 1		Asp		20 Ser 3, Ala 2		Ala
	14 Ala 4, Gly 1		His		21 Lys 2, Ileu 2		Lys
	15 Leu 3		Gly		22 Tyr 5		Tyr
	16 Gly 5		Leu		23 (Not Gly, Ala, β -f) Lys?		Lys
	17 Ala 4		Gly		24 Glu 4		Glu.C
	18 Ileu, Val or Thr 5		Ala		1 Leu 2, Lys 2		Leu
	19 Asp 2, Leu 2		Ileu		2 Gly 5		Gly
	20 Arg 4, Lys 1		Asp		3 Tyr 5		Tyr
			Arg		4 Gly 4		Gly
					5		Glu.N

Tabla comparativa de la cadena lateral establecida mediante la síntesis de Fourier y la cadena lateral establecida mediante secuenciación. (Reproducida de Kendrew *et al.* 1961). En el lado de la evidencia cristalográfica, los números de lado derecho de los aminoácidos indican el grado de confianza en cada identificación, siendo 5 la máxima confianza.

Pero no fue sólo la cristalografía la que utilizó al conocimiento químico como andamio para avanzar; la química también se benefició de la cristalografía. Para empezar, la cristalografía ofreció la oportunidad de conocer directamente la composición de las sustancias en estado sólido, cosa que la química del momento no podía realizar pues sólo podía inferir la composición de dichas sustancias a partir del trabajo con las sustancias en estado gaseoso o líquido (Bernal 1930, 3). Especialmente, la cristalografía permitía conocer la organización espacial de las subunidades de las macromoléculas biológicas, mientras que la química sólo podía conocer el arreglo de las subunidades en la cadena, sin dar cuenta de cómo se configuran en el espacio (Jacob 1973, 259). Estas consideraciones se materializaron en el caso de los esteroides. En 1945, Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994), cristalógrafa de Oxford entrenada por William Bragg, determinó la estructura del yoduro de colesterilo y con esto fue capaz de brindar la primera fórmula completamente estereoquímicamente correcta de un esteroide (Lima-de-Faria 97). Si bien antes de su estructura se sabía la fórmula de los esteroides, los químicos no estaban seguros acerca de cuál era la fórmula estereoquímica y tenían varias opciones en las que los cuatro anillos alifáticos se conectaban de distintas maneras (Jaskolski *et al.* 2014).³⁴ La estructura de Crowfoot permitió elegir entre las estructuras y establecer la manera correcta en la que los anillos se conectaban.



Modelo de fórmula estereoquímica del yoduro de colesterilo establecida mediante cristalografía de rayos X (Reproducida de Carlisle *et al.* 1945)

³⁴ Los esteroides son un tipo de esteroides. La fórmula que se conocía de ellos se estableció gracias a la investigación cristalográfica de Bernal, quien en 1932 disputó la fórmula original de Wieland y Windaus porque sus dimensiones no coincidían con la dimensión de la molécula deducida del patrón de difracción que él tomó (Brown 2005, 94-95; Lima-de-Faria, 95). En este caso también ocurrió que el conocimiento químico se alimentó de los resultados cristalográficos, pues durante el debate entre los químicos alemanes, Wieland y Windaus, y los químicos británicos, Adam y Rosenheim, ambas escuelas recurrieron a los resultados del laboratorio de Bernal para resolver la disputa.

Con estos casos, quiero señalar que hubo procesos iterativos entre la química y la cristalografía. En estos casos se partieron de lugares inciertos. Ni los mismos cristalógrafos estaban seguros de que la cristalografía arrojaría resultados, pues el mismo Kendrew consideraba que la secuenciación eventualmente podría determinar las estructuras tridimensionales a partir de las secuencias, inutilizando a la cristalografía en el camino (de Chadarevian 1996, 372), ni tampoco tenían certezas de que la química tuviera todas las respuestas para determinar sus estructuras (en muchos casos, no había fórmulas estereoquímicas para ayudar a la identificación de sub-unidades en los mapas de densidad y había choques entre los resultados de los cristalógrafos y de los químicos). Sin embargo, lograron avanzar el conocimiento de la estructura de los compuestos y construir andamios (como la secuencia mixta de Kendrew y Edmundson) para continuar en la determinación de estructuras. Lo que se encuentra presente en los casos no es sólo colaboración o interacción entre dos disciplinas ya construidas, hay un aspecto de co-construcción. En este sentido afirmo que los procesos iterativos entre la cristalografía y el conocimiento químico del momento fueron procesos epistémicos que llevaron a la construcción de conocimiento, pues ninguno de los dos campos estaba en tierra fija, ninguno tenía recursos suficientes para determinar estructuras (la propia técnica de secuenciación se encontró con problemas al analizar la mioglobina, de Chadarevian 2002, 125), pero estos recursos mejoraron al participar en una tarea en la que ambos podían ser calibrados respecto al avance de esa tarea. Mediante estos movimientos, entonces, fue posible avanzar en la determinación de estructuras (lineales y tridimensionales) de compuestos orgánicos complejos, es decir, fue posible conocer la estructura de algunas de las sustancias complejas.

B. Procesos iterativos entre la cristalografía y las computadoras

La idea general del ejemplo que presento a continuación es la siguiente: debido a la gran cantidad de datos que los cristalógrafos de proteínas tenían que manejar, la posibilidad de recurrir a computadoras electrónicas fue vital para determinar estructuras complejas pues mejoró considerablemente los tiempos de cálculo e incluso, posteriormente, permitió modelar y visualizar las estructuras tridimensionales. A su vez, las necesidades de los cristalógrafos presionaron a los científicos que estaban desarrollando las computadoras para mejorar el funcionamiento y el

almacenamiento de las mismas. El mejoramiento de las computadoras, a su vez, aceleró aún más la rapidez de los cálculos necesarios para determinar estructuras y, eventualmente, estandarizó la modelación y la visualización de las estructuras. De acuerdo con la argumentación de de Chadarevian (2002), entre la cristalografía y la informática hubo una interacción fructífera que llevó al rápido desarrollo de las dos técnicas y a la determinación de estructuras. Considero que esta interacción se construyó mediante pasos iterativos y por ello es un ejemplo de iteración epistémica.

El cálculo y manejo de datos era un gran problema para los cristalógrafos de proteínas. Las estructuras son más fáciles de determinar entre más información se tenga, esto implica obtener muchos buenos patrones de difracción y medir las intensidades de cada una de las reflexiones. En el escenario ideal se buscaría tener patrones de difracción de cada ángulo del cristal. Y no sólo un patrón por ángulo, pues cada reflexión tendría que aparecer por lo menos tres veces en diferentes patrones. Y ese sólo es el primer paso: la medición de intensidades, la estimación de fases, el cálculo de los factores de estructura y la construcción de los mapas de densidad son procesos que también conllevan un constante manejo de muchísimos datos. De modo que, aunque en el escenario real los cristalógrafos de Cambridge no podían obtener toda la información que querían del cristal, la cantidad de datos seguía siendo enorme.³⁵

³⁵ La cuestión de las implicaciones epistémicas del manejo de grandes cantidades de datos es un tema aparte y ha sido abordada sobre todo por Leonelli (2016). Si bien ella está tratando con un fenómeno posterior (la llamada *big science* y las ciencias centradas en/orientadas a los datos) a las estrategias que los cristalógrafos desarrollaron, hay algunos puntos que vale la pena mencionar. Por un lado, la emergencia del modo de investigación centrado en datos puede rastrearse precisamente al mismo momento en que los cristalógrafos estaban batallando para lidiar con sus datos: la desmovilización de tecnologías creadas en la guerra, como las computadoras, en una ciencia reorganizándose alrededor de grandes complejos militares-gubernamentales-industriales. En este sentido, el uso de computadoras por parte de los cristalógrafos y la creación posterior de bancos de datos de proteínas, enzimas y ácidos nucleicos como el PDB no fue una excepción, sino una tendencia dentro de las ciencias, sobre todo, de la vida. Ahora, no estoy afirmando que la determinación de la mioglobina fuera un caso de *big science*, solamente que las condiciones que dieron lugar a la ciencia centrada en datos ya estaban presentes cuando los cristalógrafos empezaron a recurrir a las computadoras. Valdría la pena analizar si las especificidades epistémicas de la ciencia centrada en datos estaban germinando en el manejo de datos cristalográficos.

Por otro lado, Leonelli conjunta la ciencia centrada en datos con la iteración. Ella afirma que los procesos mediante los cuales los datos son producidos y disseminados están caracterizados por la iteratividad (76) y que la “data-centric research underscores the dynamic and iterative nature of biological inquiry” (173). Aunque no ahonda en qué entiende por iteratividad, sí establece un lazo entre la investigación centrada en datos y la iteración. Curiosamente su caso, la investigación centrada en datos, permite destacar la importancia de la naturaleza iterativa de la indagación científica (biológica). Lo que sostengo aquí es diferente: una visión de la indagación científica centrada en la iteración permite destacar el manejo de los datos como un momento importante de la historia de la cristalografía. De cualquier manera, valdría la pena ahondar en las relaciones entre la iteración y el manejo de grandes cantidades de datos, por ejemplo, utilizando el desarrollo del PDB como guía. Lo anterior permitiría

Antes de las computadoras electrónicas, se utilizaron otros artefactos para facilitar el cálculo, sobre todo de las sumas de Fourier³⁶, como máquinas mecánicas (como máquinas de tarjetas perforadas), las tiras Beavers-Lipson (que contenían figuras de cosenos y senos necesarios para las sumas de Fourier), e incluso computadoras humanas (mujeres jóvenes de preparatoria que se contrataba para medir las intensidades) (de Chadarevian 2002). Y si bien esos métodos ayudaron a posibilitar los cálculos, el trabajo seguía siendo tardado, pesado y tedioso.

A raíz del papel de las computadoras en la Segunda Guerra Mundial, en Cambridge se iniciaron proyectos para desarrollar computadoras electrónicas. Una de ellas fue la EDSAC, de Wilkes, que se encontraba en el Laboratorio Matemático (de Chadarevian 2002, 109). Y a partir de 1950, se abrió un servicio para que los científicos de la universidad pudieran usar la EDSAC para sus investigaciones. Kendrew se interesó por la EDSAC y la utilizó en su determinación de la mioglobina. El cambio hacia las computadoras electrónicas aceleró considerablemente el tiempo de cálculos: pasaron de ser meses a ser horas³⁷ (de Chadarevian 2002, 115). Al mismo tiempo, la EDSAC permitía imprimir los datos calculados e incluso dibujar ahí mismo los contornos del mapa de densidad, lo que facilitaba a su vez la construcción de modelos (de Chadarevian 2002, 121). Y eventualmente, las computadoras permitieron incluso construir modelos digitales. El uso de las computadoras fue vital para determinar estructuras cada vez más complejas, pues amplificó la capacidad de manejar y calcular datos, indispensable para la cristalografía.

entender el sentido en que Leonelli habla de iteración y, sobre todo, qué consecuencias tiene para la epistemología de la ciencia centrada en datos. Sin embargo, dicha cuestión sobrepasa los alcances de este trabajo.

³⁶ Las sumas de Fourier son vitales para la cristalografía. Como ya había establecido, las reflexiones no representan átomos individuales, sino que contienen información de toda la molécula. Por ello, es necesario medir la intensidad de cada reflexión, con ello obteniendo la amplitud de cada onda difractada, para luego sumarlas y poder dar cuenta de la densidad electrónica.

³⁷ Esto no significa que los procesos fueran inmediatos. Los cálculos para la mioglobina a 2Å tomaron cientos de horas, la síntesis de Fourier por sí sola tardando 12 horas aproximadamente (Kendrew *et al.* 1960, 432).



Foto de los datos de los cálculos de la mioglobina hechos en la EDSAC 2 (Reproducida de Chadarevian 2018, 1139).

Es importante tener en cuenta la situación de las computadoras en los años cincuenta. Actualmente no resulta sorprendente afirmar que las computadoras mejoran los tiempos de cálculo y facilitan el manejo de enormes cantidades de datos. Sin embargo, para cuando Kendrew utilizó la EDSAC las computadoras electrónicas todavía eran máquinas experimentales (de Chadarevian 2002, 115). En ese momento, no se habían establecido como máquinas eficientes que pueden realizar prácticamente cualquier tarea de cálculo. De este modo, el paso de métodos mecánicos de cálculo al uso de computadoras no fue un paso natural ni inevitable. Implicó esfuerzos considerables que no tenían garantizado el éxito.

Una instancia de estos esfuerzos fue que los cristalógrafos que querían usar la máquina tuvieron que aprender no sólo a programar y desarrollar sus propios programas, sino incluso a probar y reemplazar partes de las computadoras (de Chadarevian 2002, 115). De hecho, sus programas eran tan grandes y complejos que

despertaron el interés de los técnicos e ingenieros electrónicos que trabajaban con las computadoras. El interés era tal que los programas de los cristalógrafos eran utilizados para los chequeos matutinos de la computadora (de Chadarevian 2002, 119). De este modo, el trabajo de los cristalógrafos con la EDSAC se volvió un estándar para determinar el buen desempeño de la todavía máquina experimental. De igual manera, aun cuando se había planeado duplicar la capacidad de almacenamiento de la EDSAC, los cálculos de las síntesis de Fourier tenían que realizarse por partes (de Chadarevian 2002, 117). Los cristalógrafos, entonces, señalaban las limitaciones existentes de las computadoras y sugerían vías de acción. En este sentido, las necesidades y los esfuerzos de los cristalógrafos moldearon el desarrollo de las computadoras y lo dirigieron hacia una aceleración de los tiempos de cálculo y mayor capacidad de almacenamiento.

Así, las mismas computadoras que moldearon el desarrollo de la cristalografía fueron moldeadas por la cristalografía misma. De nuevo, no había certeza de que la EDSAC fuera a mejorar el trabajo de los cristalógrafos. El mismo Max Perutz (1914-2002) desconfiaba de la máquina (de Chadarevian 2018, 1138) y hacia 1951 prefería viajar a Estados Unidos para utilizar una computadora análoga diseñada especialmente para calcular las síntesis de Patterson y mostrar los mapas de densidad calculados (de Chadarevian 2002, 116).³⁸ E incluso Kendrew en 1952 afirmaba que no era posible determinar el valor de la EDSAC frente a otro tipo de máquinas para el trabajo cristalográfico (Bennett & Kendrew 1952, 116). Tampoco había manera de anticipar que la cristalografía iba a modificar las computadoras y llegar a ofrecer un estándar de su desempeño adecuado. Lo que había, en lugar de certeza, eran métodos de cálculo lentos y tediosos y máquinas experimentales con poco almacenamiento que, tras considerables esfuerzos, se mejoraron entre sí de manera inesperada. Estas características resuenan con la noción de iteración epistémica: tomar dos ingredientes defectuosos y juntarlos para arrojar algo menos imperfecto (Chang 2004, 226). Tanto la incertidumbre respecto a los resultados, como el establecimiento de estándares a partir de aproximaciones con los programas

³⁸ Las síntesis de Patterson son síntesis de Fourier sin fases (Rhodes 2006, 124) y son centrales para lidiar con el problema de la fase. En términos generales, permiten pasar de factores de estructura (información de la estructura en 3D) a intensidades (información de la estructura en 2D), lo que posibilita comparar los datos teóricos con los datos experimentales. La posibilidad de comparar los datos no es trivial, pues básicamente, el problema de la fase se resuelve mediante la iteración de dicha comparación. Más abajo ahondaré acerca del tipo de proceso iterativo que está en juego en la estimación de fases.

cristalográficos, y la aparición de errores y límites de las computadoras señalada por el trabajo cristalográfico (similar a lo que Elliot señala acerca de que la iteración metodológica estimula a la epistémica (379)) son marcas de una construcción de conocimiento a partir de la iteración.

C. Procesos iterativos en la construcción de modelos

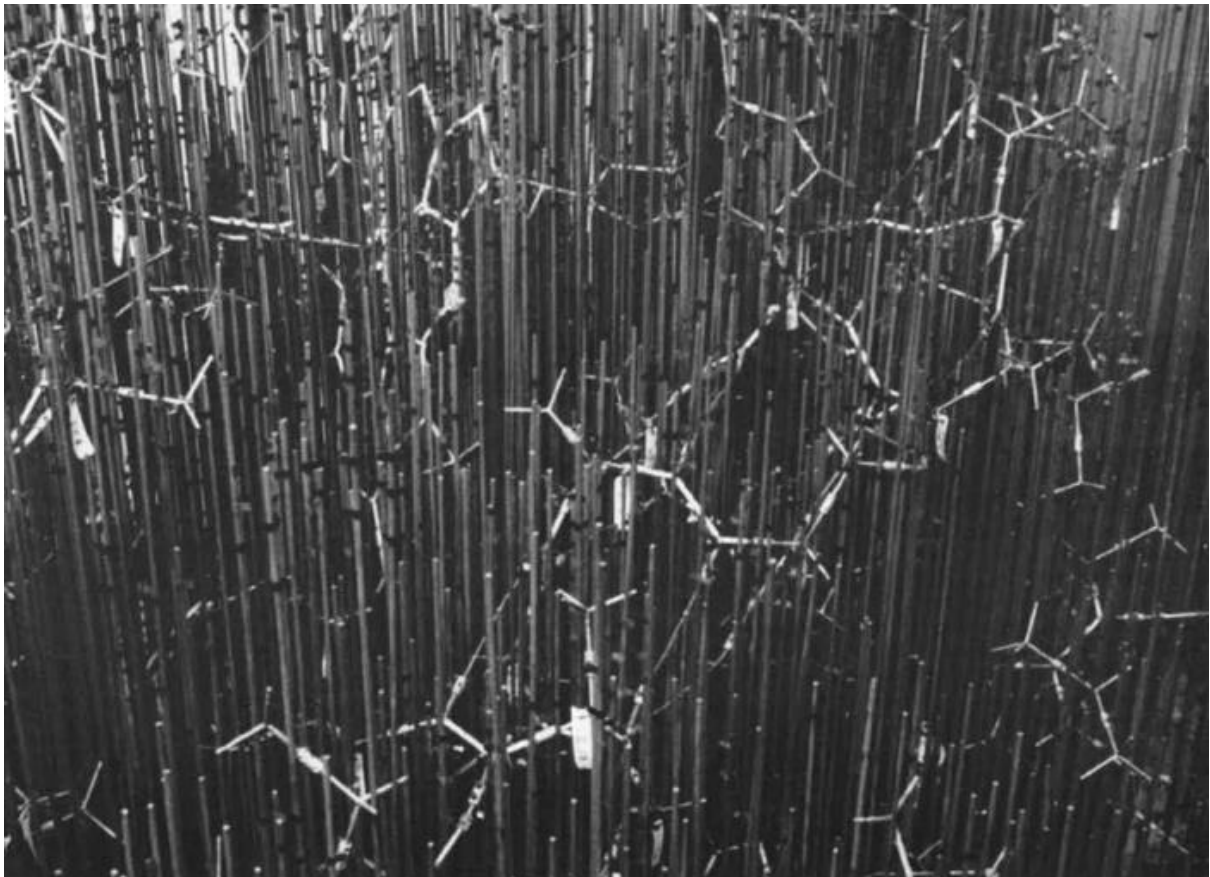
Otra aparición de procesos iterativos en la cristalografía proviene de la construcción de modelos. A diferencia de lo que puede parecer, la construcción de modelos no es la etapa final que culmina en la determinación de la estructura, es decir, no consiste simplemente en retomar toda la información disponible y pasarla intacta a una representación visual. Construir modelos es parte de la determinación de estructuras; no marca la conclusión de la determinación (ni la conclusión del trabajo epistémico) y el inicio de la presentación de los resultados, sino que contribuye a determinar la estructura; ayuda a construir conocimiento acerca de la organización espacial de cierta sustancia. En palabras de de Chadarevian:

Only by building models [...] could the structure be viewed, the amino acids making out the structure be identified (at least in part) and the coordinates of the atoms be determined. The models could then be used for refinements of the structure. Even in this case, then, model building was part and parcel of the research process (2002, 140).

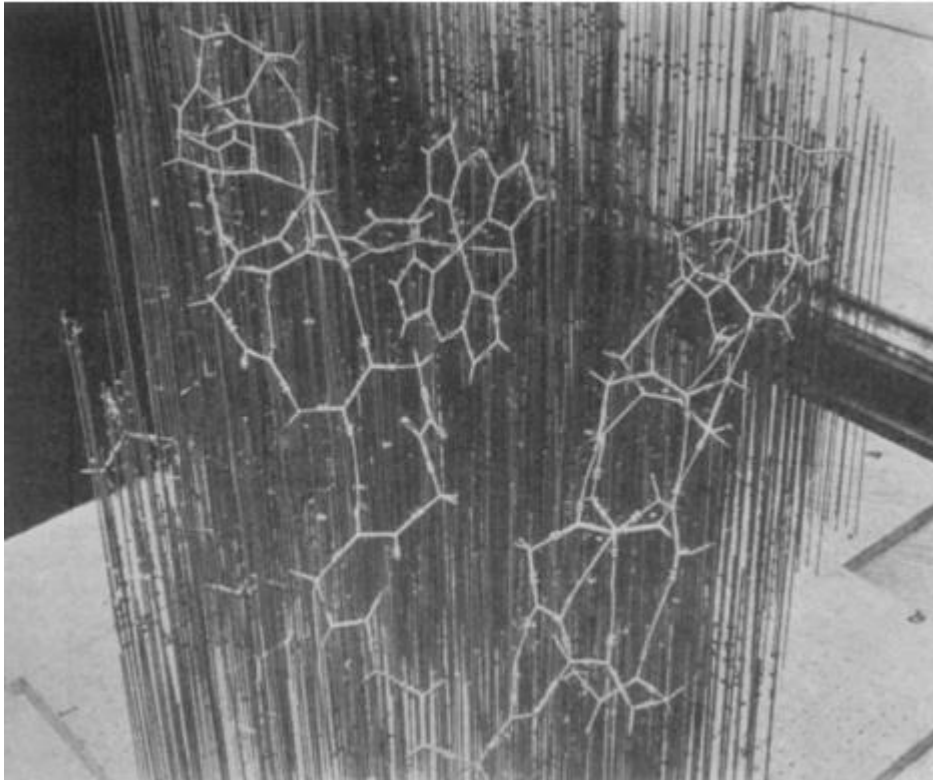
La idea es que la construcción de modelos ayudaba a ver la estructura y a compararla con los resultados experimentales para ajustar lo que fuera necesario y construir un nuevo modelo. Nótese que los nuevos modelos surgían de modelos defectuosos. En este sentido, la manera en que la construcción de modelos ayudó también a construir conocimiento fue mediante procesos iterativos.

Lo anterior puede verse en el caso de la construcción de modelos de la mioglobina. Los modelos de Kendrew estaban inspirados en los juguetes Meccano (de Chadarevian 2002, 143), que eran sets para construir formados por piezas de diversos colores y tamaños con filas de agujeros y por tuercas y tornillos para conectar las piezas. Lo que él hizo fue colocar varillas de acero en las que se ponían clips de colores para indicar la densidad electrónica, utilizando distintos colores para distintos valores de densidad. En primer lugar, al construir el modelo, se pudo trazar la cadena principal y con esto se visualizaron también algunas cadenas laterales con lo que se pudo identificar los aminoácidos de la proteína; lo anterior ayudó a confirmar algunos

datos arrojados por la difracción (Kendrew 1961, 108) Además, “the atomic coordinates deduced from the model with a plumb-line were further used for mathematical methods of refining the structure” (de Chadarevian 2002, 143). Así, la construcción del modelo sirvió como andamio para la modificación de los datos matemáticos y para la confirmación de datos cristalográficos que posteriormente arrojaron un modelo mejorado.



Fotografía del modelo de la mioglobina construido con varillas de acero y clips de colores (Reproducida de Kendrew 1961, 110).



Fotografía del modelo de parte de la molécula (Reproducida de Kendrew, *et al.* 1960, 425).

Hay que resaltar que el modelo de varillas se construyó a partir de los datos cristalográficos y matemáticos que él mismo corrigió; fue producto de datos incorrectos que sólo aparecieron como incorrectos a la luz de la construcción del modelo. Del mismo modo, los datos corregidos se establecieron a partir de un modelo que posteriormente fue modificado debido a esos mismos datos. En este caso la construcción de conocimiento llevada a cabo por la construcción de modelos fue circular y se corrigió a sí misma en el proceso. Aquí puede verse algo ya señalado por O'Malley: en la iteración epistémica, la construcción de conocimiento a veces parte de suposiciones falsas o puntos de arranque falsos (2011, 408).

La presencia de procesos iterativos entre la construcción de modelos y la determinación de estructuras se ve aún más en los métodos que siguieron al modelo de varillas de Kendrew. Antes de la modelación en computadoras, en 1968, se inventó un dispositivo óptico, llamado Richard's Box o Fred's Folly, que mediante espejos permitía proyectar los mapas de densidad en el modelo mientras éste se construía (de Chadarevian 2002, n7 144), logrando que los cambios entre el modelo y los mapas se realizaran simultáneamente. Aquí la iteración ocurre en un mismo momento, pues el modelo se construye directamente sobre los mapas de densidad (Richards 1968,

225). Igual que en los modelos anteriores, la idea es que a partir de los modelos se extraigan las coordenadas atómicas que permitan refinar subsecuentemente los mapas de densidad y, por lo tanto, los modelos (Richards, 225). Lo distintivo de la caja de Richard (Richard's Box) es que el movimiento entre modelos y mapas se explicita, pues las "measurements are transferred back and forth between the model and the map as the construction of the model proceeds" (Richards, 225). Así el ir y venir de los procesos iterativos se ve en acción mientras los cristalógrafos ajustan el modelo al mapa y el mapa al modelo.

La construcción de modelos entonces involucró procesos iterativos con la determinación de estructuras. En estos procesos, tanto los modelos como los datos cristalográficos y matemáticos se modificaron entre sí para dar lugar a mejores modelos que pudieran dar cuenta de la organización espacial de las moléculas de la sustancia. El conocimiento acerca de dicha organización por tanto provino del ajuste constante entre modelos y mapas defectuosos; este es el sentido en que el proceso iterativo entre modelos y mapas es un caso de iteración epistémica. Es un proceso que partió de un inicio defectuoso, que se corrigió a sí mismo a partir de los errores que sólo se detectaron porque se inició el ciclo iterativo; y en donde no hubo criterios externos que determinaran cuál era la estructura que debía representar el modelo: la estructura y el modelo eran precisamente lo que se estaba construyendo a ciegas con la ayuda de varillas, clips de colores y espejos.

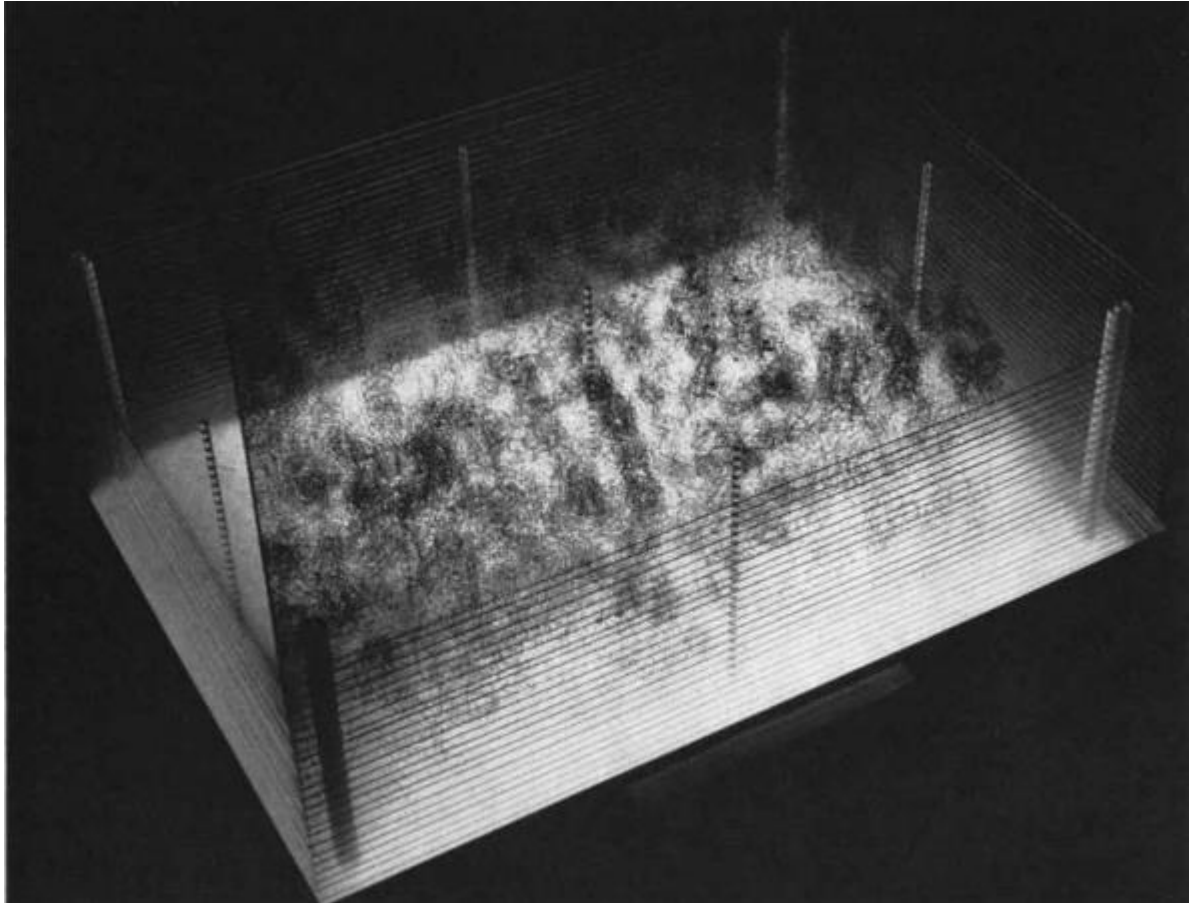


Imagen de los mapas de densidad electrónica de la mioglobina a 2Å (Reproducido de Kendrew 1961, 105).

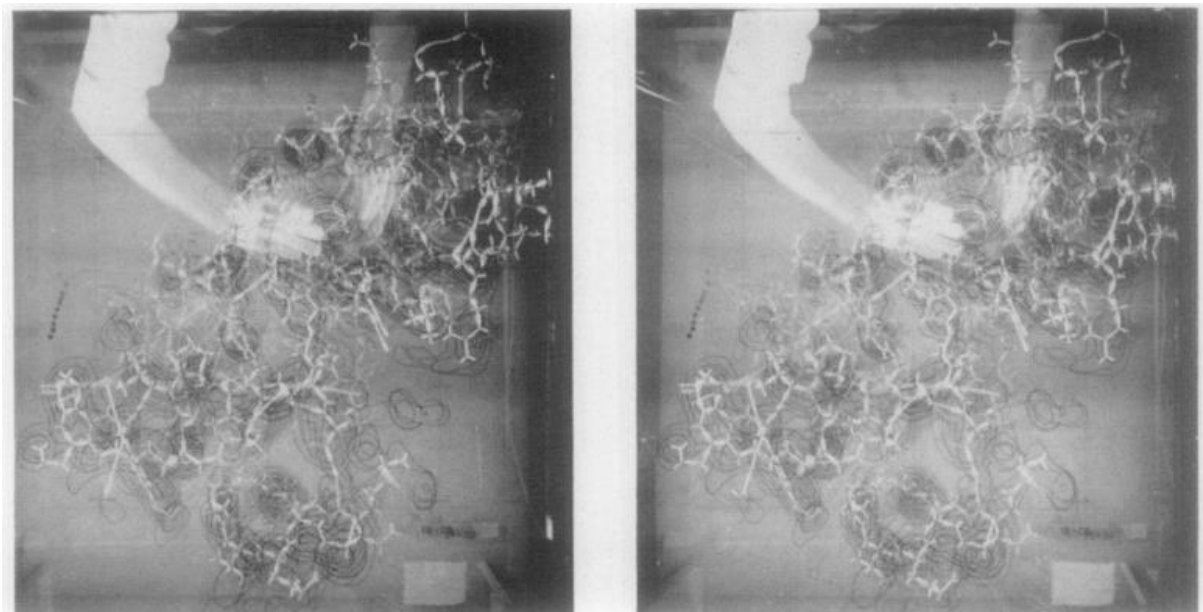
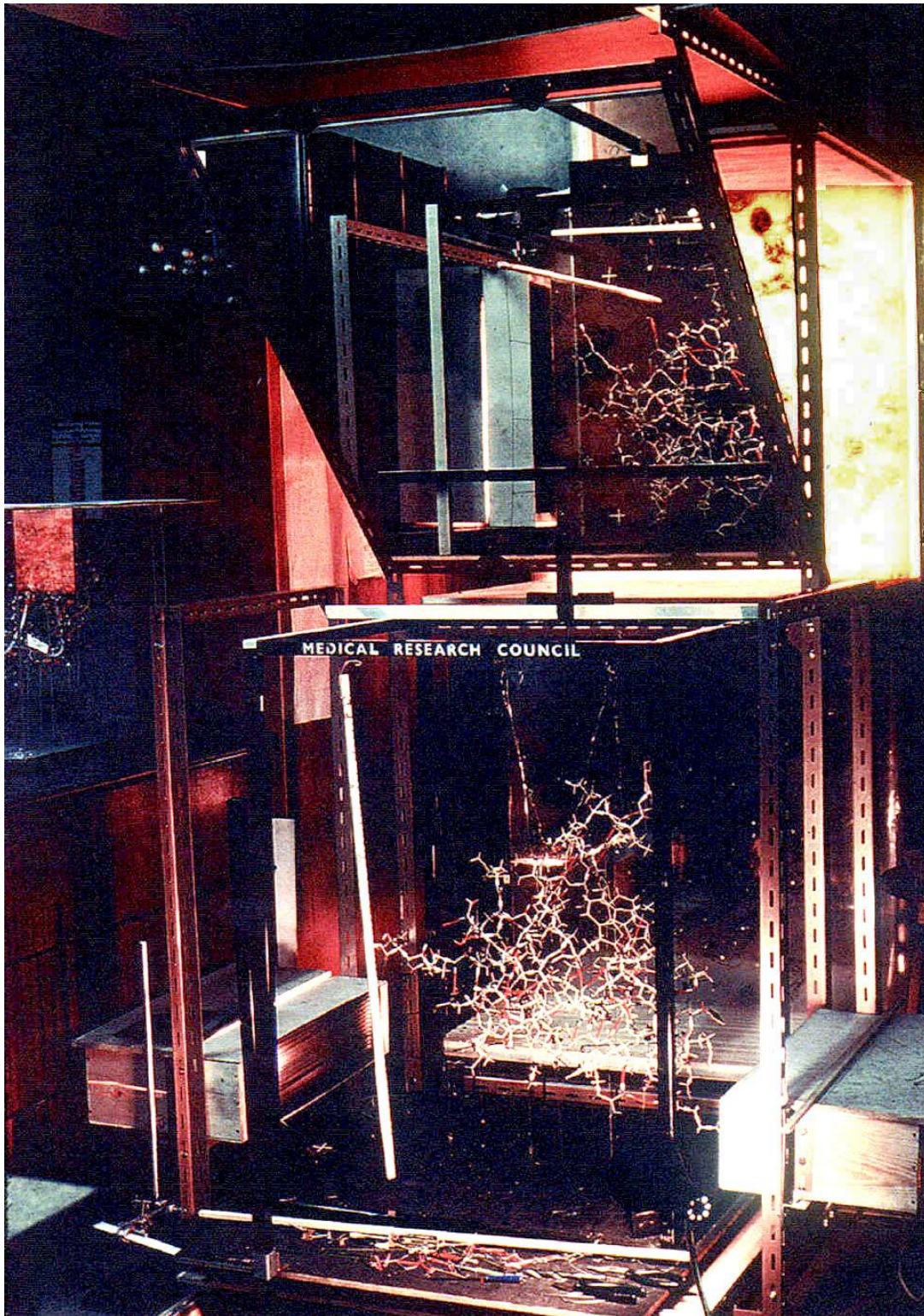


Imagen estereográfica de una persona adecuando el modelo al mapa de densidad dentro de una Richard's Box (Reproducido de Richards 1968, 228).



Fotografía de la Richard's Box original. (Reproducida de Martz & Richardson, s/f. Obra de dominio público)

D. Iteración para estimar fases

Si bien los cristalógrafos afirman literalmente que la iteración está involucrada en algunos procesos para determinar las fases (Rhodes, 1946; Schwarzenbach 2012, 55), quiero problematizar el tipo de proceso iterativo que está en juego ahí y distinguirlo de los procesos iterativos presentados arriba. La distinción parte en buena medida de la que hace Chang entre iteración epistémica e iteración matemática (2004, 45). Sin embargo, no quiero aplicarla tajantemente. Considero que hay aspectos compartidos entre la iteración en la determinación de fases y lo que Chang denomina iteración matemática, pero también creo que la iteración en fases comparte aspectos con lo que llamo iteración epistémica. En pocas palabras, creo que la iteración en la determinación de fases no es tan certera y automática como podría parecer a primera vista. En cualquier caso, ya sea que la diferencia sea de grado o de tipo, sí hay una diferencia con los procesos iterativos presentados arriba. De modo que el propósito de este apartado es resaltar el carácter epistémico de los procesos iterativos anteriores al contrastarlos con el tipo de iteración presente en la determinación de fases. Aunque ambos procesos avanzan el conocimiento, y en este sentido ambos son epistémicos, la manera en que lo hacen es diferente. Señalar dicha diferencia hará notar, espero, la especificidad de los procesos de construcción de conocimiento rescatados por la noción de iteración epistémica que me interesa.

Antes de pasar al contraste de los procesos, es importante aclarar en qué sentido las fases se determinan iterativamente. Paul Ewald (1888-1985), en un libro conmemorativo de los cincuenta años de la cristalografía, explica el proceso del método que se conoce como de prueba y error:

The gist of this procedure is that for any assumed positions of the atoms it is a straightforward, if sometimes lengthy, matter to calculate the structure amplitudes Fh and thence the theoretical intensities $|Fh|^2$. These can then be compared to the observed ones. If the positions chosen were the correct ones the $|F|_{calc}$ and the $|F|_{obs}$ values should show a definite close correlation; coincidence is not to be expected because of the many factors influencing $|F|_{obs}$ which are not too well known (atomic factor, temperature factor, etc.). However, if the assumed atomic positions are in part correct or approximate, some parallelism between the calculated and observed F -values will be noticeable which indicates in which way, by shifting the atoms, a better agreement may be produced. As a measure of the overall agreement a 'residue' or 'reliability number' R is formed, usually of the form

$$R = \frac{\sum ||Fh|_{obs} - |Fh|_{calc}|}{\sum |Fh|_{obs}}$$

the sums being extended over all observed orders of diffraction. Special methods have been developed for the refinement of a model structure once this seems to be not too far off the truth. The influence which certain shifts in the atomic positions have on the R-value are studied and improved positions calculated therefrom. [...] This is a typical computer problem and it has been programmed for a variety of electronic computers:

trial structure – F_{calc}^2 – R_1 – proposed shifts – new F_{calc}^2 – R_2 – second shifts – third F_{calc}^2 – R_3 – etc.

The machine can be programmed to do all this without help, and also to watch that the R-values decrease, and to stop when this is no longer the case or when a certain value of R (often 0.1, i.e. 10%) is reached (1962, 107-108).

La base del procedimiento es que una vez que se tiene una estructura propuesta (un mapa de densidad) es posible calcular retroactivamente los factores de estructura y de ahí extraer las intensidades teóricas que pueden contrastarse con las intensidades observadas experimentalmente. La contrastación permite afinar las intensidades teóricas, y con esto se modifican las fases en los factores de estructura para generar una nueva estructura propuesta que posteriormente se vuelve a contrastar con las intensidades observadas experimentalmente.

La idea entonces es establecer, como se pueda, unas fases iniciales para tener factores de estructura a partir de los cuales se puedan extraer intensidades teóricas que se van ajustando al contrastarlas iterativamente con las intensidades medidas experimentalmente.³⁹ Pero la manera en que se dan los ciclos de iteración es, en

³⁹ En el caso de las estructuras inorgánicas simples, el establecimiento de fases iniciales se realizaba con la ayuda de la simetría de los grupos espaciales (Ewald 1962, 107). Debido a los pocos parámetros que debían determinarse, se podía iniciar de casi cualquier lugar. En el caso de las estructuras orgánicas, se usaron métodos de reemplazo isomorfo como el del átomo pesado que básicamente consiste en mezclar la sustancia con una sustancia isomorfa pero con átomos pesados para que en los patrones de difracción sea sencillo ubicar las intensidades de los átomos pesados. Mediante el uso de las funciones de Patterson, es posible convertir esas intensidades en vectores que indiquen la posición de los átomos pesados. De ahí se obtienen unas fases con las que se puede iniciar los ciclos de afinamiento. El uso de átomos pesados ayuda porque disminuye radicalmente la cantidad de datos que se tienen que manejar para tener una primera estructura. Ya no son todos los átomos de la proteína, sino algunos átomos pesados.

términos generales, aplicando en cada ciclo los mismos pasos que indico a continuación:

1. Estructura propuesta (mapa de densidad)
 2. Comparación entre factores de estructura calculados del mapa (fases e intensidades calculadas del mapa de densidad) e intensidades medidas.
 3. Cambios al mapa de densidad de acuerdo con el resultado de la comparación
 4. Nuevo *mapa de densidad*₁
 5. Comparación entre factores de estructura calculados del *mapa de densidad*₁ e intensidades medidas
 6. Cambios al *mapa de densidad*₁ de acuerdo con el resultado de la comparación
 7. Nuevo *mapa de densidad*₂
- ⋮
- n. *Mapa de densidad*_n a partir del cual continúa la determinación de la estructura con la construcción de modelos.

Nótese que aquí ya hay una respuesta a la que se quiere llegar o se quiere aproximar (las intensidades medidas), además de una receta (un algoritmo) que indica qué pasos deben seguirse para llegar a la meta. Parece que lo que hay aquí es simple repetición de una receta para llegar a algo conocido. El mismo Ewald propone programar en una máquina la serie de pasos para automatizar el refinamiento de las fases. Esto sólo puede hacerse porque los pasos son los mismos y lo que avanza el conocimiento es la repetición de una operación hasta acercarse lo más posible a un dato ya conocido. Aunque esto produce conocimiento, no parece ser un caso de iteración epistémica. Pues, como ya establecí en el capítulo anterior, la iteración epistémica no consiste en mera repetición. Lo característico de ella no es el avance repetitivo hacia una meta conocida, sino las idas y venidas con los recursos a la mano que llevan a un mejoramiento del conocimiento o de las herramientas. ¿Qué tipo de mejoramiento? No puede saberse hasta terminar los ciclos; hay que averiguarlo caso por caso.

Ahora, si bien tanto la iteración en las fases como los procesos iterativos revisados arriba (conocimiento químico, computadoras y modelos) inician en un lugar defectuoso, la manera en que salen de él es diferente. De entrada, en el caso de las fases ya hay una meta conocida a la que hay que aproximarse. En contraste, en el

caso de los modelos, no hay una meta conocida. Los cristalógrafos sabían que querían llegar a una estructura, pero no sabían cuál era. Eso era precisamente lo que querían averiguar. En este caso, no hubo un resultado final que marcara los pasos retroactivos que debían seguirse para llegar a ella. Lo que hubo fueron idas y vueltas entre el modelo y los mapas de densidad que se modificaron el uno al otro. Y estas modificaciones no eran pasos mecánicos que pudieran programarse; las modificaciones que había que hacerse iban apareciendo mientras se construía el modelo sobre los mapas de densidad en la caja de Richard. Era un proceso manual en el que la estructura literalmente se iba construyendo.

Otra diferencia se encuentra en los criterios externos o independientes al sistema. En el caso de las fases, hay un criterio para determinar si la iteración va bien, el llamado R , que indica la diferencia entre las intensidades teóricas y las observadas. Si bien este criterio no es completamente externo o independiente al sistema, pues depende tanto de los resultados experimentales como de los resultados teóricos, sí es una guía que garantiza que la iteración será productiva, e indica el camino adecuado. En este sentido hay una manera correcta de llevar a cabo el proceso iterativo y hay certezas de que, si se acorta la distancia entre las intensidades mediante ciclos repetitivos, se establecerán las mejores fases posibles. De nuevo, en el caso de los modelos no hay criterios externos: sólo mapas y modelos que se modifican el uno al otro hasta alcanzar una estructura.

Aquí sucede algo parecido a lo que sucede entre las intensidades teóricas y las observadas: una confrontación entre distintos conjuntos de datos. La diferencia clave es que los conjuntos de datos en la construcción de modelos no son independientes entre sí, no hay uno que restrinja al otro e indique el camino correcto, como sí sucede en el caso de las fases. El conjunto de datos de las intensidades observadas tiene un estatus epistémico superior al de las experimentales, estas últimas deben regirse y acercarse a las primeras. En contraste, los modelos y los mapas de densidad están al mismo nivel epistémico. Los modelos pueden corregir a los mapas y viceversa; así como los modelos deben acercarse a los mapas, los mapas deben respetar lo indicado por los modelos. De acuerdo con esto, la iteración epistémica extraída de los procesos iterativos en el caso de la construcción de modelos coloca a los participantes del ciclo iterativo en el mismo nivel epistémico, a diferencia de lo que ocurre en la iteración repetitiva.

Como ya mencioné, un aspecto de la iteración de fases es la certidumbre acerca de que el proceso iterativo será productivo o exitoso. Si se realizan los pasos correctamente, está garantizado que se acortará la distancia entre las intensidades teóricas y las observadas⁴⁰. En contraste, en los casos del conocimiento químico y de las computadoras lo que hay es una profunda incertidumbre acerca del éxito del ciclo iterativo. En el ejemplo del conocimiento químico, había una doble incertidumbre. Por un lado, más allá del éxito de Sanger, no había seguridad de que la secuenciación de proteínas fuera a producir resultados acertados; todo el trabajo que tomó la secuenciación de la mioglobina fue prueba de ello. Por otro lado, la confianza que se tenía en la secuenciación era contraproducente para los cristalógrafos, pues la secuenciación amenazaba la existencia y el éxito de la cristalografía. Iniciar el ciclo iterativo con la secuenciación implicaba la posibilidad de que al final del ciclo la cristalografía saliera perdiendo frente a la secuenciación y se volviera obsoleta. Aquí resalta un aspecto importante de la iteración epistémica: la amenaza constante del fracaso, la latente posibilidad de que lo que interactúa en el proceso iterativo eventualmente se destruya después de varios ciclos.

En el ejemplo de las computadoras, la incertidumbre provenía del estatus experimental de la EDSAC. Había otras opciones de cálculo disponibles, incluso otras computadoras (análogas y diseñadas específicamente para las tareas cristalográficas) que podían hacer el trabajo. No había certeza de que utilizar la computadora electrónica ayudara a la cristalografía. De la misma manera, no fue previsto de antemano que la complejidad de los cálculos cristalográficos tuviera la capacidad de señalar problemas, limitaciones e incluso servir como estándar para el desempeño adecuado de las computadoras. Todas estas cuestiones se descubrieron sobre la marcha, dentro del proceso iterativo. Esto muestra que la iteración epistémica está repleta de incertidumbre y no es posible anticipar a dónde nos llevará el proceso

⁴⁰ Por supuesto, este es un gran "sí". Los recursos, el tiempo, el trabajo e incluso la suerte necesaria para que los pasos se lleven a cabo correctamente son muchísimos. Pensemos solamente en toda la técnica, tiempo, experticia, recursos y, de nuevo, suerte que se necesita para lograr que la sustancia isomorfa se pegue a la sustancia objetivo (*target*) sin modificarla y luego lograr que la sustancia resultante cristalice, sin entrar siquiera en todo lo necesario para que el proceso de la difracción se lleve a cabo. Basta observar que los mismos cristalógrafos afirman que cristalizar es una práctica que requiere magia vudú e incluso refieren acerca de los rituales que llevan a cabo para lograr la cristalización (Myers 2008, n25 196). Así, tampoco es que la afinación de fases fuera un proceso automático y trivial. Aunque actualmente está muy automatizado y esto ayuda a contrastar con los otros casos de iteración epistémica, no hay que tomar por sentado la complejidad detrás de cada proceso de creación de conocimiento, aunque sea un proceso de la llamada iteración matemática.

iterativo. Lo anterior no significa que necesariamente nos llevará a un buen lugar. Como se vio en el caso del conocimiento químico, hay una amenaza constante de fracaso. Pero tampoco significa que necesariamente llevará al fracaso. El caso de las computadoras electrónicas es notable: el uso de computadoras aceleró significativamente los cálculos de la cristalografía, permitió determinar estructuras cada vez más complejas, permitió visualizar y modelar estructuras en 3D e incluso llevó a la automatización de otros procesos como el mismo afinamiento de fases.

Ahora, la presencia de una respuesta correcta a la que se quiere llegar no excluye la posibilidad de un proceso iterativo epistémico. Lo que marca la diferencia es que, aun con una meta en mente, el resultado final no es precisamente esa meta ideal sino un tipo de *bricolage* que cumple a grandes rasgos el mismo papel. Por ejemplo, en el caso del afinamiento de fases la meta a la que se quiere llegar y la meta a la que se llega no son las mismas. Como menciona Ewald, debido a factores como la temperatura y la flexibilidad de los compuestos orgánicos que afectan las intensidades observadas, no puede haber coincidencia total entre las intensidades teóricas y las intensidades observadas. Sin embargo, el resultado esperado y el resultado real son lo suficientemente cercanos. En cambio, en el caso de los procesos iterativos entre la cristalografía y el conocimiento químico, particularmente con la secuencia resultante del esfuerzo conjunto de la cristalografía y de la secuenciación, lo que se observa es que el resultado es un tipo de *bricolage*, un ensamblaje improvisado.

En algún sentido, los cristalógrafos ya sabían a qué meta querían llegar: una secuencia de aminoácidos, y la secuenciación llevada a cabo por Edmundson les dio una idea de cómo se vería dicha secuencia. Sin embargo, el resultado del trabajo conjunto de Kendrew y Edmundson se parece más al *bricolage* del que habla O'Malley (2011, 409) que a la respuesta matemática de la que habla Ewald. El resultado de Kendrew y Edmundson fue un ensamblaje preliminar, incompleto y con errores, no fue la secuencia completa e indiscutida que se esperaba obtener. Sin embargo, ese ensamblaje ofrecía conocimiento acerca de la cadena de aminoácidos de la mioglobina. En este sentido, lo que se deja ver en el ejemplo del conocimiento químico es que los resultados de los procesos iterativos, aunque pueden ser esperados de antemano, son más un acomodo improvisado que la respuesta ideal que se tenía en mente al principio. Y sin embargo, permiten conocer.

Así, la iteración epistémica aparece como algo que no sólo inicia de un lugar defectuoso, sino que sale de él sin saber a dónde llegará, a ciegas y repleto de incertidumbre, produciendo ensamblajes improvisados, utilizando andamios defectuosos o llanamente falsos; pero de cualquier forma mejora y termina construyendo conocimiento. Ahora, una característica de la iteración que también mencioné es que fijarnos en los procesos iterativos abrió paso a la aparición de actividades, estrategias, instrumentos, heurísticas o agentes que suelen estar escondidos en recuentos históricos teleológicos o presentistas. En el caso de la cristalografía, creo que enfocarse en los procesos iterativos deja ver por lo menos la relación entre la cristalografía y otras disciplinas.

La interacción entre la cristalografía y otros campos como la química orgánica y la biomedicina es una de las cuestiones que podría beneficiarse de más investigación. Si bien, entre los cristalógrafos de compuestos inorgánicos había escepticismo respecto a las promesas de la cristalografía de compuestos orgánicos complejos como las proteínas (Law, 297), valdría la pena saber si esa actitud estaba generalizada entre químicos y médicos. Especialmente sería interesante estudiar los movimientos presentes en los procesos iterativos entre la cristalografía y otras disciplinas no sólo como movimientos metafóricos sino literalmente como movimientos físicos, como viajes. Por ejemplo, en el caso de la química lo que vimos en el ejemplo de Bragg y Todd es que el movimiento era de un departamento de Cambridge a otro. Pero también había movimientos hacia fuera de Cambridge y de regreso⁴¹.

Del mismo modo, está la cuestión del viaje de las muestras de los compuestos que se cristalizaban y de los cristales mismos. De nuevo, a veces sólo tenían que moverse entre Cambridge (por ejemplo, los cristales que Bernal obtenía del laboratorio de bioquímica de Cambridge (Brown, 88)⁴², pero también había recorridos

⁴¹ Por ejemplo, durante un tiempo Kendrew viajaba todas las tardes a Londres para medir las reflexiones de los patrones de difracción con un densitómetro construido por Peter Walker en el King's College London. Usaba el aparato después de que la gente del King's College había terminado, pues el aparato se utilizaba para la investigación biológica de las células. Una vez que finalizaba, regresaba a Cambridge en el último tren (de Chadarevian 2002, 123). Aquí las distancias atravesadas por los patrones de difracción eran considerablemente más largas que de un edificio a otro.

⁴² Ahora, moverse dentro de Cambridge tampoco era algo trivial como cruzar la puerta y entrar al siguiente laboratorio. Solamente la distancia entre el Departamento de Bioquímica y el laboratorio Cavendish es de aproximadamente 300m, durante los cuales los cristales en condiciones normales experimentan movimiento y cambios de temperatura que pueden modificar lo que se ve en los patrones de difracción.

más complicados; sobre todo, si tenemos en cuenta que muchos de los intercambios de cristales y muestras ocurrieron en periodo de guerra o en el periodo de entreguerras. Un ejemplo de recorridos más complicados es el que hacían los tejidos que partían de los mataderos y terminaban en laboratorios de química en donde se intentaba extraer proteínas purificadas de ellos (Myers 2008, n25 196). En este sentido, pensar en los procesos iterativos entre la cristalografía y la química lleva a considerar los viajes de los cristales. Entonces surgen preguntas como: ¿cómo viajaban los cristales?, ¿qué condiciones necesitaban para viajar y cómo se conseguían?, ¿quién pagaba por los viajes?, ¿qué obtenían los químicos o biomédicos que enviaban los cristales?, ¿por qué los enviaban?, ¿de dónde provenían los materiales para purificar proteínas y demás compuestos orgánicos? Y este tipo de preguntas no se restringe a los cristales, también surgen si pensamos en los materiales para los instrumentos y para las piezas de los modelos: ¿de dónde salían los materiales?, ¿quiénes los producían?, ¿bajo qué condiciones?, ¿cómo se conseguían materiales en medio de la guerra?, ¿cómo llegaban?

Por supuesto, estas preguntas ya han sido planteadas para otros casos. La historiografía acerca de la circulación y los viajes del conocimiento (Secord, 2004; Gisela Mateos & Edna Suárez-Díaz, 2019) ha mostrado que seguir el movimiento y los viajes de materiales, personas y objetos arroja nueva luz acerca de la construcción y la dispersión del conocimiento. Sin embargo, la historia de la cristalografía no ha sido desarrollada desde ese enfoque. Como vimos, poner atención en la iteración epistémica, en los procesos iterativos que ocurren entre disciplinas, ayuda a traer al centro la cuestión del movimiento y los viajes entre dichas disciplinas. Al mismo tiempo, las prácticas cristalográficas, en su interacción con la química, resaltan el aspecto material de las metáforas de movimiento que sugiere la iteración. La idea es que observar a detalle los procesos iterativos de la cristalografía dejaría ver que la iteración epistémica a veces consiste literalmente en dar vueltas, en tomar trenes y en recorrer trayectorias con bucles. La iteración epistémica, entonces, no es sólo metafórica, de hecho, el conocimiento se construye a través de ires y venires que se recorren de manera distinta a cada vuelta.

En este capítulo expuse algunos procesos iterativos presentes en el desarrollo de la cristalografía. Con ello, ofrecí un esbozo de cómo se vería una historia centrada en la iteración epistémica. La idea fue mostrar que la noción de iteración epistémica ayuda a entender la construcción y el avance del conocimiento científico en el caso

de la cristalografía. Sin embargo, este no es el final de la historia. En el capítulo anterior establecí que iba a iniciar un nuevo ciclo de la historia iterativa de la noción de iteración. En otras palabras, mi propósito era retomar características de las nociones de iteración de Chang, Elliot y O'Malley, utilizarlas como andamio para analizar los procesos iterativos de las prácticas cristalográficas y luego observar qué noción de iteración podría construirse a partir de ellas. A modo de conclusión, quiero ahondar precisamente en esta cuestión: ¿qué se aprendió de la iteración epistémica a partir del estudio de las prácticas cristalográficas? Si es verdad que la noción de iteración es dependiente de las prácticas científicas que estudia, ¿qué noción de iteración arroja el estudio de la cristalografía?

Tengo una respuesta parcial a esta interrogante. Más allá de que algunas de las características de las nociones de iteración epistémica sí estaban presentes en los procesos iterativos que revisé arriba (sobre todo: inician desde lugares imperfectos; avanzan hacia una mejora; falta de criterios externos o independientes al sistema desde el que se trabaja; y presencia de incertidumbre y contingencias tanto en los procesos como en los resultados), creo que hay tres lecciones aprendidas acerca de la iteración en el caso de la cristalografía. La primera de ellas es que el conocimiento puede provenir de falsedades. O'Malley ya mencionaba que la iteración epistémica parte de suposiciones falsas o puntos de arranque falsos (2011, 408). Pero creo que en el caso de la cristalografía no sólo queda muy claro el sentido en que la falsedad da pie al conocimiento, sino que además se ve en qué sentido el conocimiento da pie a la falsedad. La idea es que lo falso que da inicio al proceso iterativo sólo aparece como falso a la luz del avance del proceso iterativo, a la luz del conocimiento.

Esto se ve muy bien con el modelo de varillas de Kendrew: este modelo se construyó a partir de un mapa de densidad con ciertos datos que en principio fueron lo suficientemente buenos para dar pie a la construcción del modelo. Sin embargo, al construir el modelo, algunos datos del mapa se identificaron como incorrectos y se corrigieron de acuerdo con lo que señalaba el modelo. El proceso se repitió y los datos y el modelo se refinaron mutuamente hasta que se estableció la estructura de la mioglobina a resolución atómica. Aquí hay un caso de conocimiento (de la organización espacial de la mioglobina) que provino de falsedades (los datos incorrectos del mapa de densidad). Sin embargo, esa falsedad sólo pudo verse como falsedad debido al conocimiento posterior que la falsedad misma originó. Así, desde

la cristalografía, se perfila otra característica de la iteración epistémica: en ella, la falsedad funciona como un andamio autodestructivo del conocimiento.

La segunda lección es que los procesos iterativos no sólo avanzan el conocimiento (en este caso de las estructuras) sino que incluso pueden llevar a la co-construcción de campos de investigación. En los ejemplos de arriba se vio el sentido en que la química y la cristalografía se construyeron mutuamente⁴³, así como también la cristalografía y las ciencias computacionales se afectaron entre ellas. Lo que estos ejemplos dejan ver es que la iteración epistémica no se restringe a enunciados o teorías, sino que su dominio puede ser mucho más amplio: la iteración también puede darse entre campos de investigación. La idea es que la iteración epistémica puede ayudar a entender los casos en que dos o varias maneras de hacer ciencia orientadas hacia sus propios problemas particulares interactúan y se desarrollan mutuamente. Después de todo, el establecimiento de maneras de conocer es también una cuestión epistémica. Esto resuena con lo que O'Malley, Elliot y Burian resaltaron acerca de la iteración entre distintos modos de investigación (exploratoria, guiada por hipótesis, guiada por preguntas, orientada hacia la tecnología) (414). Y seguramente el seguimiento de los cruces de distintos modos de investigación en las distintas disciplinas sería parte importante de entender la iteración epistémica entre disciplinas. Sin embargo, creo que lo que deja ver el ejemplo de la cristalografía es distinto a la iteración entre modos de investigación. La iteración entre modos de investigación es para refinar modelos o hipótesis de trabajo dentro de un mismo sistema o dentro de una misma disciplina; es como utilizar todas las herramientas que tienes dentro de tu caja hasta que logres arreglar el problema. En el caso de la cristalografía y la química, lo que ocurrió fue que había dos sistemas o campos de investigación preocupados por problemas similares o relacionados, que se retroalimentaron al intentar resolver los problemas y dicha retroalimentación ayudó a resolverlos. La imagen de este tipo de iteración es más como la de dos personas, cada una con su propia caja de herramientas, tomando turnos para arreglar un problema, partiendo siempre desde donde se quedó la otra. Una de las cosas que se ve en esta imagen es otro sentido en que la iteración epistémica retoma al pluralismo. En la iteración no sólo puede haber pluralismo respecto a las metas epistémicas y respecto a los caminos posibles

⁴³ En sentido estricto, la química construyó a la cristalografía y la cristalografía reconstruyó y reconfiguró una parte de la química (a la química estructural).

para llegar a los resultados, sino que también puede haber un pluralismo respecto a los sistemas o campos de investigación que entran en la iteración. La iteración epistémica presente en la cristalografía, entonces, es una que posibilita el desarrollo conjunto de una pluralidad de disciplinas.

Finalmente, la tercera lección tiene que ver con la distinción que hace Elliot entre iteración epistémica y metodológica. Elliot afirma que la iteración metodológica estimula a la epistémica, pues ayuda a identificar o descubrir errores o anomalías con las afirmaciones de conocimiento (379). Sin embargo, el ejemplo de la construcción de modelos muestra que no es necesario retomar la distinción para recuperar dicha característica. Como mencioné en la primera lección, dentro de un mismo proceso iterativo, la construcción de modelos hizo visible los errores de los mapas de densidad. De manera similar, en el caso de las computadoras, la construcción de programas para calcular las síntesis de Fourier hizo visible los problemas de almacenamiento de las computadoras. Podría argumentarse que en la construcción de modelos lo que hay es precisamente un caso de iteración metodológica (pues construir modelos es un modo de investigación) estimulando la iteración epistémica (pues los datos de los mapas de densidad podrían plantearse como afirmaciones de conocimiento acerca de la ubicación de los átomos). Pero ¿qué es lo que ganamos con la distinción?, ¿cuál es el punto de presentar a los mapas de densidad como afirmaciones de conocimiento y a la construcción de modelos como un método? ¿En qué sentido la construcción de modelos es menos epistémica que los mapas de densidad, si en la caja de Richard los cristalógrafos estaban conociendo a su estructura literalmente con las manos⁴⁴? Aún más, en el caso de las computadoras,

⁴⁴ Este aspecto de conocer con las manos a la hora de construir el modelo no se perdió con el paso de la modelación en la caja de Richard a la modelación en computadora. Myers, en su estudio etnográfico acerca de la corporización molecular de los cristalógrafos en la modelización de sus proteínas afirma que al momento de modelar: “crystallographers must rely on what she [cristalógrafa entrevistada] calls 'known knowledge' to 'interpret what otherwise would be completely un-interpretible'. Sculpting a best-fitting model into the map through a wayward and intuitive process, the modeler must draw on embodied knowledge of allowable molecular geometries, including the distances and bond angles between atoms within the polypeptide chain, and the intramolecular forces that hold the whole molecule together. For Diane [cristalógrafa entrevistada], model building requires the modeler to be comfortable with the experience of meandering through the electron density map, never really knowing for sure 'where you are'. As crystallographers build, they must first get lost in the map, and feel their way around familiar and unfamiliar forms in order to connect up the model atom by atom, doing work that the computer alone cannot achieve” (2008, 183-184). Aquí resalta que construir el modelo e interpretar el mapa de densidad implica ir conociendo la estructura y sus geometrías, familiarizarse con el cuerpo de la molécula como si fuera el propio. Si esto está presente en la modelación digital, en el caso de la caja de Richard en que la familiarización con la molécula se llevaba a cabo con las manos, donde se podían tocar los átomos y sus distancias, no es exagerado afirmar que se conocía a la estructura mientras se le iba construyendo.

los programas de las síntesis de Fourier (que de nuevo podrían plantearse como afirmaciones de conocimiento) señalaron problemas en el almacenamiento de las computadoras (que podría concebirse como un problema metodológico). Si seguimos la propuesta de Elliot, en este caso la iteración epistémica estimularía a la metodológica, y esta última dejaría de ser derivativa. Pero entonces colapsaría la distinción entre lo epistémico y lo metodológico.

Lo que quiero argumentar es que no se gana nada con la distinción, pues sin ella aún es posible dar cuenta de cómo la iteración señala errores del mismo proceso iterativo. Incluso se pierden cosas, pues la distinción de Elliot oscurece el tipo de ejemplos como el de la computación y el de los modelos, en donde lo que ocurre es que la iteración permite identificar errores que sólo aparecen como errores debido al avance del proceso iterativo. Así, con la cristalografía es posible ver que la distinción entre iteración metodológica e iteración epistémica no funciona porque oscurece cuestiones importantes de construcción de conocimiento. Me parece que lo fructífero de la noción de iteración epistémica proviene no de lanzarse a elaborar su taxonomía, sino de rastrear qué tipos de procesos iterativos específicos crean conocimiento y cómo lo hacen. Y considero que a partir de las características de iteración epistémica que he presentado hasta ahora, es posible empezar a rastrearlo en el caso de la cristalografía.

Conclusiones

En este trabajo profundicé en la noción de iteración epistémica y la utilicé en el esbozo de una historia de la cristalografía centrada en la iteración. Para ello, partí de las propuestas de Chang, O'Malley y Elliot y defendí que no hay una noción de iteración compartida por los tres, sino que cada uno trabaja con nociones diferentes. También argumenté que las diferentes nociones provienen de las prácticas que cada uno utiliza como ejemplo. En este sentido, afirmé que la iteración es dependiente de prácticas. Debido a que las prácticas informan la noción de iteración, no podía retomar alguna de las nociones ya presentadas y extenderla al caso del desarrollo de la cristalografía de 1920-1960 en el Reino Unido. Necesitaba una noción de iteración informada por las prácticas cristalográficas, pero esa noción era precisamente la noción que estaba buscando establecer al estudiar las prácticas cristalográficas. La manera de salir de ese círculo fue extrayendo características generales de las tres nociones de iteración para guiar el análisis de las prácticas cristalográficas. Esta guía decía, entre otras cosas, que la iteración parte de lugares imperfectos y avanza hacia una mejora mediante el uso creativo y espontáneo de las herramientas y medios a la mano, sin garantía de éxito y sin recurrir a criterios externos ni a patrones repetitivos ni a metas ya establecidas. Y aún cuando hay metas o respuestas correctas, el resultado del proceso iterativo es un tipo de *bricolage* o un producto parchado.

A partir de esa guía esboqué una historia de la cristalografía que permite darle sentido al crecimiento exponencial de la misma, que pasó de tener 7 estructuras determinadas en 1971 a más de 150 mil en la actualidad. La historia, a grandes rasgos, dice así: los cristalógrafos de compuestos orgánicos complejos no partieron de la nada, tenían las herramientas de la cristalografía de compuestos inorgánicos simples. Aunque estas herramientas eran deficientes y no podían lidiar con la complejidad y la flexibilidad de las proteínas, por ejemplo, funcionaron como andamios para el desarrollo de herramientas más adecuadas que permitieron determinar estructuras cada vez más complejas. Cada estructura compleja determinada daba pistas para modificar herramientas, métodos y prácticas. Y cada modificación abría la posibilidad de determinar estructuras cada vez más complejas. Entre más estructuras se tenían determinadas, más información se tenía a la mano, más recursos se adquirían, para determinar otras. En la cristalografía no hubo una base fija en la que sostenerse para determinar estructuras, en su lugar hubo parches

movibles que se iban colocando y modificando según las necesidades de la investigación.

Para darle plausibilidad a esa historia, presenté tres ejemplos de la historia de la cristalografía que pueden entenderse como procesos iterativos: la relación con el conocimiento químico de la primera mitad del siglo XX; la relación con las computadoras electrónicas; y la construcción de modelos. En ellos se vio que la cristalografía y la química funcionaron como andamios mutuos para avanzar el conocimiento de la estructura de compuestos complejos; que las computadoras moldearon a la cristalografía y la cristalografía moldeó a las computadoras, uniendo significativamente sus respectivas trayectorias; y que en la construcción tanto de los modelos como de los mapas de densidad que les daban vida se modificaron entre sí, siendo parte de un proceso de autocorrección en donde los datos incorrectos de los mapas de densidad aparecían como incorrectos sólo a la luz del refinamiento ofrecido por la construcción de los modelos. Finalmente, a partir de esos ejemplos, ofrecí tres lecciones que podemos extraer acerca de la iteración a partir del estudio de la cristalografía: a) el conocimiento puede partir de falsedades que se vuelven falsedades sólo a la luz del proceso iterativo; b) los procesos iterativos pueden ser parte de la co-construcción de campos de investigación; c) la distinción entre iteración epistémica y metodológica no es necesaria y de hecho oscurece aspectos epistémicos interesantes. Pero, sobre todo, la lección general es que la riqueza de la noción de iteración no está en rastrear los distintos tipos de iteración que puedan encontrarse, sino en mirar de cerca los procesos iterativos, los elementos dentro de estos procesos y la manera contingente en la que todo ello se articula para avanzar el conocimiento.

En la introducción hablé de la importancia de concebir la relación entre filosofía e historia de la ciencia como un tipo de retroalimentación en lugar de una confrontación entre nociones generales (iteración epistémica, por ejemplo) y casos particulares (prácticas cristalográficas en el Reino Unido de 1920 a 1960). Considero que en este trabajo dejé ver que la iteración epistémica puede instanciar una relación entre filosofía e historia de la ciencia del primer tipo centrada en prácticas. Pues no se partió de una noción general y universal de iteración epistémica que se aplicó a rajatabla a un caso particular. Lo que sucedió es que, al estudiar las distintas nociones de iteración en funcionamiento dentro de contextos históricos específicos, se observó que la iteración no es una noción general aplicable uniformemente, sino que es un

proceso implícito en las prácticas científicas ligado a las técnicas y los materiales particulares de cada práctica. De esta manera, el estudio histórico enriqueció nuestro entendimiento de la iteración epistémica al presentarla como algo dependiente de prácticas. Sin embargo, queda pendiente la pregunta ¿qué gana la historia al orientarse hacia la iteración?, ¿en qué sentido esta investigación podría mostrar también que la filosofía de la ciencia enriquece a la historia?

En primer lugar, creo que la noción de iteración puede proporcionar un hilo conductor que permite seguir prácticas u objetos (como las proteínas) a través de naciones (EUA y Reino Unido) y contextos (periodo de entreguerras y periodo de posguerra), sin dejar de presentar una historia local. Es decir, si bien la historia que esboqué está centrada en el Reino Unido, seguir los procesos iterativos de los cristalógrafos mostró intersecciones con la investigación que se llevaba a cabo en EUA. Así, fijarse en los procesos iterativos puede llevar a traspasar barreras nacionales sin que se intente presentar una historia universal. De este modo, creo que la iteración podría ser aliada de una historia global.

En segundo lugar, creo que la iteración tiene un enfoque centrado en procesos que empata bien con el giro ontológico de la historia y los estudios sociales de la ciencia. Este giro consiste en crear narrativas que muestren cómo categorías como nación, raza, fascismo o biología molecular, por decir algunas, se crean y se solidifican a partir de ciertas trayectorias y ensamblajes, en lugar de partir de esas categorías para abordar los ensamblajes y las trayectorias. Puesto que la iteración no es sino una manera de hacer, partir de la iteración para leer la historia implica fijarse en el cómo, en los procesos que se desarrollaron para dar lugar a algo (en el caso que me interesa, para dar lugar al conocimiento y a las normas epistémicas). De este modo, sería posible brindar una explicación de corte ontológico a la formación de ensamblajes y trayectorias a partir de explicitar sus procesos iterativos precisamente porque la iteración es un proceso implícito que articula dichos ensamblajes y trayectorias.

En tercer lugar, siguiendo esa misma línea, en el caso específico de la historia de la cristalografía, recurrir a la iteración para leer la historia puede llevar a construir el tipo de historia que Abir-Am propone. O sea, la iteración puede ayudar a construir una historia de la cristalografía que de hecho se detenga a detalle en la cristalografía y que no conduzca al DNA porque la iteración está centrada en las prácticas. El enfoque centrado en prácticas de la iteración ofrece la posibilidad de colocar a la

cristalografía en su contexto. Fijarse en los procesos específicos permitiría crear una historia situada que no toma categorías dadas como punto de partida (como la de biología molecular), sino que presenta esas nociones a partir de las idas y venidas de prácticas específicas. Desde luego, para que se logre lo anterior es necesario incluir aspectos sociales, políticos, culturales, además de los clásicamente epistémicos; cuestión que no pude realizar en este trabajo. Sin embargo, creo que la iteración tiene el potencial de incentivar la creación de historias globales y con enfoque ontológico. Y este es el sentido en que la filosofía puede enriquecer a la historia a partir de la iteración epistémica.

Para cerrar, queda mencionar algunas cuestiones que se abren con este trabajo y que podrían retomarse en trabajos posteriores. En el capítulo anterior ya mencioné la cuestión de la materialidad de la iteración y los movimientos o viajes que pueden rastrearse con los procesos iterativos. Pero también está el papel de la iteración en la consolidación de objetos epistémicos en el sentido de Rheinberger (1997). La idea es que las proteínas pueden verse como objetos epistémicos que surgen en el sistema experimental de la cristalografía. Todo el esfuerzo por obtener mapas de densidad a partir de patrones de difracción y luego interpretarlos para visualizar el modelo de las proteínas le da existencia a las mismas. Literalmente la cristalografía ayudó a crear las proteínas, les dio cuerpo. En este sentido, valdría la pena analizar el papel de la iteración en esta creación de proteínas como objeto epistémico.

Finalmente, está la cuestión central de una historia de las normas en cristalografía. Debido a la falta de tiempo y recursos (como acceso a los archivos), no fue posible presentar propiamente una noción de iteración informada por la cristalografía ni una historia de la cristalografía y sus normas informada por dicha noción. Sin embargo, creo que ofrezco razones convincentes para pensar que dicho proyecto no sólo es posible, sino que también es deseable porque arrojaría mucha luz sobre los procesos específicos mediante los que se crea conocimiento en las ciencias. Ahora, si bien debido a mis limitaciones no fue posible explorar muchos de los diversos aspectos que confluyen en las ciencias, estoy convencida de que los otros aspectos (como el papel de los intereses institucionales, personales, políticos, sociales, entre otros) también pueden verse como elementos de procesos iterativos. Y una mirada a los procesos iterativos que incluyan tanto estos aspectos que dejé fuera como los que sí pude retomar ofrecería una imagen mucho más rica y compleja

de la cristalografía. Esta es la principal avenida de investigación que me gustaría perseguir en el futuro.

Bibliografía

- Abir-Am, P. (1982a). How Scientists View Their Heroes: Some Remarks on the Mechanism of Myth Construction. *Journal of the History of Biology*, 15(2), 281–315.
- (1982b). Modern Biochemistry. *The British Journal for the History of Science*, 15(3), 301–305.
- (1985). Themes, Genres and Orders of Legitimation in the Consolidation of New Scientific Disciplines: Deconstructing the Historiography of Molecular Biology. *History of Science*, 23(1), 73–117.
- (1992). A historical ethnography of a scientific anniversary in molecular biology: The first protein X-ray photograph (1984, 1934). *Social Epistemology*, 6(4), 323–354.
- (1995). “New” trends in the history of molecular biology. *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences: HSPS*, 26(1), 167–196.
- Arabatzis, T., & Schickore, (2012). Ways of Integrating History and Philosophy of Science. *Perspectives on Science*, 20(4), 395–408.
- Arndt, U. W. (2001). Instrumentation in X-Ray Crystallography: Past, Present and Future. *Notes and Records of the Royal Society of London*, 55(3), 457–472.
- Atmanspacher, H. & Maasen, S. (2016). *Reproducibility: Principles, Problems, Practices and Prospects*. Wiley.
- Authier, A. (2013). *Early Days of X-ray Crystallography*. Oxford University Press.
- Bennett, J. M., & Kendrew, J. C. (1952). The computation of Fourier synthesis with a digital electronic calculating machine. *Acta Crystallographica*, 5(1), 109–116.

- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28, 235–242.
- Bernal, J. D. (1930). The Place of X-ray Crystallography in the Development of Modern Science. *Radiology*, 15(1), 1–12.
- Biletzki, A., & Matar, A. (2020). Ludwig Wittgenstein. En E. N. Zalta (Ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Spring 2020). Metaphysics Research Lab, Stanford University. <https://plato.stanford.edu/archives/spr2020/entries/wittgenstein/>
- Bowler, M. W., Svensson, O., & Nurizzo, D. (2016). Fully automatic macromolecular crystallography: The impact of MASSIF-1 on the optimum acquisition and quality of data. *Crystallography Reviews*, 22(4), 233–249.
- Brown, A. (2005). *J. D. Bernal The Sage of Science*. Oxford University Press.
- Carlisle, C. H., Crowfoot, D., & Bernal, J. D. (1945). The crystal structure of cholesteryl iodide. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, 184(996), 64–83.
- Cartwright, N. (1983). *How the Laws of Physics Lie*. Oxford University Press.
- Chang, H. (2004). *Inventing Temperature. Measurement and Scientific Progress*. Oxford University Press.
- (2011). The Persistence of Epistemic Objects Through Scientific Change. *Erkenntnis*, 75(3), 413–429.
- Creager, A. (2009). Radioisotopes as political instruments, 1946-1952. *Dynamis*, 29, 219–239.
- Dauter, Z., & Jaskolski, M. (2014). Missed opportunities in crystallography. *The FEBS Journal*, 281(18), 4010–4020.

- de Chadarevian, S. (1996). Sequences, Conformation, Information: Biochemists and Molecular Biologists in the 1950s. *Journal of the History of Biology*, 29(3), 361–386.
- (1998). Following molecules: Hemoglobin between the clinic and the laboratory. En S. de Chadarevian & H. Kamminga (Eds.), *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances, 1910s-1970s* (pp. 160–189). Harwood.
- (2002). *Designs for Life. Molecular Biology after World War II*. Cambridge University Press.
- (2018). John Kendrew and myoglobin: Protein structure determination in the 1950s. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 27(6), 1136–1143.
- Dewey, J. (1938). *Logic. The Theory of Inquiry*. Henry Colt and Company.
- Elgin, C. Z. (2004). True Enough*. *Philosophical Issues*, 14(1), 113–131.
- Elliott, K. C. (2012). Epistemic and methodological iteration in scientific research. *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, 43(2), 376–382.
- Elliott, K. C., Cheruvilil, K. S., Montgomery, G. M., & Soranno, P. A. (2016). Conceptions of Good Science in Our Data-Rich World. *BioScience*, 66(10), 880–889.
- Emsley, P., Lohkamp, B., Scott, W. G., Cowtan, K., & Department of Biochemistry, U. of O. (2010). Features and development of Coot. *Acta Crystallographica. Section D: Biological Crystallography*, 66(Pt 4).
- Ewald, P. P. (Ed.). (1962). *Fifty Years of X-Ray Diffraction*. Springer.
- Feest, U. & Sturm, T. (2011). What (Good) is Historical Epistemology? *Erkenntnis*, 75(3), 285-302.

- Forman, P. (1969). The Discovery of the Diffraction of X-Rays by Crystals; A Critique of the Myths. *Archive for History of Exact Sciences*, 6(1), 38–71.
- (1987). Behind Quantum Electronics: National Security as Basis for Physical Research in the United States, 1940-1960. *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*, 18(1), 149–229.
- Gronda, R. (2015). Normativity and Objectivity. The Semantic Nature of Objects and the Potentiality of Nature. *European Journal of Pragmatism and American Philosophy*, VII(1).
- Hacking, I. (1983). *Representing and Intervening: Introductory topics in the philosophy of natural science*. Cambridge University Press.
- Hamblin, J. D. (2007). 'A Dispassionate and Objective Effort:' Negotiating the First Study on the Biological Effects of Atomic Radiation. *Journal of the History of Biology*, 40(1), 147–177.
- Hodgkin, D. C. (1979). Crystallographic measurements and the structure of protein molecules as they are. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 325, 120–148.
- Jacob, F. (1973). *The Logic of Life: A History of Heredity* (B. E. Spillmann, Trad.). Pantheon Books.
- (1977). Evolution and Tinkering. *Science*, 196(4295), 1161–1166.
- Jaskolski, M., Dauter, Z., & Wlodawer, A. (2014). A brief history of macromolecular crystallography, illustrated by a family tree and its Nobel fruits. *The FEBS journal*, 281(18), 3985–4009.
- Judson, H. F. (1980). Reflections on the Historiography of Molecular Biology. *Minerva*, 18(3), 369–421.

- (1996/2013). *The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology* (6ta ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Kendrew, J. C. (1961). The three-dimensional structure of a protein molecule. *Scientific American*, 205, 96–110.
- Kendrew, J. C., Dickerson, R. E., Strandberg, B. E., Hart, R. G., Davies, D. R., Phillips, D. C., & Shore, V. C. (1960). Structure of Myoglobin: A Three-Dimensional Fourier Synthesis at 2 Å. Resolution. *Nature*, 185(4711), 422–427.
- Kendrew, J. C., Watson, H. C., Strandberg, B. E., Dickerson, R. E., Phillips, D. C., & Shore, V. C. (1961). A Partial Determination by X-ray Methods, and its Correlation with Chemical Data. *Nature*, 190(4777), 666–670.
- Kincheloe, J. (2004). Introduction. The power of the bricolage: Expanding research methods. En K. Berry & J. Kincheloe, *Rigour and complexity in educational research: Conceptualizing the bricolage* (pp. 1–22). Open University Press.
- Kinzel, K. (2015). Narrative and evidence. How can case studies from the history of science support claims in the philosophy of science? *Studies in History and Philosophy of Science Part A*, 49, 48–57.
- Knuuttila, T. (2005). Models, Representation, and Mediation. *Philosophy of Science*, 72(5), 1260–1271.
- Koopman, P., & Hoffman, R. (2003). Work-arounds, make-work, and kludges. *IEEE Intelligent Systems*, 18(6), 70–75.
- Laszlo, P. (2014). Chemistry, Knowledge Through Actions? *Hyle: International Journal for Philosophy of Chemistry*, 20(1), 93–116.
- Latour, B. (2005). *Reassembling the Social. An Introduction to Actor-Network-Theory*. Oxford University Press.

- Law, J. (1973). The Development of Specialties in Science: The Case of X-Ray Protein Crystallography. *Science Studies*, 3(3), 275–303.
- Leonelli, S. (2012). Introduction: Making sense of data-driven research in the biological and biomedical sciences. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43(1), 1–3.
- (2016). *Data-Centric Biology: A Philosophical Study*. The University of Chicago Press.
- Lima-de-Faria, J. (Ed.). (1990). *Historical Atlas of Crystallography*. Kluwer.
- Lindee, S. (2020). *Rational Fog. Science and Technology in Modern War*. Harvard University Press.
- Longino, H. (1990). *Science as social knowledge*. Princeton University Press.
- Martínez, S. F. (2013). The Scientific Undercurrents of Philosophical Naturalism. En J. I. Galparsoro & A. Cordero (Eds.), *Reflections on Naturalism* (pp. 105–127). SensePublishers.
- Martz, E., & Richardson, J. S. (s/f). Richards, Frederic M. *Proteopedia*. Recuperado el 24 de abril de 2021, de https://proteopedia.org/wiki/index.php/Richards%2C_Frederic_M.
- Mateos, G., & Suárez-Díaz, E. (2019). Technical assistance in movement: Nuclear knowledge crosses Latin American borders. En J. Krige (Ed.), *How Knowledge Moves. Writing the Transnational History of Science and Technology* (pp. 345–367). Chicago University Press.
- Maveyraud, L., & Mourey, L. (2020). Protein X-ray Crystallography and Drug Discovery. *Molecules*, 25(5), 1030.

- Miller, C. A. (2006). "An Effective Instrument Of Peace": Scientific Cooperation As An Instrument Of U.S. Foreign Policy, 1938–1950. *Osiris*, 21(1), 133–160.
- Myers, N. (2008). Molecular Embodiments and the Body-Work of Modeling in Protein Crystallography. *Social Studies of Science*, 38(2), 163–199.
- Olby, R. (1974/1994). *The path to the double helix: The discovery of DNA* (2da ed.). Dover Publications.
- O'Malley, M. A. (2011). Exploration, iterativity and kludging in synthetic biology. *Comptes Rendus Chimie*, 14(4), 406–412.
- O'Malley, M. A., Elliott, K. C., & Burian, R. M. (2010). From genetic to genomic regulation: Iterativity in microRNA research. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 41(4), 407–417.
- O'Malley, M. A., Elliott, K. C., Haufe, C., & Burian, R. M. (2009). Philosophies of Funding. *Cell*, 138(4), 611–615.
- Oreskes, N. (2014). Changing the Mission: From the Cold War to Climate Change. En N. Oreskes & J. Krige (Eds.), *Science and Tecnology in the Global Cold War*. MIT Press.
- Perini, L. (2012). Depiction, Detection, and the Epistemic Value of Photography. *The Journal of Aesthetics and Art Criticism*, 70(1), 151–160.
- Pitt, J. C. (2001). The Dilemma of Case Studies: Toward a Heraclitian Philosophy of Science. *Perspectives on Science*, 9(4), 373–382.
- Popper, K. (1962). *Conjectures and Refutations. The Growth of Scientific Knowledge*. Basic Books.

- Prather, K. L. J., & Martin, C. H. (2008). De novo biosynthetic pathways: Rational design of microbial chemical factories. *Current Opinion in Biotechnology*, 19(5), 468–474.
- Putnam, H. (1992). *Realism with a Human Face* (J. Conant, Ed.). Harvard University Press.
- RCSB Protein Data Bank. (s/f). *PDB Statistics: Growth of Structures from X-ray Crystallography Experiments Released per Year*. Recuperado el 27 de marzo de 2021, de <https://www.rcsb.org/stats/growth/growth-xray>
- Rheinberger, H.J. (1997). *Toward a History of Epistemic Things: Synthesizing Proteins in the Test Tube*. Stanford University Press.
- (2008). *Epistemic Objects/Technical Objects*. Epistemic Objects, Technical University Berlin.
- Rhodes, G. (2006). *Crystallography Made Crystal Clear* (3era ed.). Elsevier.
- Richards, F. M. (1968). The matching of physical models to three-dimensional electron-density maps: A simple optical device. *Journal of Molecular Biology*, 37(1), 225–230.
- Rouse, J. (2015). *Articulating the World*. University of Chicago Press.
- Saraiva, T. (2016). *Fascist Pigs. Technoscientific organism and the history of fascism*. The MIT Press.
- Schwarzenbach, D. (2012). The success story of crystallography. *Acta Crystallographica. Section A, Foundations of Crystallography*, 68(Pt 1), 57–67.
- Secord, J. A. (2004). Knowledge in Transit. *Isis*, 95(4), 654–672.
- Sehnal, D., Rose, A., Koca, J., Burley, S., & Velankar, S. (2018). Towards a common library and tools for web molecular graphics. *MolVA/ EuroVis Proceedings*.

- Turchetti, S. (2014). "In God We Trust, All Others We Monitor": Seismology, Surveillance, and the Test Ban Negotiations. En S. Turchetti & P. Roberts (Eds.), *The Surveillance Imperative. Geosciences during the Cold War and Beyond* (pp. 85-). Palgrave Macmillan.
- van Fraassen, B. (1980). *The Scientific Image*. Oxford University Press.
- Wise, N. (2007). Science as history. En K. Gavroglu & J. Renn (Eds.), *Positioning the History of Science* (pp. 177–183). Springer.
- Wlodawer, A., Minor, W., Dauter, Z., & Jaskolski, M. (2013). Protein crystallography for aspiring crystallographers or how to avoid pitfalls and traps in macromolecular structure determination. *The FEBS journal*, 280(22), 5705–5736.
- Wright, S. (1994). *Molecular Politics*. University of Chicago Press.
- Xu, S., Zhong, C., Zhang, T., & Ding, J. (2011). Structure of human lysine methyltransferase Smyd2 reveals insights into the substrate divergence in Smyd proteins. *Journal of Molecular Cell Biology*, 3(5), 293–300.