



00381
100
LEJ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EL ORIGEN DE DISCIPLINAS COMO INTEGRACION
DE TRADICIONES CIENTIFICAS: EL CASO DE LA
EVOLUCION MOLECULAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS (BIOLOGIA)

P R E S E N T A

M. en C. EDNA MARIA SUAREZ DIAZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ANA ROSA BARAHONA ECHEVERRIA

CO-TUTOR: DR. SERGIO FERNANDO MARTINEZ MUÑOZ

MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1995



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.

"EL ORIGEN DE DISCIPLINAS COMO INTEGRACION DE TRADICIONES
CIENTIFICAS: EL CASO DE LA EVOLUCION MOLECULAR"

Edna María Suárez Díaz

La tesis central de este trabajo es que el conocimiento científico no es reducible al conocimiento que se articula en teorías, sino que hay otros tipos de fines epistémicos, tales como la construcción de técnicas experimentales y clasificaciones filogenéticas, que son el objeto de diferentes tipos de tradiciones científicas. Las disciplinas científicas pueden verse como estructuras que surgen de la integración de diferentes tradiciones en torno a un dominio y los problemas comunes que una comunidad construye alrededor de ese dominio. En el caso de la Evolución Molecular se estudian los orígenes, en la década de los sesenta, de diferentes tradiciones científicas: experimentales (ejemplificadas por el trabajo de Roy Britten y colaboradores en torno al desarrollo de las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos y la estabilización del DNA-satélite); descriptivistas (ejemplificadas con el trabajo de Emile Zuckerkandl en torno a los mecanismos de la evolución molecular, y de Walter Fitch y Emanuel Margoliash en la elaboración del primer árbol filogenético molecular); y teóricas (ejemplificadas por el trabajo de Motoo Kimura y de Thomas H. Jukes y Jack L. King en la construcción de la Teoría Neutral de la Evolución Molecular). Asimismo, se establece una relación entre la formación de la identidad socioprofesional de los evolucionistas moleculares y el debate entre seleccionistas y neutralistas, ya que este contribuyó a la delimitación y especialización del dominio compartido por los nuevos evolucionistas.

"THE ORIGINS OF DISCIPLINES AS AN INTEGRATION OF SCIENTIFIC
TRADITIONS: THE CASE OF MOLECULAR EVOLUTION"

Edna María Suárez Díaz

This thesis focuses on the fact that scientific knowledge is not merely embodied in scientific theories, but instead it can be embodied in different kinds of objects, such as experimental techniques and phylogenetic trees. These are the subjects of different kinds of scientific traditions. Moreover, scientific disciplines can be seen as structures in which different kinds of traditions are integrated around a certain domain and its problems. In the case of Molecular Evolution, its origins are traced to the different traditions which conformed this discipline in the sixties: experimental traditions (illustrated by the work of Roy Britten and colleagues on the nucleic acid hybridization techniques and the discovery of satellite DNA); descriptive traditions (illustrated with the work of Emile Zuckerkandl on the mechanisms of molecular evolution, and Walter Fitch and Emanuel Margoliash on the construction of the first phylogenetic tree); and theoretical traditions (illustrated with the work of Motoo Kimura, Jack L. King and Thomas H. Jukes on the development of the Neutral Theory of Molecular Evolution). A relationship between the formation of the socio-professional identity of molecular evolutionists and the debate between selectionists and neutralists is established, which contributed to the specialization and construction of this discipline domain.

AGRADECIMIENTOS

Sinceramente no sé cómo comenzar a agradecer el apoyo recibido de muchas personas durante la realización de esta tesis.

Comienzo por Ana, quien no sólo ha compartido conmigo su trabajo, sino su amistad y un apoyo tan oportuno como enorme.

A Sergio, por el universo que me ha abierto y por su impresionante entrega al trabajo, que son quizás las lecciones más importantes de esta etapa.

A mis amigas Laila, Martha, Ana María y Bertha por estar siempre presentes.

A Angelitos, de manera especial, no sólo por ser la "revisora oficial de estilo", sino por las carcajadas y secretos que hemos compartido en esta etapa.

A mi familia: abuelos, tíos y primos, con quienes he compartido mis ilusiones.

A mi papá, con todo mi cariño, porque siempre me ha impulsado a estudiar y porque no cesa de regalarme libros, revistas o recortes del periódico que nos hacen compartir un mundo.

A mis hermanos, Carlos y Javier Andrés, por cuidarme y alegrarme siempre, por ser más que nada mis amigos.

A Juan Carlos, con amor, por el goce de inventar un mundo de los dos desde el cual salimos de nuevo a la calle.

Y finalmente a mi mamá, a quien le agradezco su fortaleza y sus ideas valientes pero, sobre todo, su risa y sus bromas que han llenado mi vida.

Esta investigación en torno a los orígenes de la Evolución Molecular ha sido posible en gran parte gracias a tres estancias realizadas en la Universidad de California en Irvine en el laboratorio del Dr. Francisco J. Ayala. Estas estancias se realizaron en noviembre de 1992, en octubre de 1993 y de septiembre a noviembre de 1994 con apoyo de los proyectos de investigación sobre Conocimiento y Evolución (IN600289), Historiografía de las Ciencias (IN600192) y Explicación en Biología (IN400794) de la Dirección general para Asuntos del Personal Académico (D.G.A.P.A.) y del Programa de Apoyo para Estudiantes de Doctorado (P.A.D.E.P.) de la Universidad Nacional Autónoma de México. Durante esas estancias fué posible realizar diversas entrevistas con algunos de los fundadores de la Evolución Molecular: El Dr. Roy Britten (CalTech), el Dr. Richard Dickerson (UCLA), el Dr. Walter Fitch (UCI), el Dr. Emile Zuckerkandl (Instituto Linus Pauling en Palo Alto, Ca.) y el Dr. Francisco Ayala. El Dr. Ayala cuenta con un archivo personal que, sumado al del Dr. Theodosius Dobzhansky del cual se hizo cargo, facilitó enormemente la investigación bibliográfica de las fuentes primarias e hizo accesibles materiales históricos difícilmente conseguibles.

Aprovecho también para agradecer el apoyo recibido por los miembros de mi jurado: Ana Barahona E., Sergio Martínez M., Ana Rosa Pérez R., León Olivé M., Carlos López B., Daniel Piñero D., y Francisco J. Ayala.

INDICE

AGRADECIMIENTOS

INDICE

INTRODUCCION p. 1

CAPITULO I. DISCIPLINAS Y TIPOS DE TRADICIONES CIENTIFICAS	p. 7
1.0 Introducci3n	p. 7
1.1 Las disciplinas en la filosoffa de la ciencia	p. 10
1.1.1 La unificaci3n por reducci3n	p. 10
1.1.2 La unificaci3n sin reducci3n	p. 13
1.2 Las disciplinas como estructuras sociales y de conocimiento	p. 16
1.2.1 La concepci3n enumerativa de las disciplinas	p. 17
1.2.2 Un proyecto diferente	p. 20
1.3 Las disciplinas y las tradiciones cientificas	p.23
1.3.1 Las tradiciones te3ricas	p. 26
1.3.2 Las tradiciones descriptivistas	p. 29
1.3.3 Las tradiciones experimentales	p. 34

CAPITULO II. TRADICIONES EXPERIMENTALES DE LA EVOLUCION MOLECULAR. PARTE 1: LAS TECNICAS DE HIBRIDACION	p.43
2.0 Introducci3n	p.43
2.1 El origen de las t3cnicas de hibridaci3n	p. 44
2.1.1 El contexto original de las t3cnicas de hibridaci3n	p. 46
2.1.2 La investigaci3n experimental en torno a la reasociaci3n	p. 51
2.2 La evoluci3n de las t3cnicas de hibridaci3n	p. 55
2.2.1 La variabilidad de las t3cnicas de hibridaci3n	p. 56
2.2.2 Adaptaci3n y selecci3n de la t3cnica del DNA-agar	p. 62
2.3 La cuantificaci3n de homologfas evolutivas	p. 67
2.3.1 La cuantificaci3n de homologfas gen3ticas	p.68
2.3.1 El declive de las mediciones de homologfa	p.75

CAPITULO III. TRADICIONES EXPERIMENTALES DE LA EVOLUCION MOLECULAR. PARTE 2: EL DNA SATELITE p. 77

- 3.0 Introducción p. 77
- 3.1 La anomalía y su solución p. 78
 - 3.1.1 La reproducibilidad de la anomalía p. 79
 - 3.1.2 Una explicación para la anomalía p. 84
- 3.2 La estabilización del fenómeno-mecanismo p. 85
 - 3.2.1 El atrincheramiento del DNA-satélite p. 87
 - 3.2.2 El robustecimiento del DNA-satélite p. 92
- 3.3 Representación conceptual del DNA-satélite p. 98
 - 3.3.1 El mecanismo p. 100
 - 3.3.2 La caracterización "universal" (Cot) p. 102
 - 3.3.3 La representación formal p. 104
- 3.4 El DNA satélite y la evolución molecular p. 105
 - 3.4.1 Las causas y la función del DNA-satélite p. 107

CAPITULO IV. LAS TRADICIONES DESCRIPTIVISTAS EN LA EVOLUCION MOLECULAR: MECANISMOS EVOLUTIVOS Y FILOGENIAS p. 111

- 4.0 Introducción p. 111
- 4.1 Moléculas y evolución p. 112
 - 4.1.1 El concepto de moléculas informacionales p. 114
 - 4.1.2 Técnicas y tipos de evidencia p. 120
- 4.2 Comparaciones moleculares: la búsqueda por explicaciones unificadoras p. 123
 - 4.2.1 La noción de mecanismos de la evolución molecular p. 124
 - 4.2.2 El mecanismo de las restricciones funcionales p. 127
 - 4.2.3 La hipótesis del reloj molecular p. 131
- 4.3 Las primeras filogenias moleculares p. 136
 - 4.3.1 Criterios de clasificación cuantitativos p. 137
 - 4.3.2 Los problemas y ventajas de las filogenias moleculares p. 141

CAPITULO V: LAS TRADICIONES TEORICAS DE LA EVOLUCION MOLECULAR: LOS ORIGENES DE LA TEORIA NEUTRAL p. 145

- 5.0 Introducción p. 145
- 5.1 La historia tradicional p. 147
 - 5.1.1 El contexto teórico del debate p. 150
 - 5.1.2 Kimura y los procesos estocásticos p. 155
- 5.2 Las raíces experimentales de la versión de Kimura p. 157

5.2.1	Los experimentos con electroforesis	p. 159
5.2.2	Las otras fuentes experimentales de Kimura	p. 164
5.3	La versión de King y Jukes	p. 168
5.2.1	La ruptura con los seleccionistas	p. 170
5.2.2	Los nuevos argumentos y la integración de tradiciones	p. 173
CAPITULO VI. LOS NUEVOS OBJETOS Y LAS VIEJAS DISCIPLINAS: EL DEBATE ENTRE NEUTRALISTAS Y SELECCIONISTAS p. 177		
6.0	Introducción	p. 177
6.1	Las nuevas y las viejas disciplinas: la dimensión "socioprofesional"	p. 179
6.1.1	La incommensurabilidad como "especiación" de disciplinas	p. 179
6.1.2	El territorio de los seleccionistas	p. 183
6.1.3	El territorio de los neutralistas	p. 189
6.2	Neutralistas y Seleccionistas: en torno a diferentes tipos de explicación	p. 190
6.2.1	La "superioridad" del enfoque molecular	p. 192
6.2.2	Las dos posturas después de la TNEM	p. 196
6.3	La construcción de la incomunicación	p. 201
6.3.1	La especialización del debate	p. 202
6.3.2	La legitimación de una identidad propia	p. 207
CAPITULO VII. CONSOLIDACION DE DISCIPLINAS p. 211		
7.0	Introducción	p. 211
7.1	El proceso de consolidación de una disciplina.	p. 211
7.1.1	Evolución de técnicas y artefactos propios	p. 212
7.1.2	Las relaciones entre tradiciones	p. 215
7.1.3	Las instituciones de una disciplina	p. 217
7.2	Las disciplinas como especialización de la ciencia	p. 224
7.2.1	Reduccionismo y disciplinas biológicas	p. 224
7.2.2	La autonomía disciplinaria como estrategia	p. 230
CONCLUSIONES p. 233		
BIBLIOGRAFIA p. 247		

INTRODUCCION

El tema de esta tesis es el surgimiento de una disciplina científica, la Evolución Molecular¹. Este proceso, que abarca aproximadamente una década, se inserta dentro de la historia reciente de la biología. Empezó en la década de los sesenta, cuando algunos grupos de científicos comenzaron a utilizar técnicas moleculares en la resolución de problemas evolutivos y culmina a inicios de los años setenta con la creación de instituciones reconocidas por esa comunidad. Un evento que marca la consolidación de la Evolución Molecular como disciplina relativamente independiente de otras es la publicación del primer número del *Journal of Molecular Evolution* en mayo de 1971.

La diversidad y el número de procesos y factores que condujeron a la conformación de esta disciplina científica es muy grande. Por ello no pretendo que esta reconstrucción sea "completa". He tenido que dejar fuera de este trabajo no sólo varios eventos y actores de gran importancia en la historia de la Evolución Molecular², sino también problemas centrales para el funcionamiento de una disciplina tales como la construcción de una infraestructura educativa. A pesar de ello, me interesa mostrar que esta reconstrucción constituye un buen punto de partida no sólo para abordar los aspectos que no he desarrollado en esta tesis respecto a la Evolución Molecular, sino para abordar importantes problemas relacionados con diferentes aspectos de la dinámica científica y más en general de la construcción de conocimiento.

La reconstrucción histórica del surgimiento de la Evolución Molecular se apoya y simultáneamente desarrolla una cierta perspectiva de la naturaleza de la ciencia. En esa perspectiva la imagen que surge es la de una ciencia *fragmentada* y *heterogénea*: la ciencia consiste en conjuntos de prácticas y habilidades que se han

¹ A lo largo de esta tesis me referiré a la disciplina "Evolución Molecular" con mayúsculas. En cambio, hablaré de evolución molecular (con minúsculas) al referirme a los procesos de la evolución biológica que ocurren a nivel molecular.

² En especial, he dejado fuera de esta tesis tres grandes problemas: el debate que libraron en la década de los sesenta Vincent Sarich y Allan Wilson contra los paleoantropólogos en torno al tiempo de divergencia del hombre y el chimpancé, los estudios sobre la evolución de la estructura terciaria de las proteínas encabezados por Richard Dickerson y las transformaciones que ha efectuado la taxonomía molecular en nuestra visión de la diversidad biológica (por ejemplo, los trabajos de Woese sobre filogenias de procariontes).

desarrollado alrededor de diferentes fines u objetos epistémicos. Esos conjuntos de prácticas y habilidades constituyen diferentes tipos de tradiciones científicas cuya dinámica puede transcurrir de manera relativamente independiente en cada una de ellas³. Si bien este es un tema que se presenta y documenta en los siguientes capítulos, es necesario decir unas cuantas palabras acerca del contexto en el cual se enmarca esta propuesta. Ello me permitirá señalar con más precisión los objetivos de esta tesis.

En los últimos quince años el carácter social de la ciencia ha sido el objeto de muchos y variados enfoques. La construcción social del conocimiento se ha documentado en el estudio de casos que han girado, sobre todo, en torno a las actividades cotidianas de los científicos en los laboratorios, al desenvolvimiento de los debates científicos y a la extensión social de lo que algunos autores han llamado la red de tecnociencia (Latour 1987). De entre esos estudios destacan los llamados *estudios sociales del conocimiento* (social studies of knowledge, SSK)⁴, el enfoque de la *construcción social de tecnología* (social construction of technology, SCOT)⁵ y la llamada *epistemología del experimento*⁶.

Pickering (1992) ha señalado, me parece correctamente, que pese a las notables diferencias entre corrientes y entre autores, este tipo de estudios ha provocado un viraje en la filosofía de la ciencia de los últimos años. En la actualidad el acento se

³ La idea de que existen diferentes tipos de tradiciones científicas se encuentra implícita en algunos de los filósofos del experimento como Pickering (1989) y Lenoir (1993). Hacking (1992), apoyándose en el trabajo de Crombie (1988), se ha referido a una idea similar al hablar de "estilos de razonamiento". Sin embargo, la idea de que existen diferentes "tipos de tradiciones científicas" la he tomado de los trabajos de Martínez (1993a, 1993b, 1995) quien, a diferencia de esos autores, se ha ocupado por fundamentar epistemológicamente la autonomía relativa entre tipos de tradiciones.

⁴ La diversidad de enfoques y perspectivas que se agrupan bajo lo que aquí llamo de manera laxa "estudios sociales del conocimiento" (SSK), ha sido objeto de varios artículos recientes (Pickering 1992, Bloor 1992, por ej.). A pesar de su diversidad, hay varios sentidos en los que se puede hablar de las características comunes de estos estudios.

⁵ Destacan, por ejemplo, los estudios contenidos en la antología editada por Bijker, Hughes y Pinch (1987), así como los estudios de caso de Elzen (1986), Kay (1988) y Rasmussen (1993).

⁶ Entre los autores que han dedicado una renovada atención al papel de los experimentos y de la construcción práctica de conocimiento destacan Hacking (1983), Lenoir (1986), Pickering (1989), Franklyn (1989), Rheinberger (1992, 1992b) y Martínez (1995).

encuentra en las prácticas reales de los científicos y en la cultura local de los diferentes grupos y comunidades, no sólo en los resultados conceptuales de esas prácticas y esa cultura⁷. Más aún, gran parte de la cultura local a la que se refiere Pickering, y de la cual trata también esta tesis, consiste en lo que se ha llamado la "cultura material", esto es, el sistema de objetos (artefactos tecnológicos, materiales, substancias) que constituyen el contexto en que se lleva a cabo el trabajo científico. De manera correspondiente, por "prácticas científicas" se entienden las habilidades específicas que los científicos despliegan en relación a un grupo (local) de objetos. El resultado de este viraje en la filosofía de la ciencia ha sido la imagen *fragmentada* de la ciencia a la que me referí con anterioridad y que he incorporado en la reconstrucción de los orígenes de la Evolución Molecular mediante la idea de que en la ciencia coexisten diferentes tipos de *tradiciones científicas*.

La reconstrucción que presento de los orígenes de la Evolución Molecular se centra en un aspecto poco abordado por los estudios recientes de la ciencia y de esa manera elabora las implicaciones de la idea de la autonomía de las tradiciones. Me refiero al proceso mediante el cual una serie de intercambios sociales, materiales y conceptuales entre tradiciones hizo posible su integración en una disciplina científica. Así, mi tesis es que las disciplinas científicas son estructuras en las que se integran diferentes tipos de tradiciones alrededor de la articulación histórico-conceptual de un dominio.

La pertinencia de este enfoque se hace evidente en el estudio de la conformación de la Evolución Molecular. Esta disciplina se distingue por lo heterogéneas que son las actividades que realizan los miembros de su comunidad, esto es, porque muestra claramente diferentes tipos de prácticas, métodos y explicaciones que se

⁷ Es importante, sin embargo, hacer notar dos diferencias importantes entre el enfoque de esta tesis y el de los estudios a los cuales me he referido. Una de ellas es que por lo general esos estudios se centran en casos muy específicos de cambio científico, como la construcción de un fenómeno particular o el desarrollo de un debate entre dos grupos rivales (la excepción serían Hacking 1992 y Lenoir 1993). Mi objeto de estudio, en cambio, abarca una variedad mayor de procesos de producción de conocimiento, de tipos de prácticas y de medios técnicos y conceptuales; esta diversidad se encuentra a la base del surgimiento de una disciplina científica compleja. La otra diferencia radica en que en éste trabajo he prestado mayor atención a los productos del quehacer científico (esto es, a los modelos, conceptos, teorías, clasificaciones y fenómenos) y a cuestiones filosóficas relacionadas con ellos, que lo que lo han hecho esos enfoques.

asocian a diferentes tipos de tradiciones científicas. Si bien se puede pensar en disciplinas biológicas en las que predomine uno u otro tipo de tradiciones, la Evolución Molecular es, más que una excepción, un objeto de estudio especialmente adecuado para destacar los procesos mediante los cuales la heterogeneidad de la ciencia se articula de manera fructífera para el conocimiento en estructuras como las disciplinas científicas.

La concepción de las disciplinas como integración de tradiciones, que desarrollo en el estudio de caso de la Evolución Molecular, tiene implicaciones para abordar un problema importante en varios modelos de cambio científico, el concepto de dominio. Como haré ver, el concepto de dominio que tradicionalmente se ha entendido como "dominio de teorías", debe entenderse como "dominio de disciplinas". De esta manera el concepto de dominio involucra dos aspectos relevantes en la conformación del conocimiento científico: por un lado, los "elementos" del dominio que se construyen a través de la interacción de tradiciones y, por otro, la identidad profesional que se construye alrededor de ese dominio y de estructuras institucionales que promueven la investigación de una comunidad alrededor de él.

Por último, quisiera referirme a la estructura de este trabajo:

El capítulo I tiene un carácter introductorio. En él me refiero a la manera en que diferentes autores han abordado el problema de la estructura y la formación de las disciplinas científicas. Asimismo, en este capítulo hago una presentación preliminar del modelo de disciplinas científicas como integración de tradiciones y de los tres tipos de tradiciones que de manera notable conformaron a la Evolución Molecular: las tradiciones experimentales, descriptivistas y teóricas.

En los capítulos II y III me refiero al papel que jugaron las tradiciones de tipo experimental en la conformación de la Evolución Molecular. He utilizado como ejemplo el trabajo realizado por el grupo de Biofísica de la Institución Carnegie de Washington en la década 1958-1968. En el capítulo II me refiero a la evolución de las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos usadas y desarrolladas por ese grupo, mientras que en el capítulo III presento el caso de la estabilización del fenómeno "DNA-satélite", el cual constituye el resultado más sobresaliente de este grupo y uno de los elementos característicos del dominio de la nueva

disciplina.

El capítulo IV lo dedico a las investigaciones y resultados de dos grupos de investigación en tradiciones de tipo descriptivista. Por un lado, el desarrollo del concepto de "moléculas informacionales", la hipótesis del "reloj molecular" y el mecanismo de las "restricciones funcionales" desarrollados por Emile Zuckerkandl durante su estancia en el laboratorio de Linus Pauling en CalTech (1959-1963). Por otro, la construcción del primer árbol filogenético molecular que llevaron a cabo Walter Fitch y Emanuel Margoliash (1967).

El capítulo V trata del trabajo desarrollado en las tradiciones de tipo teórico de la Evolución Molecular. El énfasis se pone en la construcción de las dos versiones de la Teoría Neutral de la Evolución Molecular (Kimura 1968, King y Jukes 1969) y se rastrean sus orígenes tanto en el debate teórico entre la escuela clásica y la balanceadora, como en la incorporación de los nuevos resultados experimentales provenientes de los otros dos tipos de tradiciones.

El capítulo VI se enfoca en el debate generado por la publicación de la Teoría Neutral, entre neutralistas y seleccionistas. Este capítulo busca hacer explícitos los factores de tipo socio-profesional que ayudaron a delimitar y consolidar el dominio y la autonomía de esta nueva disciplina, la Evolución Molecular.

El capítulo VII ahonda y generaliza la concepción de disciplinas como integración de tradiciones que se desarrolla a lo largo de la tesis tomando como objeto de estudio a la Evolución Molecular. Asimismo, el capítulo vuelve a algunos problemas, tratados en el capítulo I, que tradicionalmente se han asociado al tema de las disciplinas.

6

CAPITULO I. LAS DISCIPLINAS CIENTIFICAS

1.0 Introducción

Las disciplinas científicas juegan un papel central en la delimitación de los campos de investigación y en la organización social de la ciencia contemporánea. Su existencia es algo que reconocen tanto los estudiosos de la ciencia (caracterizables a su vez por sus disciplinas de origen: la filosofía, la sociología y la historia de la ciencia), como los científicos que desempeñan sus actividades en el marco de una o varias de esas estructuras. Pero si bien nos resulta difícil imaginar la producción de conocimiento sin la organización y transmisión del trabajo científico en disciplinas, en los estudios sobre la ciencia éstas no habían sido consideradas como un objeto de estudio importante sino hasta hace muy poco tiempo. Los análisis de la estructura de las disciplinas y su papel en la dinámica científica eran prácticamente inexistentes; con pocas excepciones, las referencias a ellas se daban en el marco de problemas tales como el de la unificación de la ciencia.

Las razones que explican este hecho provienen de una concepción que supone que el conjunto de prácticas y objetos diversos de la ciencia se encuentran en última instancia subordinados epistemológicamente a la construcción de teorías. Es en ese marco que surge lo que llamaré la concepción ortodoxa de las disciplinas, según la cual el problema de la estructura de una disciplina se puede restringir a la cuestión de qué teoría(s) delimita(n) o alrededor de qué teoría(s) se articulan los elementos de dicha disciplina.

En los últimos años esa posición ortodoxa ha sido cuestionada como parte del cuestionamiento a la concepción teórica de la ciencia (Hacking 1992, Lenoir 1993)¹. No es por eso casual que en la actualidad presenciemos un florecimiento de los estudios sobre "disciplinareidad", los cuales han hecho ver la importancia de los

¹ Podría hablarse de la ciencia como de una estructura "parchada" (Hacking en 1992 usa el adjetivo "patchy") o "diferenciada". Lenoir (1993) ha hablado de la "disgregación" (*disunity*) de la ciencia, enfatizando el hecho de que no hay una sola característica, un objetivo o un tipo de prácticas que caracterice a la ciencia. En varios trabajos de Martínez (1993a, 1993b, 1995) se busca fundamentar epistemológicamente esta diferenciación de la ciencia al hablar de la autonomía relativa de diferentes tipos de tradiciones científicas (ver más adelante).

marcos o fronteras disciplinarias (*disciplinary boundaries*) para el funcionamiento de la ciencia. Esos estudios han comenzado a revelar la diversidad y complejidad de los problemas que se encuentran en juego en la cuestión de qué son las disciplinas científicas, así como los diferentes enfoques que se pueden adoptar para su análisis³.

Frente a la diversidad de enfoques y de problemas relacionados con la naturaleza de las disciplinas científicas, en este capítulo me centraré en dos cuestiones. Por un lado, me interesa mostrar de qué manera la concepción teórica de la ciencia se encuentra implícita en algunas de las nociones más representativas sobre las disciplinas (en especial de las disciplinas biológicas), así como algunos de los problemas a que conduce esta concepción (secciones 1.1 y 1.2.1). Por otro, presentaré los elementos básicos de la concepción de disciplinas científicas que utilizo como guía historiográfica en la reconstrucción de los orígenes de una disciplina en particular, la Evolución Molecular (secciones 1.2.2 y 1.3). Es importante señalar que esa concepción no pretende dar cuenta de todos los aspectos involucrados en la cuestión de las disciplinas pero sí busca ser un punto de partida fructífero para su estudio y para hacer ver la relevancia del estudio de las disciplinas en algunos problemas de la dinámica del conocimiento científico.

La idea central es que las disciplinas pueden verse como estructuras que resultan de y constituyen el medio ambiente en el cual tiene lugar la interacción de diferentes tipos de tradiciones científicas. Esto es, el conocimiento de una disciplina proviene de la manera como se integran y reproducen diferentes tradiciones

³ Entre los numerosos trabajos y antologías que se han publicado recientemente sobre el tema de las disciplinas destacan: Knowledge, Historical and Critical Studies in Disciplinarity, (Messer-Davidow, Shumway y Sylvan 1993); el número especial sobre unificación de disciplinas (Volumen 8 de julio de 1993) de Biology and Philosophy; y el libro editado por W. Bechtel (1986), Integrating Scientific Disciplines. También se han publicado reconstrucciones históricas detalladas de los orígenes de algunas disciplinas (Serres 1990 y Kay 1992 son dos buenos ejemplos). Las concepciones sobre disciplinas que voy a presentar (en las secciones 1.1 y 1.2) no cubren, por supuesto, el espectro de enfoques que se han utilizado para abordar a las disciplinas científicas. Por ejemplo, he dejado fuera enfoques como el de Lenoir (1993) y Rasmussen (1993), quienes se han apoyado en las ideas de la escuela francesa (Foucault y Bourdieu) para desarrollar una concepción de las disciplinas científicas.

científicas en un marco institucional³. Dos aspectos vale la pena destacar. El primero es que los diferentes "tipos de tradiciones" no son únicamente vehículos de la transmisión de ideas, sino de conjuntos de prácticas y habilidades que se han originado y reproducido en diferentes contextos material-sociales. La "corporalización" de conocimiento que se da en las tradiciones no necesariamente consiste de conocimiento articulado en teorías. El desarrollo de técnicas experimentales y la elaboración de clasificaciones naturales son dos ejemplos de objetos en los que se articula conocimiento no-teórico en algunas disciplinas biológicas. El segundo aspecto consiste en que en una disciplina la reproducibilidad de las tradiciones requiere de recursos material-sociales, y las instituciones facilitan la disponibilidad de esos recursos⁴. Ese marco institucional se construye bajo circunstancias históricas específicas⁵. Entre los factores que contribuyen a su construcción, y que abordaré en el caso de la Evolución Molecular, se encuentran las interacciones entre las tradiciones que la conforman y entre estas y otras disciplinas.

El reconocimiento del carácter histórico de las tradiciones es parte medular de la idea de que el conocimiento se articula y reproduce en tradiciones que a su vez constituyen disciplinas. Solo la investigación histórica nos permite reconocer el contexto en el cual se ha reproducido cada tradición, así como la evolución de sus prácticas, habilidades y tipos de objetos. Sin embargo, como mencioné arriba, el modelo de disciplinas que me interesa

³ En la sección 1.3 me referiré con mayor detalle a la noción de "tipos de tradiciones". Aunque esta idea está implícita en algunos de los estudios sociales de la ciencia (Galison 1987, Pickering 1989) y de la filosofía del experimento (Hacking 1983), la he adoptado de la versión desarrollada por Martínez (1993a, 1993b, 1994, 1995).

⁴ La reproducibilidad de las tradiciones requiere, por ejemplo, de la transmisión de prácticas y habilidades mediante la educación y de la sujeción de los miembros de esa tradición a procesos de revisión que operan bajo criterios de calidad específicos de la disciplina. Ambos procesos se dan en el marco de diferentes instituciones sociales, muchas de las cuales son instituciones estrictamente disciplinarias.

⁵ Lenoir (1993) considera por ello que es importante distinguir entre el "programa de investigación" de una disciplina (esto es, el conjunto de prácticas y objetos con los que se lleva a cabo la investigación en torno a un conjunto de problemas), y el "programa disciplinario" como estrategia de conformación institucional de una disciplina (esto es, su lugar en la red de relaciones sociales). Esta distinción, como veremos, corresponde de manera cercana a la que aquí propongo entre los contextos material-sociales en que se reproducen las tradiciones científicas y el marco institucional en que eso ocurre.

desarrollar no se limita a ser una herramienta historiográfica, sino que busca ser un modelo que permita la integración del problema de las disciplinas al problema más general de la dinámica de la ciencia. Este es el objetivo de los siguientes capítulos, en los que he reconstruido los orígenes de las tradiciones más representativas de la Evolución Molecular, así como las diversas maneras en que se fué construyendo un grupo de problemas comunes a esas tradiciones. Pasemos primero, sin embargo, a considerar un tipo de concepciones de las disciplinas en las que la noción de tradiciones se encuentra ausente.

1.1 Las disciplinas en la filosofía de la ciencia

En la filosofía de la ciencia las pocas referencias a las disciplinas generalmente se hacían en el marco del problema del reduccionismo o del problema, relacionado con éste, de la unificación de la ciencia. Aún en la actualidad un buen número de trabajos en torno a las disciplinas se encuentran ligados al problema de la unificación de la ciencia, en cuyo marco se asigna a las disciplinas la función clave de actuar como puentes o mediadoras de un (probable) proceso de unificación de la ciencia (al respecto ver Burian 1993, Schaffner 1993, Van der Steen 1993).

En la mayoría de los autores esa idea se ha ligado a la concepción teórica de la ciencia. En ese sentido es significativo que buena parte de las críticas al modelo clásico de la unificación de la ciencia (el modelo de reducción teórica de Nagel) hayan conducido al desarrollo de conceptos de disciplinas que cada vez se han distanciado más de la versión ortodoxa. Algunos de esos conceptos son el objeto de los siguientes apartados.

1.1.1 La unificación por reducción

El modelo más común de la unificación de la ciencia ha sido el modelo de reducción teórica de Nagel (1961), según el cual las teorías de una disciplina se derivan de las teorías de otras disciplinas. En ese contexto las disciplinas se han ligado al problema de la unificación de la ciencia y con frecuencia se ha expresado ahí la concepción ortodoxa de las disciplinas. La concepción ortodoxa, como señalé, considera que el problema de la

estructura de una disciplina puede restringirse a la cuestión de qué teoría(s) delimita(n) o alrededor de qué teoría(s) se articulan los elementos de dicha disciplina. Al suponer que el dominio, las leyes y las explicaciones que forman parte de una disciplina se siguen de una teoría general (que supuestamente le es característica), se habla de la reducción teórica como si se tratara de una relación global que se establece entre disciplinas.

La concepción ortodoxa de las disciplinas ha marcado, por ejemplo, el debate en torno a la reducción de la genética clásica por la genética molecular. Buena parte de las dificultades de ese debate se han originado en la identificación de esas disciplinas con una supuesta teoría que delimita el dominio y el tipo de explicaciones de cada una. Diversos autores han señalado (por ejemplo, Hull 1972, 1974 y Kitcher 1984) que no existe una teoría universal representativa ni de la genética ni de la biología molecular y que, por tanto, la relación entre ambas disciplinas-teorías no puede verse como una reducción (deductiva) al estilo de Nagel. Más aún, se ha señalado que existen muchos elementos en la disciplina de la genética clásica (sus técnicas, conceptos o la naturaleza de sus explicaciones) que no puede ser reducido a una teoría de carácter formal o deductivo. Sin embargo, incluso autores como Kitcher (1984) incurrir en el *quid pro quo* de hablar indistintamente de teorías y disciplinas (en este caso Kitcher habla de "ciencias").

La idea de que las teorías tienen una estructura deductiva que hace posible la reducción al estilo de Nagel ciertamente se ha descartado. Sin embargo, mucho del debate acerca de la reducción de la genética clásica por la biología molecular continúa asumiendo que el conocimiento propio de una disciplina se encuentra articulado únicamente en teorías. Lo que considero criticable no es el hecho de que se modelen relaciones interdisciplinarias como relaciones de explicación entre teorías (algo que es de innegable valor y que está ampliamente documentado en la historia de la ciencia), sino que los términos "teoría(s)", "genética clásica" y "biología molecular" se utilizan de manera indistinta, con lo cual no solo se oscurecen las diferencias entre teorías y disciplinas sino que se presupone que, epistémicamente, una disciplina no es algo más que sus teorías.

De acuerdo a autores como Waters (1984), quien defiende la idea de que se está llevando a cabo una reducción de la genética

por la biología molecular, la teoría clásica del gene y de su expresión fenotípica, que son características de la genética morganiana, pueden ser explicadas de mejor manera con la "teoría molecular del gene" basada en el modelo de la doble hélice y las rutas metabólicas moleculares que conocemos gracias al desarrollo de la biología molecular. Sin embargo, aún si reconocieramos la existencia de algo así como una teoría molecular del gene y una teoría del gene morganiana⁴, persiste el problema de que Waters (1984) presupone que todos los factores relevantes de la dinámica científica en y entre las disciplinas se restringen a relaciones de explicación entre teorías. Por ello concluye que la explicación de una teoría por otra implica una relación reductiva (eliminativa, de hecho) entre disciplinas.

La viabilidad de los modelos de unificación de la ciencia por reducción, y en particular el caso de la reducción de la genética por la biología molecular, no son problemas que me interese discutir. Me he referido a ellos solamente por su conexión con una versión ortodoxa de la estructura epistémica de las disciplinas científicas. En el ejemplo de Waters (1984) lo que me interesa destacar es la naturaleza de los supuestos que ligán al problema de la reducción (teórica) con el de la unificación (de disciplinas). El supuesto central consiste en creer que una vez que explicamos una relación entre teorías explicamos todo lo que hay que explicar respecto a las relaciones entre disciplinas y, por lo tanto, respecto al papel que éstas juegan en la dinámica del conocimiento científico. Como veremos, una vez que se reconoce la existencia de diferentes tipos de tradiciones científicas resulta que diferentes tipos de objetos científicos y no sólo las teorías (por ejemplo, las clasificaciones o los linajes de fenómenos) pueden tener capacidad explicativa dentro de las disciplinas y que por tanto las relaciones entre disciplinas no se agotan con las relaciones (de explicación) entre sus teorías.

1.1.2 La unificación sin reducción

⁴ Lo cual, por supuesto, resulta sumamente problemático y por ello constituye una parte central del debate en torno a la reducción de la genética por la biología molecular. No es posible extenderme más en este punto pero, como veremos en autores que recientemente han desarrollado el concepto de disciplinas y en la noción de disciplinas como integración de tradiciones, la idea de que existen diferentes tipos de teorías es parte del reconocimiento de la heterogeneidad de las prácticas y los objetos de una disciplina.

Dada la relación del tema de las disciplinas con el de la unificación de la ciencia, no es casual que entre las propuestas más aceptadas en contra de la versión ortodoxa de las disciplinas se encuentre la de Darden y Maull (1977), quienes se refirieron a un proceso de unificación de la ciencia *sin* reducción. Las ideas de estas autoras se encuentran implícitas o desarrolladas en algunas de las nociones más recientes sobre disciplinas (Burian 1993a, Bechtel 1993) por lo que vale la pena detenernos en ellas.

Darden y Maull hicieron notar que las relaciones entre teorías y disciplinas no son unívocas ni fácilmente discernibles. En contra del modelo clásico de reducción de Nagel, propusieron que uno de los medios por los cuales la ciencia se unifica es mediante la construcción de teorías locales, no mediante la eliminación por reducción de una teoría-disciplina, y en particular por medio de lo que ellas llamaron teorías inter-campos (*interfields theories*). Tales teorías establecen relaciones entre diferentes campos de investigación (*fields*).

Un campo de investigación es una estructura similar a una disciplina. Las mismas Darden y Maull (1977) reconocían que su noción de campo era muy cercana a la noción de "disciplina" de Stephen Toulmin (*op. cit.*, p. 45). Algo importante de la noción de campo es que si bien éste puede contener una o varias teorías (*intrafield theories*), éstas no son un elemento necesario. Un campo, mas bien, se caracteriza por los siguientes elementos: un problema central, un *dominio* (que son las cosas que se toman como hechos relacionados con el problema central), factores explicativos generales, objetivos que aportan las expectativas acerca de la

⁷ La idea de que la unificación de la ciencia se lleva a cabo mediante el establecimiento de relaciones locales entre dos o más campos de investigación y no mediante la relación global entre dos teorías o disciplinas, se describe mejor con el término "integración". Darden y Maull (1977) hablan de "unificación", pero los autores posteriores a los que me voy a referir (Burian 1993a y Bechtel 1993) prefieren hablar de "integración" en este sentido.

⁸ Dicen Darden y Maull (1977): "The existence of such interfield theories has been obscured by analysis such as Nagel's that erroneously conflate theories and fields and see interrelations as derivational reductions" (p. 43-44).

⁹ Es significativo que para Darden y Maull (*ibid.*, p. 46) uno de los elementos del concepto de disciplina de Toulmin que no tiene cabida en su concepto es "la experiencia acumulada de los científicos". Este elemento, en cambio, ocupa un lugar importante en este trabajo a través del papel que le otorga a las tradiciones no-teóricas, y en particular al papel de las prácticas científicas como entidades construidas históricamente.

solución de los problemas, técnicas, métodos, un vocabulario especial y, con frecuencia, conceptos, leyes y teorías relacionados con el problema central. Un campo, además, tiene un origen, un desarrollo y en ocasiones un momento de extinción; sus elementos pueden haber existido de manera independiente o formando parte de otros campos, pero para que emerja un nuevo campo estos deben interaccionar de "manera fructífera" (p. 44).

Las nociones de *campo* y de *dominio* fueron adoptadas y desarrolladas por estas autoras a partir del trabajo de Shapere (1974 [1984]). Como haré ver en esta tesis, la idea de dominio, que originalmente se refería al dominio de una teoría, puede extenderse de manera fructífera a la idea de *dominio de una disciplina*¹⁰, por lo que resulta conveniente introducir aquí esta noción. Un dominio, para Shapere, es un cuerpo de información que se encuentra relacionada y respecto al cual existe un problema bien definido (1984 p. 276)¹¹. Esto es, un dominio delimita un campo de investigación, pero a la vez constituye el cuerpo total de información del cual se espera (idealmente) que dé cuenta una respuesta al problema central. "En particular, si el problema requiere una 'teoría' como respuesta, el dominio constituye el cuerpo total de información que debe, idealmente, ser explicado por una teoría que resuelve el problema" (p. 281).

Hay dos aspectos del concepto de dominio que son importantes cuando afirmamos que las disciplinas también tienen un dominio. El primero es que el cuerpo de información que constituye el dominio

¹⁰ En la sección 1.2.2 veremos cómo Bechtel (1993) también extiende la noción de dominio para referirse al dominio de una disciplina. La biología celular, la construcción del dominio de la Evolución Molecular es el tema que subyace a los siguientes capítulos.

¹¹ "If we examine some relatively sophisticated area of science at a particular stage of its development, we find that a certain body of information is, at that stage, taken to be an object for investigation [...]. On a general level, one need only think of the subject matters called 'electricity', 'magnetism', 'light' or 'chemistry'; but both within and outside such standard fields, there are more specific examples, such as what are taken to be subfields of the preceding subjects. Further, those general subjects themselves are, in many cases, considered to be related in certain ways. I will refer to such bodies of related items as *domains*, though we will find that, in the sense in which this concept will prove helpful in understanding science, and in particular in understanding the concept of a scientific 'theory', more is involved than the mere relatedness of certain items" (1984, p. 273). Esas otras características que definen a un "cuerpo de información" como dominio son: "(1) The association is based on some relationship between the items. (2) There is something problematic about the body so related. (3) The problem is an important one. (4) Science is 'ready' to deal with the problem."

es un conjunto de elementos (*items*) que se toman como hechos en ese campo, pero que no se restringen a las meras observaciones. Lo que en una etapa del conocimiento era una "teoría" que resolvía un problema, en otra etapa se convierte en parte del dominio que es investigado y al cual se busca explicar. "Lo que era una 'teoría' se convierte en un 'hecho', pero un hecho respecto al cual hay un problema", dice Shapere (*op. cit.* p. 282)¹². El otro aspecto es que los elementos de un dominio no se encuentran aislados unos de otros, sino relacionados en un cuerpo de información respecto al cual hay un problema; frecuentemente ese problema consiste, precisamente, en describir y explicar las relaciones entre los elementos (*items*) del dominio. La investigación, por ello, se refiere a los elementos en relación y no a "hechos" aislados. Esta característica del dominio es un factor que genera cohesión epistémica en un campo de investigación y que también es relevante para explicar la cohesión epistémica que caracteriza a una disciplina.

Volviendo al trabajo de Darden y Maull (1977), los conceptos de campo y dominio se encuentran a la base de su modelo de unificación de la ciencia sin reducción. Las teorías que interesaban a estas autoras eran aquellas que permitían establecer relaciones entre los dominios de diferentes campos de investigación (*interfield theories*). Estas teorías "comparten un interés en explicar diferentes aspectos de un mismo fenómeno" y generalmente no son de tipo "deductivo" sino de tipo causal, de partes-todo o de estructura-función¹³. Esto es, una teoría puede verse como la respuesta a un problema o conjunto de problemas que aparecen en uno o varios campos y que no tiene(n) respuesta con los conceptos y

¹² En 1991 Darden define también así al dominio: "The domain is a set of items, which, on the one hand, may be data produced by observations or experiments. On the other hand, domain items may be general claims that have previously been labeled 'empirical laws' or 'explanatory theories'; they become part of the domain when they are judged to be well confirmed and are themselves in need of explanation" (Darden 1991, p. 17).

¹³ Una teoría que relaciona causalmente los campos de la bioquímica y la genética es, por ejemplo, la teoría del operón. Una teoría que unifica la bioquímica y la fisicoquímica es la teoría de la regulación alostérica. Por último, una teoría que unifica dos campos (la citología y la genética) mediante relaciones de parte-todo es la teoría cromosómica de los genes. Los ejemplos son de Darden y Maull (1977). Otros autores, como Burian (1993a, 1993b) y Bechtel (1993), a quienes me voy a referir más adelante, han documentado con diferentes casos históricos la construcción de relaciones interdisciplinarias mediante la construcción de este tipo de teorías.

técnicas de ese campo.

El modelo propuesto por Darden y Maull (1977) hizo ver la importancia de reconocer que existe más de una teoría en el seno de una disciplina. Esto es, que la relación uno-a-uno entre teorías y disciplinas que había prevalecido en la versión ortodoxa se rompiera. Al poner en el centro de su análisis a la noción de campo en lugar de la noción de teoría, Darden y Maull enfocaron el problema de la integración de la ciencia como resultado de un proceso de interacciones *locales* entre diferentes ramas de la ciencia y no como relaciones deductivas y globales entre disciplinas. Esto, aunado a otras críticas al modelo de reducción teórica de Nagel y al reconocimiento de la importancia de distintos tipos de elementos en la construcción de conocimiento, ha abierto las puertas a nuevas concepciones de las disciplinas científicas.

1.2 Las disciplinas como estructuras sociales y de conocimiento

El énfasis exclusivamente conceptual de los elementos de un campo (Darden y Maull 1977), dejaba de lado uno de los aspectos que han recibido mayor atención en los estudios recientes sobre las disciplinas: su carácter social e institucional. Eso no significó un problema mayor para los autores que han seguido ese modelo. Las disciplinas, a diferencia de los campos, han sido caracterizadas por un componente altamente cohesivo que es el elemento social o institucional (por ejemplo, Burian 1993a, Bechtel 1993)¹⁴. En los estudios recientes sobre disciplinaredad el tema de la relación entre el aspecto socio-profesional de una disciplina (esto es, de sus instituciones sociales y la manera cómo estas promueven y transmiten las prácticas y objetos de una disciplina) y el aspecto cognitivo de una disciplina ha ocupado un lugar importante (ver Lenoir 1993 y Bechtel 1993 para dos enfoques diferentes).

La manera más sencilla de introducir el elemento social en la estructura de las disciplinas consiste, simplemente, en añadirlo a

¹⁴ Podría decirse que la genealogía que aquí propongo entre la noción de campo de Darden y Maull y la noción de disciplina de Burian y Bechtel es artificial debido a que diferentes estudios históricos y sociales sobre las disciplinas han llegado, de manera independiente, a resultados similares acerca de la importancia del elemento institucional y social (Lenoir 1993, por ejemplo). A favor de mi interpretación se encuentra el hecho de que Bechtel (1993) y Burian (1993a, 1993b), a los que me referiré en la siguiente sección, se han ocupado de las disciplinas en el marco del problema de la unificación de la ciencia, en el cual adquieren sentido las propuestas de Darden y Maull (1977).

una noción como la desarrollada por Darden y Maull (1977). A ese tipo de concepción de las disciplinas la llamaré concepción enumerativa, ya que en ella la cuestión de en qué consiste la estructura de un campo o disciplina se responde enumerando los diferentes tipos de elementos que los constituyen (sección 1.2.1). Una de las ventajas de este enfoque sobre la versión ortodoxa consiste en que permite un acercamiento más realista a los diversos componentes de una disciplina, por lo que esta concepción se ha constituido en una herramienta historiográfica sumamente común (ejemplos de esto son Servos 1990, Zallen 1993, Burian 1993a, 1993b). Este enfoque pragmático, sin embargo, no resulta particularmente adecuado cuando deseamos abordar problemas de pertinencia filosófica para los cuales necesitamos desarrollar una concepción de las disciplinas que sea relevante para la manera en que planteamos e intentamos responder ese tipo de problemas (sección 1.2.2).

1.2.1 La concepción enumerativa de las disciplinas

En la concepción enumerativa se piensa en las disciplinas como estructuras que contienen elementos de distintos tipos (técnicos, conceptuales, sociales) y la naturaleza específica de esos elementos se delimita desde la perspectiva de cada problema histórico en particular. El ejemplo más notable de una concepción enumerativa de las disciplinas se encuentra en los trabajos de Burian (1992, 1993a, 1993b). Burian defiende la idea de que una caracterización de las disciplinas científicas y de su papel en la dinámica científica (por ejemplo, en relación al problema de la unificación de la ciencia) debe apoyarse en reconstrucciones históricas detalladas, esto es, debe "prestar atención a las prácticas de los trabajadores de un campo o disciplina dados, así como al contexto intelectual en el cual se lleva a cabo su investigación" (1992, p. 151).

Siguiendo esa estrategia Burian (1992) ha señalado que existen diferentes tipos de disciplinas biológicas, tales como las "disciplinas basadas en organismos" (*organism-based disciplines*), las "disciplinas basadas en problemas" (*problem-based disciplines*) y las "disciplinas [o especializaciones] basadas en técnicas o tecnologías". Estas últimas, dice Burian, son menos proclives a ser catalogadas como disciplinas (un ejemplo sería la microscopía electrónica) pues sus miembros por lo general pertenecen a otras

disciplinas, generalmente de las que se orientan a la solución de problemas¹⁵. De manera significativa, Burian (1992) les dedica poca atención.

Para Burian son importantes los otros dos tipos de disciplinas biológicas. Ejemplos de disciplinas basadas en organismos son la ictiología, la algología o la bacteriología, las cuales se caracterizan por la delimitación de su objeto de estudio (en este caso un grupo de organismos), un cuerpo de conocimiento confiable, revistas y congresos, terminología especializada y técnicas propias. En estas disciplinas los problemas descriptivos pueden jugar un papel tan importante, dice Burian (1992), como los problemas explicativos. Por último, las disciplinas basadas en problemas (como la genética molecular o la bioquímica) son aquellas que, como él señala, ejercen mayor atracción sobre los filósofos. Una disciplina de este tipo se delimita señalando el conjunto de objetos y sobre todo el conjunto de *problemas científicos* a los cuales se aboca una comunidad utilizando un conjunto de técnicas y artefactos¹⁶. Ello ocurre en el marco de diferentes instituciones sociales (sociedades, revistas, congresos) a las que pertenecen sus miembros.

La clasificación de Burian de los diferentes tipos de disciplinas pareciera apuntar a un reconocimiento de los diferentes tipos de prácticas y de objetivos que conviven en la ciencia. Sin embargo, su clasificación no tiene mayores implicaciones para la construcción de una concepción no-teórica de la ciencia. En trabajos posteriores Burian (1993b, 1994), por ejemplo, se ha centrado en el problema de cómo la elección de un organismo delimita el tipo de preguntas, de estrategias de investigación y de respuestas que se pueden encontrar en la biología (Burian 1993b,

¹⁵ En el apartado 1.3 veremos que en una concepción no-teórica del conocimiento, en que éste se vé como conocimiento articulado en tradiciones, las *disciplinas basadas en instrumentos* a las que se refiere Burian (1992) pueden verse como tradiciones de tipo experimental que no necesariamente se encuentran subordinadas a la solución de problemas teóricos.

¹⁶ Existe una similitud entre las "disciplinas basadas en problemas" de Burian y la noción de campo de Darden y Maull. Sin embargo, como señalé, Burian añade el elemento social o institucional.

1994a)¹⁷, lo cual lo ha llevado a reconocer el enorme esfuerzo que se requiere para alcanzar consenso en la descripción de un grupo de organismos y en su historia natural (1992 p. 152). Pese a ello, Burian concluye que las "disciplinas basadas en organismos" se encuentran, en última instancia, *subordinadas* a las "disciplinas basadas en problemas" (1992, p. 155), a las cuales proveen el material necesario para que se resuelvan problemas de interés general. Así pues, pese a que Burian enumera una gran cantidad de elementos que conforman a las disciplinas y ha señalado la diversidad de éstas, su concepción de la ciencia no reconoce de fondo la existencia relativamente independiente de diferentes tipos de prácticas y objetivos científicos.

En cuanto al papel de las disciplinas en la unificación de la ciencia, la concepción poco diferenciada del conocimiento científico que sostiene Burian le impide ir más allá de las conclusiones de Darden y Maull (1977). Burian (1993a, 1993b) ha elaborado reconstrucciones históricas de casos en los que se han solucionado problemas importantes mediante el establecimiento de relaciones entre dos o más disciplinas. Esas relaciones, según Burian (al igual que Darden y Maull), tienen un carácter *local*; no se trata de unificar o *fundir* el conocimiento de diferentes disciplinas, sino más bien de un proceso de integración de algunas partes del conocimiento desarrollado en esas disciplinas. En ese proceso las instituciones sociales de las disciplinas y lo que Burian llama "sus culturas locales" enfatizan el carácter local de la integración. Sin embargo, Burian tiende a ver las relaciones de integración entre disciplinas como relaciones que se restringen a la construcción de teorías¹⁸. Tales teorías, que serían como las teorías intercampos de Darden y Maull, explican problemas no

¹⁷ Este aspecto, el de las implicaciones de la elección de un organismo para el desarrollo de un sistema experimental, puede ser abordado con ventajas por la concepción de que el conocimiento se articula en tradiciones científicas. En las tradiciones experimentales (1.3.3) la elección de un organismo (o de un tejido, o un órgano, etcétera) es parte de la construcción del contexto material-técnico en el que se articula el conocimiento (ver capítulos II y III).

¹⁸ Las teorías de las que habla Burian en este caso no son de tipo deductivo. Bechtel (1993) hace notar que a pesar de que Burian no cite explícitamente la noción de teorías de Darden y Maull (aunque en Burian 1993b se cite a Darden 1992 para este punto), en realidad se refiere al tipo de teorías intercampos y teorías intracampos que se abocan a la solución de un problema que resulta de un dominio. Ese tipo de teorías corresponde, por lo general, a los *modelos explicativos de fenómenos*, que son el tipo de teorías que caracterizan a lo que en este trabajo llamo "tradiciones experimentales".

resueltos por las disciplinas o teorías ya existentes. De nuevo, pues, la diversidad de los elementos que Burian propone como constituyentes de una disciplina no tiene implicaciones notorias para una reformulación del problema de la unificación de la ciencia que no se restrinja al tipo de relaciones de explicación ya analizadas por Darden y Maull (1977).

1.2.2 Un proyecto diferente

Una diferencia importante entre el enfoque de esta tesis y el enfoque enumerativo de Burian consiste en que en este trabajo me interesa integrar el problema de la estructura de las disciplinas a una concepción del conocimiento científico como articulación de tradiciones. Para introducir esa idea me voy a apoyar en el trabajo de Bechtel (1993), quien ha estudiado el origen de disciplinas en las que predominan lo que en esta tesis llamo *tradiciones experimentales*.

A diferencia de lo que vimos que ocurría en la caracterización de Burian, en la perspectiva de Bechtel el aspecto social de una disciplina cumple una función que es relevante para explicar aspectos específicos de la dinámica de la ciencia. La autoridad que adquieren algunos científicos y que puede descansar, por ejemplo, en sus habilidades organizativas y de comunicación, puede delimitar qué líneas y qué campos de investigación se promueven en una disciplina y qué técnicas son apropiadas para hacerlo. La autoridad científica, sin embargo, también involucra consideraciones tales como el éxito de algunos miembros para desarrollar nuevas técnicas experimentales o para elaborar argumentos razonables que permitan seguir una línea de investigación (p.281). Así pues, para Bechtel entender a las disciplinas significa apreciar las instituciones que moldean en formas fundamentales la investigación disciplinaria.

La idea que está detrás del énfasis de Bechtel (1993) en la interacción entre aspectos cognitivos y sociales es lo que este autor llama la *corporificación de las teorías (embodiment of theories)*¹⁹ en las técnicas que utilizan los científicos y en las instituciones y relaciones sociales en las que éstos llevan a cabo su trabajo. Esta idea le permite a Bechtel señalar la importancia

¹⁹ Más adelante me referiré al tipo de conocimiento que Bechtel considera como "teorías".

de las restricciones técnicas y sociales a las cuales se encuentra sujeta la producción de conocimiento.

En particular, el hecho de que las teorías no se encuentren "flotando", sino corporificadas en los instrumentos y artefactos tecnológicos, afecta el carácter de la integración de la ciencia y la constitución de nuevas disciplinas. Según Bechtel, la enorme cantidad de técnicas y artefactos tecnológicos que se requieren para hacer ciencia puede contribuir a la desintegración o fraccionamiento de ésta en nuevas disciplinas. Esto ocurre mediante la introducción de nuevas técnicas experimentales a un campo determinado. La utilización de esas técnicas puede permitir la investigación de un *dominio de fenómenos* que previamente se encontraba fuera del marco de las disciplinas existentes, pero que puede ser de interés para aquellos que se encuentran en las fronteras de una variedad de disciplinas. En ocasiones, ese proceso puede generar una nueva disciplina centrada en ese *dominio*²⁰.

Ese es el tipo de caso que Bechtel (1993) ha estudiado, el del nacimiento de la biología celular. En esa disciplina había un *nivel de organización* en la naturaleza que no había sido atendido por ninguna disciplina porque era inaccesible con las técnicas existentes y utilizadas en ellas²¹. Con la introducción combinada de las técnicas de fraccionamiento celular por ultracentrifugación y de microscopía electrónica en la década de los cuarenta esa situación cambió y fue posible atacar un grupo de problemas que se refería a la función de los organelos celulares²².

En su concepción del conocimiento científico Bechtel vá más allá que Shapere y Darden y Maull. Parte importante de su trabajo consiste en destacar que las técnicas y artefactos tecnológicos con los cuales estudiar un dominio no son algo dado. Su desarrollo no solo requiere de una gran cantidad de recursos humanos y materiales, sino que el proceso de evaluación de instrumentos y técnicas es un complejo proceso técnico y social que demanda lo que

²⁰ Como señalé en la sección 1.1.2, para Bechtel, como para Darden y Maull, el objeto de una disciplina corresponde a lo que Shapere llama un *dominio*.

²¹ En esta tesis, como en el trabajo de Bechtel (1993), la noción de "nivel de organización" se considera como una noción ontológica: un nivel se encuentra en una jerarquía de "partes-todo", y en él interaccionan de manera prioritaria un conjunto de entidades (Wimsatt 1976).

²² Esto es, el dominio de la biología celular consiste en las relaciones de la estructura celular con sus funciones a nivel molecular.

Bechtel llama "refinamiento" de las técnicas y que más adelante caracterizaré de manera más general como "estabilización de fenómenos" (ver además los capítulos II y III).

Por otra parte, el tipo de conocimiento generado en la biología celular no constituye leyes generales. Las teorías de esta disciplina pueden ser del tipo de teorías de rango medio (middle range theories) de Schaffner (1993), pero Bechtel señala que en la mayoría de los casos se trata de modelos locales de las relaciones entre fenómenos²³. A este tipo de teorías, comunes también en la Evolución Molecular, les llamaré, como Bechtel, *modelos de fenómenos o modelos explicativos*.

Mucho de lo que Bechtel (1993) sostiene respecto a la biología celular es relevante para el caso de la Evolución Molecular, lo cual no es casual debido a que ambas disciplinas se caracterizan por la complejidad y diversidad de sus técnicas experimentales y por referirse a un dominio que se encuentra, al menos parcialmente, en el nivel molecular de los seres vivos. Sin embargo, como veremos en los capítulos que siguen, la heterogeneidad de las prácticas y objetivos epistémicos de la Evolución Molecular es mayor que la de la biología celular; esta última es una disciplina que consiste básicamente en un conjunto de lo que en esta tesis llamo *tradiciones experimentales*. El dominio de la Evolución Molecular, en cambio, requiere también de la reproducción de *tradiciones teórico-matemáticas y descriptivistas*. En lo que sigue, pues, me referiré a la importancia de una noción de disciplinas que reconozca la existencia de diferentes tipos de tradiciones.

1.3 Las disciplinas y las tradiciones científicas

Una disciplina científica puede verse como una estructura en la cual se integran y reproducen diferentes tipos de prácticas y habilidades alrededor de una familia de problemas o dominio. Un aspecto que enfatizo más en este trabajo de lo que lo hace Bechtel (1993) es el hecho de que esas prácticas y habilidades que se

²³ Un tipo de *modelo explicativo* muy frecuente en la biología celular es el que relaciona una función biológica como la respiración con una estructura celular como la mitocondria. En ese caso se explica la relación entre dos dominios de fenómenos, el bioquímico y el de la anatomía celular (citología). Bechtel, por supuesto, reconoce que el modelo de integración de la ciencia sin reducción de Darden y Maull (1977) es más adecuado para retratar esta situación que el modelo reductivo clásico de Nagel.

requieren para manipular un conjunto de instrumentos y técnicas no sólo tienen por objeto solucionar problemas relativos a un dominio previamente existente, sino que las mismas prácticas y su evolución en un contexto dado conducen a la construcción o producción de ese dominio y de sus problemas²⁴.

Ahora bien, los problemas que una comunidad enfrenta en el seno de una disciplina, aún cuando se comparte un dominio, pueden ser de muy distintos tipos. Esto es lo que ocurre en disciplinas como la Evolución Molecular, en la cual los resultados del trabajo científico pueden ser objetos diversos tales como teorías altamente matematizadas, clasificaciones, técnicas experimentales, fenómenos o modelos explicativos²⁵. Tanto los diferentes tipos de problemas como los diversos objetos que se producen en una disciplina son el resultado de la reproducción de distintos conjuntos de prácticas y habilidades, asociadas con diferentes tipos de tradiciones científicas²⁶. La evolución de esos conjuntos de prácticas alrededor de diferentes tipos de objetos y problemas se encuentra a la base de la relativa autonomía que guardan entre sí los tipos de tradiciones (ver Martínez 1993a, 1993b, 1995).

²⁴ La idea de producción o construcción del conocimiento requiere de un análisis más amplio del que puedo hacer aquí, pero quisiera aclarar lo siguiente. La construcción de conocimiento y la "metáfora constructivista" han adquirido significados muy distintos en la literatura reciente. Para unos, se refiere al análisis del contenido retórico de la actividad científica (por ejemplo, en Latour 1987, Rasmussen 1993). Para otros, se refiere a la posibilidad de estudiar diacrónicamente las condiciones y medios por los que se genera y establece el conocimiento; por ejemplo, cómo es que bajo ciertas condiciones prácticas y técnicas se manipulan y explican fenómenos (Hacking 1983, Martínez 1993a, 1993b, Suárez y Martínez 1995). Es este segundo uso el que yo le daré en este trabajo.

²⁵ Dadas las dificultades de tratar con el término teoría, en lo que sigue lo utilizaré para referirme, exclusivamente, al tipo de estructuras explicativas altamente matematizadas que constituyen el objetivo epistémico de las tradiciones teórico-matemáticas. Como ya dije antes, el tipo de teorías al que se refieren Darden y Mauil (1977), Burian (1993a, 1993b) y Bechtel (1993) les llamaré modelos de fenómenos o modelos explicativos o causales. Estas explicaciones predominan en las tradiciones experimentales.

²⁶ Es importante no confundir los tipos de tradiciones científicas a las que me voy a referir en las siguientes secciones (1.3.1 a 1.3.3), con las tradiciones individuales que ejemplifican esos tipos. En la actualidad muchos autores hablan del papel de las tradiciones en la ciencia, pero en general se refieren a lo que aquí llamo "tradiciones individuales", las cuales se entienden como "culturas locales" (por ejemplo Burian 1993b y Gaudilliere 1993). Otro aspecto que es importante no confundir es que los tipos de tradiciones no se caracterizan por los científicos individuales que forman parte de ellas; un científico puede participar de varios tipos de tradiciones en la medida en que comparte los fines epistémicos de ese tipo de tradición. Ello no contradice el hecho de que algunos científicos ejemplifican de manera sobresaliente el carácter de un tipo de tradición.

La idea de que existen tipos de tradiciones científicas cuyos fines epistémicos son relativamente independientes de los fines de otras tradiciones es congruente con los resultados de un gran número de estudios recientes de la ciencia²⁷. Sin embargo, la idea de tradiciones científicas autónomas que adoptaré del trabajo de Martínez (*op.cit*) no solo es una herramienta historiográfica útil, sino que, como veremos, tiene relevancia para una concepción no-teórica de la ciencia.

Una primera versión de la idea de que la ciencia tiene una estructura diferenciada y no unitaria se encuentra en Hacking (1982), Galison (1987) y Pickering (1989), quienes han señalado la importancia de lo que en esta tesis se llaman tradiciones experimentales. Lenoir (1993) también ha sostenido la idea de que la ciencia tiene una estructura "disgregada" (ver la nota 1). Hacking (1992, 1992a, 1992b, 1994), sin embargo, ha ido más allá de esta idea y se ha apoyado en el trabajo histórico de Crombie (1988) para señalar la existencia de varios estilos de razonamiento en la ciencia. Sin embargo, Hacking no se ha ocupado por fundamentar y desarrollar las implicaciones de una distinción epistemológicamente relevante entre estilos de razonamiento. Martínez (1992a, 1992b, 1994), en cambio, ha publicado una serie de trabajos en esa dirección identificando lo que él denomina tradiciones de tipo experimental, teórico y descriptivista, y enfatizando la importancia e implicaciones epistemológicas de esta distinción²⁸.

En la Evolución Molecular, como ya señalé, encontramos ejemplos de los tres tipos de tradiciones de las que habla Martínez (ver capítulos II al V). En las siguientes secciones me referiré a los diferentes tipos de prácticas y a los fines epistémicos que caracterizan a cada una. Debemos tener cuidado, sin embargo, en no confundir esos fines epistémicos, que muestran una notable

²⁷ Me refiero, en general, a los llamados "estudios sociales de la ciencia" (Latour y Woolgar 1979, Shapin y Schaffer 1985, Rudwick 1985, Galison 1987, Desmond 1989, Pickering 1992, Shapin 1994 son algunos ejemplos) y a las reconstrucciones históricas de objetos tecnológicos y fenómenos (Lenoir 1986, Elzen 1986, Rasmussen 1992, Fujimura 1992, Rheinberger 1993a, 1993b, 1995, Turnbull y Stokes 1993, Keating y Cambrosio 1994, Silverstein 1994), por citar solo algunos.

²⁸ La lista de tres tipos de tradiciones no pretende ser exhaustiva. Seguramente existen otros tipos de tradiciones en otras áreas del conocimiento; pienso, por ejemplo, en algunos de los seis estilos de pensamiento que señala Hacking (1992) siguiendo a Crombie (1988). En particular, Martínez (*ibid.*) se ha centrado en la fundamentación epistémica de la autonomía entre tradiciones experimentales y tradiciones teóricas, tema en el que no profundizaré.

continuidad histórica, con los problemas siempre cambiantes que enfrentan los grupos de investigación o tradiciones individuales. Más aún, como he reiterado en este capítulo, una tradición no solo debe verse como un vehículo en la transmisión de ideas, sino en la transmisión de prácticas y objetos materiales.

Una cuestión más. La consideración de las tradiciones como elemento estructural básico de una disciplina implica una concepción de la ciencia en la cual los aspectos sociales de la construcción de conocimiento no pueden distinguirse de algo así como el "contenido empírico" de cada disciplina. No solo las prácticas y habilidades se transmiten socialmente en una tradición, sino que la estabilización de los objetos científicos requiere siempre del concurso de una comunidad. Como veremos, la idea de que existen tradiciones científicas cuyos fines epistémicos son relativamente independientes no es un obstáculo (al contrario) para la realización de intercambios materiales y sociales entre tradiciones diferentes. En el capítulo VII volveré a esta cuestión y a otras que son importantes para explicar la consolidación institucional de un conjunto de tradiciones alrededor de un dominio, esto es, para la conformación de una nueva disciplina.

1.3.1 Las tradiciones teóricas

Las tradiciones teórico-matemáticas, a las que para abreviar llamaré simplemente "teóricas", fueron por mucho tiempo el objeto de estudio preferido de la filosofía de la ciencia. Una caracterización de estas tradiciones se encuentra en Martínez (1993a, 1995), por lo cual me referiré a ellas de manera breve. La finalidad epistémica central en estas tradiciones es la construcción de teorías y modelos matemáticos que tengan la mayor generalidad posible y a partir de los cuales se puedan explicar y/o predecir eventos y fenómenos particulares²⁹. En estas tradiciones, pues, predominan las explicaciones y las predicciones por leyes que

²⁹ Dice Richard Levins, uno de los más importantes teóricos de la ecología al referirse al carácter de estos modelos teóricos: "It is of course desirable to work with manageable models which maximise generality, realism, and precision toward the overlapping but not identical goals of understanding, predicting, and modifying nature. But this cannot be done. Therefore, several alternative strategies have evolved: [...] 1. Sacrifice generality to realism and precision [...]. 2. Sacrifice realism to generality and precision [...]. 3. Sacrifice precision to realism and generality". (1966 p. 423).

en lo general se adecúan a los modelos deductivos de explicación. A partir de estas leyes y de la consideración de ciertas condiciones experimentales puede predecirse el comportamiento o la presencia de ciertos *fenómenos* y es en este sentido que en las tradiciones teóricas puede hablarse del *descubrimiento de fenómenos*¹⁰.

Las tradiciones teóricas son comunes en la física, especialmente en la mecánica newtoniana y la relativista. Hasta la tercera década de este siglo no existían este tipo de tradiciones en la biología, pero a partir de entonces se les encuentra en ciertas ramas de la ecología y de la biología evolutiva. La genética de poblaciones, que es el conjunto de tradiciones teóricas al que dedicaré mayor atención por su importancia para la Evolución Molecular, se inició con los trabajos de R. A. Fisher, E. B. Ford, J. B. S. Haldane, T. Dobzhansky, S. Wright, Tchetverikof y H. Muller en los años treinta. Todos estos autores elaboraron modelos matemáticos de la dinámica genética de las poblaciones con la intención de resolver problemas tales como la relevancia de la selección natural en la fijación de alelos o la cantidad de variabilidad genética presente en las poblaciones.

Ahora bien, la caracterización de una tradición como teórica no implica que en ella no se elaboren clasificaciones ni tampoco que no se realicen experimentos. Lo importante es la función que estas actividades cumplen con respecto a la construcción de modelos teóricos. De hecho, en las tradiciones teóricas se generan amplios programas de investigación empírica y se llevan a cabo un gran número de experimentos. Lo que distingue a estos experimentos como pertenecientes a una tradición teórica es el papel subordinado que juegan frente a la articulación de teorías o modelos formales. Así, en las tradiciones teóricas frecuentemente se *adaptan* técnicas desarrolladas en las tradiciones experimentales con el objeto de resolver problemas teóricos específicos, pero no se desarrollan ahí nuevas técnicas o artefactos y los experimentos siempre tienen la

¹⁰ El término "fenómenos" se utiliza en varios sentidos. En las tradiciones teóricas se habla de fenómenos como instancias de leyes o regularidades fenoménicas, mientras que los fenómenos de las tradiciones experimentales se construyen y reproducen como parte de un arreglo técnico-material (ver Martínez 1995). He decidido utilizar el término *fenómenos* en ambos casos debido a que las alternativas (por ejemplo, "objeto científico") introducen una confusión aún mayor. En general, cuando hablo de "fenómenos" me refiero a los fenómenos construidos en las tradiciones experimentales (sección 1.3.3).

función de mostrar algo que se infiere de una teoría o modelo.

El papel que cumplen los experimentos en estas tradiciones es, pues, el que la filosofía de la ciencia tradicional les había asignado (ver Popper 1991 [1937]). Es común, por ejemplo, que la aplicación de los modelos y teorías requiera de la caracterización y reproducción empírica de las condiciones iniciales requeridas en dichos modelos, por lo que muchos experimentos de estas tradiciones se ocupan de ello. Así, en el caso de los modelos teóricos de la genética cuantitativa, R. A. Fisher sostenía que la investigación en torno a la selección natural:

"...puede compararse al tratamiento analítico de la Teoría de los Gases, en que es posible hacer las más variadas suposiciones acerca de las circunstancias accidentales, e incluso sobre la naturaleza esencial de las moléculas individuales, y desarrollar las leyes generales del comportamiento de los gases, dejando solo unas cuantas constantes fundamentales para ser determinadas por experimentos" (citado por Provine, 1971 p.149).

Otros experimentos se llevan a cabo, en cambio, con el objeto de elegir entre dos teorías alternativas. La historia y la sociología de la ciencia ha tenido, en esta cuestión, uno de sus casos preferidos: el estudio de debates entre dos comunidades o tradiciones. Tales estudios han documentado ampliamente que los experimentos cruciales difícilmente pueden existir cuando el marco teórico de una disciplina o de un conjunto de tradiciones es lo suficientemente heterogéneo como para que los grupos en disputa no reconozcan los resultados del rival (ver, por ejemplo Collins 1988). Ello se debe a que la interpretación de los resultados es dependiente de un marco teórico, de modo tal que siempre cabe la posibilidad de interpretaciones alternativas. El debate acerca del papel de los mecanismos estocásticos en la evolución, librado entre Fisher y Wright a partir de finales de los años veinte, ilustra este punto (ver Provine 1986). Otros ejemplos dentro de la genética de poblaciones son el del debate entre la escuela clásica y la balanceadora en los años cincuenta (al cual me referiré en el capítulo V) y el debate entre neutralistas y seleccionistas, que también gira en torno al papel de la deriva génica en la evolución (capítulo VI).

Sin embargo, pese a las diferencias que pueden darse entre dos comunidades, es importante destacar que en la mayoría de las disputas científicas existe un acuerdo básico acerca de la

importancia de calcular determinadas variables empíricas y no otras. En la disputa entre Fisher y Wright, por ejemplo, se coincidía en la necesidad de calcular variables del proceso evolutivo tales como el tamaño efectivo de la población, las tasas evolutivas y la estructura poblacional. La diferencia entre ambos autores residía en el peso relativo que cada uno de ellos asignaba a cada variable pero no en la importancia que estas, y no otras, tenían para la comprensión de dicho proceso. Más aún, este acuerdo básico y esas diferencias son sumamente fructíferas (como veremos en los capítulos V y VI) para el desarrollo de programas de investigación. La siguiente cita de Dobzhansky ilustra este hecho característico de las tradiciones teóricas:

"The experimental work that should test these mathematical deductions is still in the future, and the data that are necessary for the determination of even the most important constants in this field are wholly lacking. Nonetheless, the results of the mathematical work are highly important, since they have helped to state clearly the problems that must be attacked experimentally if progress is to be made [...]. The manner of action of selection has been dealt with only theoretically, by means of mathematical analysis. The results of this theoretical work (Haldane, Fisher, Wright) are, however, invaluable as a guide for any future attack on the problem" (citado por Provine, 1971 p.225 de Dobzhansky, 1937).

Por último, quisiera solamente señalar la función más notoria que cumplen las tradiciones teóricas en la constitución de disciplinas. Es claro que en torno a la construcción de teorías y en el seno de las disputas teóricas se dirimen cuestiones generales y fundamentales para la disciplina en cuestión. Esto guarda relación con el tipo de explicaciones y objetivos que caracterizan a estas tradiciones, las cuales buscan, no siempre con éxito, unificar la mayor parte posible del dominio de la disciplina. Es esta característica de las explicaciones teóricas la que, como vimos, ha conducido a la creencia de que la integración de la ciencia, ya sea dentro de una disciplina o entre disciplinas, se puede restringir a las relaciones entre sus teorías.

1.3.2 Las tradiciones descriptivistas

Sin embargo, el dominio de una disciplina no solamente puede integrarse gracias al trabajo de las tradiciones teóricas. Las tradiciones descriptivistas también pueden cumplir esa importante función en campos como la biología, la lingüística y la

antropología, que requieren un ordenamiento sistemático de su dominio. El estudio de los seres vivos, en especial, se ha apoyado en gran medida en el reconocimiento de una gran diversidad del mundo vivo y en el supuesto de que existe un orden natural que puede hacerse manifiesto mediante una *clasificación*. Así, este tipo de tradiciones tiene como objetivo epistémico central la construcción de clasificaciones naturales, esto es, ordenamientos de los individuos en clases naturales cuyas relaciones reflejen dicho orden.

Las prácticas de este tipo de tradiciones giran alrededor de la aplicación de lo que se ha llamado el *método comparativo*. Este consiste en buscar e intentar medir las similitudes y diferencias entre las partes (estructuras, funciones, comportamiento) de los diferentes individuos que se desea clasificar. Para ello, el método comparativo genera un tipo de evidencias a las que se conoce como *indicios, caracteres o fuentes de información*. Al construir una clasificación se persigue que la distancia entre dos individuos sea proporcional a la cantidad de indicios (o caracteres) similares que esos individuos comparten. Las clasificaciones, entonces, pueden ser vistas como objetos científicos que constituyen el punto de partida para la caracterización de los individuos que las componen.

Es claro que estas tradiciones han tenido una gran importancia en la historia de la biología. Para Darwin, las relaciones de similitud entre especies que se expresaban en las clasificaciones eran una fuente independiente de evidencias a favor de su teoría de la selección natural. En nuestro siglo, la sistemática evolutiva (representada, por ejemplo, en la obra de Mayr 1969), la cladística y la escuela fenética han protagonizado algunos de los debates más importantes en la biología (ver Hull 1988). Tales debates han girado en torno a los criterios más adecuados para la clasificación pero también en torno al poder explicativo de las clasificaciones.

Así pues, la construcción de clasificaciones no tiene por objetivo la acumulación *per se* de información sino, como señalé, la representación confiable de un orden natural que en la biología actual se considera como resultado de la evolución orgánica. Se busca entonces que las relaciones entre los individuos de una clasificación sean *relaciones filogenéticas o relaciones de*

descendencia³¹. Sin embargo, la construcción de clasificaciones que reflejen dichas relaciones se topa con un problema que invariablemente enfrentan este tipo de tradiciones: la distinción entre *homologías* y *analogías*. El problema consiste en que no todas las similitudes entre las partes de dos individuos implican la pertenencia de éstos a una misma clase natural, ni todas las disimilitudes implican la pertenencia a dos clases diferentes. Resulta, pues, indispensable desarrollar métodos e instrumentos que permitan identificar las similitudes que se explican por un origen evolutivo común (*homologías*) y distinguirías de aquellas que no lo son (*analogías*).

Un ejemplo común de estructuras homólogas es el de las aletas de los cetáceos, las alas de los murciélagos y las patas de un mamífero. Todas estas estructuras se remontan a un ancestro común de los vertebrados que probablemente vivió hace unos 400 millones de años. Las diferencias entre estas estructuras se explican por el proceso de *divergencia adaptativa* a diferentes ambientes, cuya causa es el mecanismo de la selección natural. En cambio, las estructuras análogas son estructuras de apariencia similar que se encuentran en dos especies que no comparten un ancestro común. Un ejemplo de estructuras análogas es el de las aletas de los peces y las aletas de los cetáceos. Su similitud se explica por la *convergencia adaptativa* de sus funciones a un mismo ambiente, en este caso el acuático. Esta similitud morfológica, sin embargo, no puede contar como un criterio para establecer clasificaciones naturales ya que no refleja relaciones filogenéticas o de descendencia.

El problema de la distinción entre *homologías* y *analogías* aparece independientemente del dominio al cual se refiera una tradición descriptivista en particular y puede atacarse mediante la adopción de diferentes estrategias. En la sistemática tradicional u organísmica el problema se ha enfrentado adoptando estrategias de

³¹ Esta caracterización pareciera excluir a la escuela de la taxonomía numérica o escuela feneticista, que reconoce como único criterio de clasificación la *similitud global* entre dos individuos y niega que se deban presuponer relaciones evolutivas entre los individuos a clasificar. Pero ello no implica que los feneticistas no estén convencidos de la existencia de la evolución; se trata más bien del tipo de *criterios* que utilizan para construir sus clasificaciones.

investigación no reduccionistas³². En este caso una clasificación filogenética se robustece entre mayor y más independiente sea el número de evidencias, indicios o información que acumule³³. Por independencia de las evidencias me refiero al hecho de que éstas se hayan obtenido utilizando diferentes técnicas o aplicando diferentes enfoques disciplinarios. En el ejemplo anterior, la analogía de las aletas de los peces y de los cetáceos se estableció mediante estudios embriológicos, paleontológicos y de otro tipo. Los resultados de esos estudios permitieron clasificar a los cetáceos en el Orden de Los Mamíferos, muy lejos de los Peces. La robustez descriptiva explica, así, la sorprendente estabilidad de los sistemas clasificatorios de la taxonomía tradicional pese a las transformaciones teóricas y experimentales que han ocurrido en la biología.

Ahora bien, aunque las estrategias no reduccionistas han caracterizado a la taxonomía organizmática, éstas no son un elemento indispensable de este tipo de tradiciones, como lo muestra la taxonomía molecular. La construcción de filogenias en la Evolución Molecular ocurre mediante la adopción de estrategias de investigación reduccionistas. Estas se caracterizan por la utilización de un solo tipo de indicios (secuencias de aminoácidos o de nucleótidos, por ejemplo) que se comparan mediante criterios cuantitativos. Tales criterios, que en particular son criterios de robustez probabilística (ver Hacking 1992b), buscan distinguir con cierto grado de confiabilidad las moléculas homólogas de las análogas. En el capítulo IV me referiré con más detalle a estos criterios, pero puedo adelantar que se basan en la relativa imposibilidad de que eventos azarosos independientes puedan haber

³² En este trabajo utilizo las categorías de reduccionismo de Sarkar (1991). Sarkar distingue entre los aspectos epistémicos y los aspectos estratégicos o metodológicos del reduccionismo. Asimismo, presenta una clasificación de los modelos de reduccionismo en modelos constitutivos, explicativos y teóricos.

³³ El concepto de robustez y de robustecimiento de un objeto científico es parte importante de un análisis dinámico de la producción de conocimiento. Se le ha utilizado con anterioridad para hablar de la robustez de las teorías y modelos y recientemente ha adquirido importancia para el caso de fenómenos y objetos experimentales. Wimsatt (1981), por ejemplo, enumera diferentes criterios mediante los cuales se considera que se robustece una teoría o un modelo científico formal. Se dice que un teorema o modelo es robusto cuando, por ejemplo, se lo puede derivar partiendo de supuestos o axiomas diferentes. No hay nada que impida, sin embargo, extender este concepto a otros objetos científicos como las clasificaciones naturales. En la siguiente sección abundaré en la noción de robustez que he utilizado en el caso de las tradiciones experimentales. Ver Wimsatt (1981), Martínez (1992, 1993a) y Culp (1995).

convergiendo en dos moléculas con la misma función cuya estructura o secuencia tenga un grado o coeficiente alto de similitud.

La adopción de cualquiera de las dos estrategias requiere de la utilización de diferentes técnicas que permitan obtener la información adecuada. Así, al igual que en las tradiciones teóricas, en las tradiciones descriptivistas no se excluye la realización de experimentos. Lo importante es el papel también secundario que éstos juegan en el marco de los objetivos epistémicos de la tradición. En las tradiciones descriptivistas la función de los experimentos se restringe a la aportación de indicios e información que pueda ser utilizada para el establecimiento de relaciones de similitud y disimilitud entre dos estructuras o individuos. Así pues, en las tradiciones descriptivistas, como en las teóricas, el desarrollo de artefactos tecnológicos y de técnicas experimentales no es una finalidad primordial.

Asimismo, en el marco de tradiciones descriptivistas se pueden poner a prueba diferentes hipótesis sobre la evolución de un linaje y los criterios de clasificación pueden asumir un compromiso teórico²⁴, pero una buena parte de las prácticas y habilidades que se requieren en las tradiciones descriptivistas pueden llevarse a cabo con una relativa autonomía respecto a teorías específicas. Ello no implica, sin embargo, que las tradiciones descriptivistas carezcan de las cualidades que generalmente se le atribuyen al conocimiento científico. Cito, por ejemplo, a Mayr:

"The magnitude of the contributions made by systematics is not appreciated by many biologists. And yet these achievements are extraordinarily indeed, even if we adopt the most narrow definition of taxonomy. They include the description of about one million species of animals and half a million species of higher and lower plants, as well as their arrangement in a system. This classification, much as we continue to modify it in detail is on the whole amazingly logical, internally consistent and stable. It is an immensely useful system of information storage and retrieval. All the comparative work of morphologists, physiologists, and of phylogenetically inclined molecular biologists would be meaningless if it were not for the existence of the classification" (Mayr, 1968, p. 597 subr. mio).

La consistencia interna, estable y lógica de la que habla Mayr

²⁴ Por ejemplo, se puede suponer que los caracteres que serán utilizados son caracteres neutros y ello incide ciertamente en el tipo de clasificación que se obtiene. O se puede mostrar que ciertos caracteres son neutros o adaptativos por su distribución en un árbol filogenético. Los ejemplos son del Dr. Daniel Piñero.

se manifiesta en el tipo de explicaciones por correlación que caracterizan a las tradiciones descriptivistas. Este tipo de explicaciones, que no es reducible al patrón de explicación por leyes, consiste en explicar las propiedades de los individuos (taxa o especies, o incluso moléculas) a partir del lugar (o relaciones) que éstos ocupan en la clasificación, así como de la estructura y criterios utilizados en la elaboración de ésta. Así, las propiedades de una especie biológica con relación a otra se explican por las relaciones de parentesco entre ellas, las cuales se reflejan en el lugar relativo que ambas ocupan en la clasificación.

Por último, en la cita de Mayr encontramos también una referencia a la importante función que, como mencioné al iniciar esta sección, cumplen las tradiciones descriptivistas en la dinámica científica y en la estructura de las disciplinas: la acumulación e integración de diferentes tipos de evidencias, esto es, su papel como reserva y fuente de información. Esta información puede ser analizada y en ocasiones conduce al descubrimiento de regularidades que los descriptivistas explican mediante hipótesis que llamaré *integradoras*. Tales hipótesis integradoras pueden tener la forma de simples regularidades, pero también sugieren la acción de mecanismos causales que operan "en el largo plazo"³⁵. La integración de evidencias que se logra con este tipo de hipótesis ha llevado a calificar a los científicos descriptivistas, en campos como la biología, como científicos *teóricos*. Un ejemplo notable de este tipo de científico es Emile Zuckerkandl, a cuyo trabajo en la Evolución Molecular me referiré en el capítulo IV.

1.3.3 Las tradiciones experimentales

Al referirme al trabajo de Bechtel (1993) introduje algunas de las ideas importantes en torno al papel que las tradiciones experimentales cumplen en la conformación de una disciplina. En los últimos quince años este tipo de tradiciones ha recibido una

³⁵ No en vano Mayr (1982) ha llamado al conjunto de estas tradiciones en la biología, la "biología de causas últimas". El concepto de "mecanismo causal" se asocia comúnmente con una acción o relación inmediata entre dos tipos de fenómenos, explicación típica de la "biología de causas próximas". Como se verá en el capítulo IV, el concepto de "mecanismo evolutivo" es legítimo a pesar de que por tratarse de un mecanismo "de largo plazo" no se adecúe por completo a la caracterización tradicional de un mecanismo.

atención especial en la filosofía de la ciencia. Puede hablarse, incluso, de una generación de *filósofos del experimento* en la que podemos incluir al mismo Bechtel, a Hacking (1983, 1992a), Galison (1987), Pickering (1989, 1992), Rheinberger (1992a, 1992b, 1993, 1995), Martínez (1993a, 1993b, 1995) y muchos otros. No voy a entrar en detalles sobre lo dicho por esos autores, sin embargo es importante señalar que en lo que sigue me he apoyado sobre todo en los trabajos de Martínez (1993a, 1993b, 1995).

El objetivo de las tradiciones experimentales es la *construcción y estabilización de fenómenos*, lo cual se encuentra en íntima relación con el desarrollo de artefactos tecnológicos y técnicas experimentales³⁶. En estas tradiciones, pues, se construye una gran parte del dominio y de los instrumentos materiales asociados a una disciplina. Una característica distintiva de estas tradiciones es que en ellas los experimentos "no se usan para demostrar algo que se haya inferido de teorías, sino más bien son vistos como generadores de conocimiento científico autónomo" que por lo general consiste en la construcción y estabilización de fenómenos (Martínez, 1993a p. 52). Los experimentos, pues, son el conjunto de condiciones materiales en que se produce el conocimiento científico distintivo de estas tradiciones, el "desarrollo de líneas [linajes] de fenómenos" (p.48).

En las tradiciones experimentales un fenómeno es un tipo de proceso o de hecho que ocurre con regularidad bajo ciertas condiciones. Estas "condiciones" no son las *condiciones iniciales* que se incluyen en una ley o teoría en el sentido usual de las tradiciones teóricas (ver la sección 1.3.1), sino más bien las condiciones técnicas y materiales en las que se produce y estabiliza ese fenómeno (ver más adelante). Son esas condiciones las que hacen posible obtener *evidencias* o *datos* confiables acerca del comportamiento del fenómeno³⁷. Ahora bien, el tipo de

³⁶ En la nota 24 me referí al sentido del término *construcción de fenómenos* en este trabajo; se trata del estudio diacrónico de las condiciones y medios por los cuales se genera conocimiento del tipo que predomina en las tradiciones experimentales. La construcción de fenómenos, que requiere de su estabilización y de la evolución de técnicas, se expondrá con más detalle en lo que sigue y se ejemplifica en los capítulos II y III.

³⁷ Me apoyo aquí en la distinción de Bogen y Woodward (1988) entre *datos* y *fenómenos*. Los experimentos individuales proporcionan datos que pueden constituir evidencias confiables para la caracterización de un fenómeno. Son los datos, ya sea obtenidos directamente mediante los sentidos o mediante el auxilio de técnicas o artefactos tecnológicos, a los que nos referimos como "observaciones". Los fenómenos

explicaciones que predominan en las tradiciones experimentales son explicaciones por mecanismos o explicaciones causales. Ya he mencionado en la sección 1.2.2 que llamaré a este tipo de teorías "modelos explicativos de fenómenos" o "modelos causales". En estos modelos es suficiente con que los fenómenos se relacionen entre sí de manera causal, como mecanismos, aunque no exista una teoría general ni leyes de las cuales puedan derivarse tales explicaciones¹⁸.

Las tradiciones experimentales abundan en lo que Mayr (1982) ha llamado la "biología de las causas próximas". Un conjunto de esas tradiciones hizo posible, por ejemplo, el desciframiento del código genético en la primera mitad de la década de los sesenta. En los grupos de Zamecnick, Khorana, Ochoa, Nirenberg y otros se construyeron sistemas experimentales y técnicas como las de marcaje radioactivo de nucleótidos y aminoácidos que permitieron determinar que cada aminoácido de una secuencia polipeptídica se encontraba codificado por un triplete del ácido ribonucleico mensajero (RNAm, ver González 1994)¹⁹. La evolución de estos sistemas experimentales ha sido reconstruida con detalle por Rheinberger (1993a, 1993b) y el ejemplo es importante aquí por dos aspectos. Primero, que los intentos por descifrar el código genético partiendo de un conjunto de supuestos teóricos condujeron en varias ocasiones al fracaso (Sarkar 1989). Varios autores (Rheinberger *op cit*, Sarkar *op cit* y Burian 1993b) han hecho ver que la naturaleza electrónica del código genético explica esos fracasos. Segundo, porque lo que llamamos código genético (por ejemplo, que los tripletes UUU y UUC

por lo general no son observables. Un ejemplo utilizado por los autores para clarificar la distinción es el siguiente: el conjunto de miles de fotografías de trayectorias de partículas en una cámara de burbujas (bubble chamber) o los cientos de registros de patrones de descarga en detectores electrónicos de partículas constituyen datos que permiten detectar la presencia del fenómeno de las corrientes (o fuerzas) neutras débiles. En los capítulos II y III se presentan varios ejemplos en sistemas experimentales de la biología.

¹⁸ Como ya mencioné, diferentes autores se han referido al carácter y a la estructura de estas teorías en las últimas décadas. Las teorías intra- e inter-campes de Darden y Maull (1977) retratan bastante bien lo que quiero decir al hablar de "modelos de fenómenos", aunque ellas no se restringen a relaciones de causa-efecto. Los modelos locales de Bechtel (1993) y las teorías de rango medio de Schaffner (1992, 1993) también son caracterizaciones de tipos de teorías no formales como los de las tradiciones teórico-matemáticas.

¹⁹ Cuya secuencia, a su vez, se encuentra determinada por la secuencia del templado de DNA (ácido desoxirribonucleico). Este ejemplo lo retomo en el capítulo II por su importancia para el desarrollo de las técnicas de hibridación.

codifiquen para el aminoácido fenilalanina) es el resultado de la construcción de diferentes sistemas experimentales en los que, bajo ciertas condiciones técnicas, se obtenían datos a partir de los cuales podía inferirse la reproducción de un fenómeno (como la síntesis de polifenilalanina si el templado era una molécula de poli-U). Las condiciones experimentales en que se reproducían esos fenómenos eran muy precisas e incluyen la estabilización de un sistema experimental en el cual se lleve a cabo la síntesis de péptidos *in vitro*. El modelo que explica esos fenómenos no es muy complicado, aunque sus detalles sean muchos y cada vez más numerosos: el triplete o codón del RNA mensajero es complementario a un anti-codón que está presente en una molécula del llamado RNA de transferencia (RNAt), el cual tiene ligado un tipo específico de aminoácido⁴⁰.

Así pues, uno de los sentidos en que se habla de construcción y estabilización de fenómenos en las tradiciones experimentales se refiere a la imposibilidad de separar materialmente un fenómeno de las condiciones experimentales en que se produce (ver Martínez 1993a, 1995 para una fundamentación epistémica de este hecho). Si, bajo ciertas condiciones, se reproduce un fenómeno X con el objeto de producir otro fenómeno Y, el primero (X) se habrá convertido en (parte de) una técnica experimental cuya función es la (re)producción de Y. Las técnicas y los artefactos tecnológicos son, en este sentido, objetos científicos y no solo meras aplicaciones técnicas de teorías científicas; su función en el desarrollo de un sistema experimental puede "oscilar", como bien ha señalado Rheinberger (1993a, 1993b)⁴¹. Estas ideas se han desarrollado en Martínez (1995b) y Martínez y Suárez (1995), donde se presenta un modelo de *evolución de técnicas experimentales*. La idea central de ese modelo es que la función de una técnica experimental es la producción-reproducción de un tipo de fenómeno. Los fenómenos producidos se pueden manipular, a su vez, para

⁴⁰ Hasta ahora no parece haber evidencias de que haya alguna causa o ley que explique porqué un tipo de aminoácido se liga a un tipo de RNAt. Esta es la razón principal por la que se afirma que la estructura del código es contingente y que por ello no se pueda inferir a partir de supuestos teóricos.

⁴¹ En el caso del desciframiento del código genético Rheinberger (*op. cit.*) ha señalado el ejemplo de las técnicas de marcaje radioactivo: en un momento dado los aminoácidos son parte del objeto bajo estudio (la síntesis de proteínas), pero en otro momento (marcados radioactivamente) son parte de las técnicas con las cuales descifrar alguna de las claves del código.

incorporarse en la construcción de nuevos fenómenos, convirtiéndose así en (partes de) técnicas experimentales. Esto es, las técnicas tienen una estructura "modular"; son procedimientos que incluyen un número diverso de "pasos" en los que se reproducen diferentes fenómenos. La sorprendente adaptación de las técnicas experimentales para la reproducción y propagación de un tipo de fenómenos es el resultado de la selección de variantes, que es posible gracias a esa estructura modular de las técnicas⁴².

Si bien no es necesario que desarrolle aquí los múltiples aspectos relacionados con la evolución de técnicas experimentales, sí quisiera hacer un señalamiento sobre algunas implicaciones historiográficas de este modelo. El contexto en el cual ocurre la selección de una variante técnica no es exclusivamente "material". La selección de una técnica se mide por la propagación de los fenómenos para los cuales ha sido construída, pero esta propagación también responde a presiones sociales de todo tipo. En general, tales presiones tienen mayor peso en la construcción y evolución de artefactos tecnológicos, los cuales consisten en técnicas estabilizadas que "salen" de la esfera de la investigación hacia la del mercado (ver, por ejemplo, Elzen 1986 y Rasmussen 1993). Sin embargo, no puede decidirse a priori la naturaleza de las presiones técnico-sociales a las que se someterá una técnica experimental.

Algo distintivo de las tradiciones experimentales es que el desarrollo de técnicas y tecnología tiene una dinámica propia que puede ser relativamente independiente de los problemas teóricos de la ciencia. La evolución de un instrumento técnico o de un procedimiento experimental puede no solo guiar la acción del científico para aplicarlo a distintos problemas, casos o "nichos" sino producir, en sentido literal, nuevos problemas estrictamente experimentales que no se siguen de ninguna teoría. Este proceso lo veremos ejemplificado una y otra vez en los capítulos II y III.

Ahora bien, el sentido en el cual se dice que los fenómenos se construyen también puede entenderse como parte de un análisis diacrónico de su estabilización. Para que un fenómeno se incorpore como parte de una explicación causal o como parte de una técnica

⁴² Este modelo, que no presentaré en su forma general en esta tesis, se encuentra ejemplificado en los capítulos II y III con el caso de la evolución de las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos.

experimental previamente debe de tener una cierta *estabilidad*⁴³. La *estabilización de los fenómenos* es quizás el proceso más importante mediante el cual los científicos producen y acumulan el conocimiento empírico que constituye el dominio de su disciplina. La noción de estabilización de los fenómenos que utilizo se basa en la noción desarrollada por Martínez en varios trabajos (1993a, 1993b, 1995), quien ha tomado en cuenta un rango más amplio de aspectos y criterios de estabilización que otros autores como Wimsatt (1981) y Hacking (1983). Para Martínez la estabilidad tiene un componente básicamente sincrónico conocido como *robustez*, y otro diacrónico, el *atrincheramiento* o incorporación histórica de los fenómenos y sus conceptos en la construcción de otros fenómenos.

El robustecimiento de un fenómeno es el resultado de su determinación múltiple utilizando diferentes tipos de técnicas y procedimientos experimentales. La utilización de múltiples técnicas permite determinar la confiabilidad de los diversos datos u observaciones. Así, la robustez es un proceso técnico-social. Generalmente son grupos distintos de científicos, que utilizan diferentes tipos de procedimientos e instrumentos y que cuentan con distintas habilidades y capacidades quienes reproducen, por así decirlo, al "mismo" tipo de fenómeno, observable por evidencias de diversos tipos. Los procedimientos e instrumentos utilizados para reproducir el fenómeno y obtener evidencias de él pueden provenir de diferentes disciplinas científicas. En ocasiones, ello requiere, incluso, la migración de grupos de científicos de una disciplina a otra. A esta robustez la llamaré *centrípeta* dado que varios procedimientos coinciden o confluyen en un mismo tipo de fenómeno.

Muchos autores han hecho ver desde diferentes enfoques que la cuestión acerca de si "realmente" se está localizando al "mismo" tipo de objeto con evidencias de muy diversos tipos, puede estar sujeta (y con frecuencia lo está) al debate. Si bien en las tradiciones experimentales la solución de este tipo de disputas ocurre en gran parte gracias a la coincidencia (o no) de los demás criterios de estabilización de un fenómeno (ver Bechtel 1990 o Culp 1995), no es poco frecuente que la introducción de una nueva técnica introduzca, al principio, más confusión que claridad ante

⁴³ En realidad la estabilidad de los fenómenos es un proceso más complejo, de "ida y vuelta", ya que dicha estabilidad es asimismo producto de su incorporación en explicaciones de otros fenómenos o en técnicas experimentales.

un problema experimental (ver el excelente caso de Rheinberger 1995 o Rasmussen 1993). Lo importante es reconocer que no existe ningún tipo de experimento crucial o definitivo para determinar la existencia de un fenómeno. Lo que existe es una red de series de experimentos, usos y evidencias (observaciones) que, al apuntar de manera conjunta en un sentido, estabilizan (o no) la existencia de un fenómeno y nuestras expectativas sobre su comportamiento⁴⁴.

La robustez centripeta se relaciona claramente con otro aspecto de las tradiciones experimentales. Es común que las representaciones o modelos explicativos de fenómenos incorporen diversas inscripciones o registros de la actividad experimental que se obtienen utilizando las diferentes técnicas y artefactos de un laboratorio. Los registros también pueden manipularse o, como dice Latour (1987), movilizarse. Ello significa que pueden combinarse y empalmarse con el fin de sumar diferentes tipos de registros, provenientes de diversas fuentes, en una sola inscripción que permita integrar diferentes aspectos del fenómeno en estudio. Algunas formas comunes en que se movilizan inscripciones en la biología experimental son las tablas, los diagramas y las gráficas (ver los ejemplos del capítulo III).

La noción de robustez no se agota en la robustez centripeta. Un tipo de fenómeno también se robustece en la medida en que se puede reproducir regularmente en sistemas experimentales que difieren materialmente por los tipos de especies o tejidos que se utilizan. Una de las maneras en que se puede alterar "el mismo" sistema experimental es modificando el objeto de estudio biológico⁴⁵. Si el fenómeno es reproducible se muestra su distribución general⁴⁶. Este ha sido uno de los criterios de

⁴⁴ Lo cual no excluye lo que Wimsatt (1981) ha llamado "ilusión de robustez". Ver el siguiente capítulo para un ejemplo importante en la Evolución Molecular.

⁴⁵ Ya me referí a este hecho al hablar del trabajo de Burian (1993a, 1993b). El objeto de estudio en un sistema experimental es uno más de los instrumentos o técnicas ~~construidas~~ para la experimentación, y en el caso de los sistemas biológicos es una de las fuentes más importantes de variación. Existen excelentes trabajos en torno a la construcción de *Drosophila melanogaster*, *Escherichia coli* o *Neurospora crassa* como objetos de estudio de diferentes tradiciones. Véase el número especial sobre el tema ("The right organism for the job") en el *Journal of the History of Biology*, Vol. 26, número 2, 1993.

⁴⁶ Los científicos hablan, en ocasiones de la "distribución universal" de un fenómeno. Un ejemplo en ese sentido es el de Britten y Kohne (1968), quienes hablaron de la distribución "universal" del DNA satélite en el genoma de los eucariotes (ver capítulo IV). Sin embargo, dado el carácter contingente del proceso

robustez más utilizados en la historia de la biología moderna, en donde la búsqueda de propiedades y funciones generales es uno de los objetivos más valiosos en la investigación. Llamaré a este tipo de robustez, *robustez centrífuga*.

Existe un tercer tipo de robustez que se da durante la caracterización de un fenómeno en un mismo sistema experimental. Esta robustez es "interna" al sistema experimental y hace posible el calibramiento de las técnicas y procedimientos utilizados, así como la delimitación de las condiciones óptimas en las que se produce regularmente el fenómeno al usar un tipo de procedimiento. A este tipo de robustez le llamaré *resonancia* siguiendo a Rheinberger (1992a, 1992b). La resonancia se refiere al modo en que, dentro de un sistema experimental, los diferentes resultados o hallazgos constituyen referencias internas de manipulación que, aunque nunca son definitivamente estables, son lo suficientemente confiables como para "guiar" la experimentación subsiguiente. El comportamiento del fenómeno "sugiere" los ajustes y variaciones que hay que efectuar en las condiciones experimentales, así como la confiabilidad de estas. En la biología molecular uno de los procedimientos más comunes para generar resonancia es la conexión y la mutua conformación de los experimentos *in vivo* e *in vitro*. La idea de resonancia, entonces, tiene sentido solamente si se habla de *sistemas experimentales*, a los cuales considero como series coherentes de experimentos, y no como experimentos aislados o individuales. Nunca hay dos experimentos idénticos en una serie experimental. Cada experimento de la serie incorpora variaciones técnicas en los procedimientos experimentales y en el uso de artefactos que permiten la resonancia del fenómeno.

Como señalé, la estabilización de un fenómeno también resulta de su *atrincheramiento*, esto es, cuando el fenómeno se incorpora en la construcción o explicación de otros fenómenos como mecanismo causal o, como señalé, como parte de alguna técnica experimental. El atrincheramiento refleja el carácter profundamente histórico de la construcción de fenómenos. Un fenómeno no es un hecho aislado ni algo que acontece de manera espontánea, sino el producto de una red de relaciones causales y técnicas que tienen una historia y se han estabilizado previamente. El carácter del conocimiento experimental, sin embargo, no se encuentra determinado por esas

de evolución orgánica, resulta más apropiado utilizar el término general.

condiciones. Las posibilidades de variación en las condiciones técnicas y sociales son enormes, por lo que en ese sentido un fenómeno es tan contingente como una especie biológica.

Por último, quisiera señalar las funciones que las tradiciones experimentales cumplen en la conformación de una disciplina. Una de ellas, a la que ya me he referido, es su papel en la construcción del dominio empírico de la disciplina. Otra, se refiere a la construcción de técnicas y artefactos tecnológicos, que tiene repercusiones en el ritmo al que ocurre el cambio científico en las otras tradiciones. Ambas funciones, por supuesto, se encuentran estrechamente relacionadas. El proceso de adaptación de técnicas en los otros tipos de tradiciones constituye un tipo de relaciones interdisciplinarias que pese a su importancia no ha sido suficientemente estudiado en relación al problema de la estructura y la cohesión de las disciplinas. Como veremos en los siguientes capítulos, las interacciones entre tradiciones y la utilización de un grupo determinado de técnicas y artefactos tecnológicos contribuyen a la construcción del dominio común de una disciplina. La autonomía relativa que existe entre los tipos de tradiciones de una disciplina en formación no es tan notoria cuando esas tradiciones comparten un dominio y se han integrado en un nuevo marco institucional. Paso, pues, a presentar casos significativos de los tres tipos de tradiciones que conformaron la Evolución Molecular en la década de los sesenta.

42

CAPITULO II. TRADICIONES EXPERIMENTALES DE LA EVOLUCION MOLECULAR. PARTE 1: LAS TECNICAS DE HIBRIDACION

2.0 Introducción

El nacimiento de la Evolución Molecular a inicios de los años sesenta forma parte de un proceso histórico más amplio: la molecularización de la biología (Kay 1993). Este proceso, que caracteriza a gran parte de la biología del siglo XX, ha sido estudiado desde perspectivas muy diferentes. Se han escrito narrativas sumamente diversas e incluso contradictorias, unas centradas en lo que podría llamarse la "historia interna" de este proceso (Olby 1974), otras centradas en las instituciones y el contexto sociopolítico en el que éste se dió (Abir-Am 1982, Kohler 1991, Kay 1993), y recientemente otras que critican las reconstrucciones centradas en los éxitos de la genética molecular (Abir-Am 1984, Zallen 1993). Una manera de entender ese proceso y sus implicaciones, que no necesariamente excluye otras perspectivas, es considerándolo como una proliferación continua de tradiciones experimentales a partir de los años treinta, cuyo foco de atención se centró en el estudio de las funciones y estructuras biológicas a nivel molecular. La molecularización de la biología condujo, de este modo, a la transformación de las disciplinas biológicas a partir de la segunda mitad de este siglo, al surgimiento de nuevas disciplinas, y a la modificación de las relaciones entre ellas.

El uso y desarrollo de nuevas técnicas experimentales y artefactos tecnológicos permitió plantear problemas inéditos, abordar problemas que hasta entonces no tenían solución, y construir nuevos fenómenos. La construcción de fenómenos potenció aún más la transformación de las disciplinas biológicas, ya sea porque éstos pasaron a ser parte del dominio de nuevas disciplinas (o de nuevas relaciones entre ellas), o ya sea porque se incorporaron en la evolución de técnicas que modificó el contexto de producción de conocimiento. Los efectos de este proceso, sin embargo, no se detuvieron en las tradiciones experimentales, sino que se extendieron a los otros tipos de tradiciones de la biología. En particular, la molecularización de la biología evolutiva a partir de los años sesenta es el proceso que me interesa

reconstruir en éste y en los siguientes capítulos, enfatizando los rasgos específicos que tuvo en cada uno de los tipos de tradiciones que dieron lugar a la Evolución Molecular.

Comienzo presentando el caso de una de las primeras tradiciones experimentales moleculares que se abocó a problemas evolutivos, la del grupo de Biofísica de la Carnegie Institution de Washington. He escogido esta tradición por varias razones: la primera, porque una parte importante de sus actividades consistía en el desarrollo de nuevas técnicas experimentales y artefactos tecnológicos cuya finalidad era atacar con medios novedosos problemas tradicionales de la biología evolutiva; la segunda, porque en ésta tradición se construyó un nuevo fenómeno que vendría a ser parte del dominio de la nueva disciplina, el DNA-satélite; por último, porque éste fenómeno, al no incorporarse definitivamente en ninguna de las teorías de la Evolución Molecular, ejemplifica el sentido en el cual he hablado de autonomía relativa de las tradiciones experimentales.

En este capítulo me referiré a las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos como un ejemplo de evolución técnica. En el siguiente capítulo describiré la construcción y estabilización del fenómeno DNA-satélite. Ambos objetos (técnicas y fenómeno) fueron resultado del trabajo del grupo de Biofísica en la década de los sesenta. La historia que narro en los dos capítulos se encuentra íntimamente relacionada, pues el desarrollo de las técnicas de hibridación condujo a la construcción del fenómeno DNA-satélite. Las referencias entre ambos capítulos, por lo tanto, serán continuas.

2.1 El origen de las técnicas de hibridación

La idea de utilizar técnicas moleculares para atacar problemas de la biología evolutiva, y en especial para medir la relación filogenética entre dos especies, no era nueva a principios de los años sesenta¹. Antecedentes cercanos eran los de Florkin (1949) y Anfinsen (1959), quienes habían intentado comparar las vías metabólicas conocidas de diversas especies como un método para

¹ Ver Ayala (1984a) y Zuckerkandl (1987) para recuentos bien documentados de estos intentos.

cuantificar sus afinidades evolutivas. Sin embargo, es probable que el primero en proponer el uso de técnicas experimentales y de un enfoque "molecular" para medir las afinidades entre especies haya sido George Nutall (1904), quien a principios de siglo propuso utilizar las pruebas de afinidad serológica entre especies con ese fin. En los años sesenta tres tipos de técnicas experimentales eran utilizadas para cuantificar afinidades entre especies a nivel molecular: las técnicas serológicas basadas en la idea de Nutall, las técnicas de secuenciación de aminoácidos y las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos².

Llama la atención que todas estas técnicas moleculares se utilizaran básicamente para atacar el mismo problema: la determinación de las afinidades entre especies y, en última instancia, la construcción de árboles filogenéticos. El patrón común era el de grupos pertenecientes a tradiciones experimentales que percibían que sus técnicas, desarrolladas originalmente con otros fines, podían adaptarse a la solución de este problema típicamente evolutivo. En el capítulo IV, dedicado a las tradiciones descriptivistas, volveré sobre este tema; aquí basta señalar que las técnicas moleculares pasaron de ser consideradas uno más de los medios para obtener "indicios" o "información" sobre las relaciones filogenéticas (inferior a los métodos tradicionales de la paleontología, la anatomía y la embriología), a ser "el medio para obtener la información más eficaz y certera"³.

² No me referiré a las técnicas serológicas en este trabajo pese a su utilización por diversos grupos y su importancia en el debate sobre la antigüedad de la especie humana (ver Garich y Wilson 1967, 1972). Estas pertenecen todavía a la "época bioquímica" de los estudios evolutivos, no a la época de la "genética molecular" en la cual se centra este trabajo. Las técnicas de secuenciación de aminoácidos fueron muy importantes para la constitución de la Evolución Molecular, y a ellas me referiré en el capítulo IV.

³ Como ya señalé, volveré sobre este tema en el capítulo IV. Cabe preguntarse, sin embargo, ¿por qué el problema de medir las afinidades entre especies era el problema más abordado por los experimentalistas moleculares? Por un lado, la construcción de filogenias requiere de una gran cantidad de información y de tipos distintos de indicios, por lo que los taxónomos siempre han "demandado" la producción de todo tipo de información. Por otro lado, los experimentalistas no están, por lo general, familiarizados con los problemas teóricos de la biología evolutiva, mientras que el problema de las relaciones evolutivas es un problema conocido y accesible. Además, la información de los taxónomos era hasta entonces de carácter cualitativo, pero buscaba ser cuantitativa (como lo muestra la aparición de la escuela de la taxonomía numérica). Como veremos, la ventaja más señalada de las técnicas moleculares sobre las técnicas tradicionales era que las primeras permitían establecer una *cuantificación de las relaciones genéticas, no fenotípicas, entre especies.*

La evolución de las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos debe verse en ese contexto: un grupo de biofísicos y biólogos moleculares desarrollaron un conjunto de técnicas con aplicaciones muy diversas y que se adaptaron especialmente al problema de las homología genéticas. Este problema consistía en dar una estimación cuantitativa de la proporción de material genético (DNA) compartida por dos especies. La idea de fondo era sencilla: entre más genes compartan dos especies y, por tanto, entre más secuencias complementarias de nucleótidos compartan, más cercanas evolutivamente serán esas especies. Se trataba, pues, de un problema típicamente evolutivo que ninguna técnica utilizada hasta entonces había podido atacar de manera directa.

2.1.1 El contexto original de las técnicas de hibridación

El contexto en el que originalmente se desarrollaron las técnicas de hibridación fué el del ataque a uno de los problemas más importantes de la genética molecular, la síntesis de proteínas. Para ello fué necesaria la interacción de tres elementos: en primer lugar, el atrincheramiento de un fenómeno central de la genética molecular, la complementariedad entre los pares de nucleótidos de las dos cadenas del DNA o entre una cadena de DNA y su RNA complementario⁴. El fenómeno de la complementariedad de bases delimita la función de la técnica y explica la reacción de hibridación o reasociación en los ácidos nucleicos⁵. En segundo

⁴ La complementariedad entre las bases o nucleótidos de las dos cadenas del DNA (A=adenina, T=timidina, G=guanina, C=citosina) es la característica más sobresaliente del modelo de la estructura de DNA propuesto por Watson y Crick en 1953. La complementariedad explica los datos obtenidos por Chargaff acerca de la proporción en que se encuentran los cuatro tipos de nucleótidos en el DNA ([A] = [T] y [G] = [C]). En el modelo de Watson y Crick las dos cadenas se encuentran unidas por puentes de hidrógeno entre A y T y entre C y G. El enlace del par G:C es más fuerte que el del par A:T debido a que en el primer caso se forman tres puentes (enlaces) de hidrógeno, mientras que en el segundo solamente se forman dos. Se requiere, por ello, más energía para romper el primer enlace que para romper el segundo. En el caso del RNA, una molécula de una sola cadena en la que la timina se sustituye por uracilo (U), los enlaces complementarios con una cadena de DNA se forman entre A y U y entre G y C.

⁵ Utilizaré indistintamente las palabras hibridación, reasociación y renaturalización, si bien esta última fue descartada a partir de 1965, para designar la reacción química mediante la cual dos cadenas o regiones complementarias de DNA, se aparean y vuelven a formar los característicos enlaces de hidrógeno del DNA "nativo" (natural) después de haber sido separadas por un incremento en la temperatura (desnaturalización). Estos enlaces se forman entre los pares de nucleótidos complementarios del modelo de Watson y Crick (ver nota

lugar, fué necesaria la experimentación en torno a las propiedades físico-químicas de los ácidos nucleicos, así como de algunos otros fenómenos que podían manipularse para producir y medir (observar) la reacción de reasociación, que es el núcleo de la técnica. Este tipo de investigación tiene por objeto la delimitación de las condiciones experimentales satisfactorias en que funciona la técnica y, por tanto, de las variables que afectan su eficiencia. Este trabajo fué llevado a cabo por el grupo de J. Marmur, D. Lane, P. Doty y otros, quienes trabajaban en la Universidad de Harvard. Por último, las técnicas de hibridación estuvieron sujetas a presiones de selección muy específicas en cada uno de los diferentes sistemas experimentales en los que se les utilizó. En el caso del grupo de Washington, que fué el primero en utilizar estas técnicas en problemas evolutivos, el rendimiento y la velocidad a la que podían llevarse a cabo los experimentos y las mediciones constituyeron presiones de selección importantes que explican que, hacia 1961, se haya elegido a la técnica de hibridación del DNA-agar⁶.

Comenzaré describiendo el contexto en el que por primera vez se utilizó el fenómeno de la reasociación. Este fenómeno es el mismo que después se atrincheró en las técnicas utilizadas para cuantificar las homologías genéticas y posteriormente en la estabilización del DNA-satélite. El caso constituye un buen ejemplo del proceso de estabilización de un fenómeno.

El modelo de Watson y Crick (1953) de la estructura del DNA ha sido calificado no sólo como un momento culminante en la historia de la biología molecular, sino incluso como una especie de "mito fundador" de este campo. Si bien comparto las críticas de la última década a las narrativas que sitúan a este mito en el centro

anterior).

⁶ Las presiones de tipo económico (el costo de producción de una técnica o artefacto tecnológico), no siempre son determinantes en el proceso de estabilización de fenómenos internos a los sistemas experimentales, como hice notar en el capítulo anterior. En cambio, resultan determinantes en la producción de tecnología. Ello no quiere decir que las restricciones económicas no incidán en el montaje de un determinado sistema experimental. En el caso del grupo de Washington estas restricciones no fueron considerables al interior del sistema experimental (Britten, 1993 comunicación personal).

de toda reconstrucción histórica⁷, también es innegable que el modelo de la doble hélice ocupa un lugar privilegiado en el desarrollo de un programa de investigación para la genética molecular. El modelo de la doble hélice del DNA no era un modelo matemático sino, en buena medida, una representación pictórica y/o escultural de un arreglo molecular que sugería mecanismos para explicar una serie de fenómenos conocidos de la genética. Desde el primer artículo de Watson y Crick (1953) se sugería un posible mecanismo para explicar la función más básica del material genético, la replicación o función autocatalítica, partiendo del modelo de las dos hélices complementarias. En 1957 este mecanismo fué corroborado en una serie de experimentos realizados por M. Messelson y F. W. Stahl los cuales, como veremos adelante, guardaron relación con los experimentos que llevaron a la estabilización de la reasociación del DNA.

El modelo de Watson y Crick sugería, aunque no tan explícitamente, los pasos a seguir en el estudio de las *funciones heterocatalíticas* del DNA, esto es, su papel en la síntesis de proteínas. Gracias a experimentos como los de G. Beadle y E. L. Tatum, desde la década de los cuarenta se pensaba en la síntesis de proteínas como el paso fundamental para comprender la relación entre genotipo y fenotipo. Este era un problema central de la genética clásica, pero era prácticamente inaccesible con los métodos y técnicas de esa disciplina. Su solución requería del desciframiento del código genético (como lo había llamado Schrödinger en 1944, siguiendo a Haldane 1937) esto es, del código que permitiría traducir la información genética contenida en la

⁷ Las críticas coinciden en que, al centrarse en este "mito fundador", se reduce el amplio campo de la biología molecular al de la genética molecular (que es una disciplina de este campo). Abir-Am (1982), y más recientemente Zallen (1992), han elaborado críticas severas de esta perspectiva. Abir-Am (1982, 1984) ha hecho ver que tras de estas reconstrucciones históricas se encuentra un determinismo socio-histórico que quiere ver en "el camino hacia la doble hélice" (piénsese en el libro de Olby 1974) el rumbo inexorable de la biología de este siglo. Según Abir-Am es conveniente que el historiador de la ciencia guarde una distancia crítica con respecto a las reconstrucciones que los "héroes" (los científicos exitosos) hacen de su propia actividad, lo cual no ha caracterizado a la historiografía tradicional de este campo. La historia exitosa de Watson y Crick (narrada por ellos mismos en Watson 1968, y en Crick 1988, así como por narrativas tan dispares como la de Judson 1987 y Olby 1974), deja de lado numerosos procesos centrales para una reconstrucción satisfactoria de los orígenes del campo y sobreesignifica la importancia del modelo del DNA que, prácticamente, se ha convertido en símbolo estético de la ciencia de este siglo.

secuencia de nucleótidos del DNA, al lenguaje de los aminoácidos que constituyen a las proteínas⁸. Pero con el desciframiento del código genético no se agotaban las preguntas sobre la función heterocatalítica del DNA. Existía una pregunta más amplia que era la del papel que jugaban el DNA y otros ácidos nucleicos (RNA) en la biosíntesis de proteínas. Es en el contexto de este problema donde se desarrollaron originalmente las técnicas de hibridación. Véamos cómo ocurrió esto con más detalle.

Desde 1934 Joachim Hammerling había mostrado que la síntesis de proteínas ocurría en el citoplasma, lo que hacía sospechar que debía existir alguna especie molecular que jugara el papel de "mensajero" entre el núcleo, donde se localizaban los cromosomas, y el citoplasma. Hacia 1960 la investigación de varios grupos coincidió en determinar que la molécula del mensajero debía tener una composición bioquímica similar a la del DNA, tener una vida media corta, ser sintetizado continuamente y estar ligado a los ribosomas. También por esos años, se comenzó a asignar ese papel a alguna especie de RNA. Hacia los años cincuenta la evidencia que ligaba al RNA con la síntesis de proteínas era ya abundante. Los trabajos de diferentes grupos sugerían que este RNA mensajero se sintetizaba a partir de un templado de DNA, y ello implicaba la complementariedad de sus secuencias de nucleótidos⁹.

Sin embargo, las técnicas experimentales utilizadas por la mayoría de los grupos no permitían aislar este tipo especial de

⁸ Esta tarea la emprendieron en una primera etapa "teórica", el cosmólogo George Gamow y el propio Francis Crick, y finalmente fué resuelta en forma experimental por los grupos de Nirenberg, Matthei, Ochoa, Khorana y otros en los años sesenta. Para una reconstrucción de los trabajos sobre el código genético, ver Sankar (1989) y González (1994). El desciframiento del código constituyó, también, una de las condiciones restrictivas de las tradiciones descriptivistas a las que me referiré en el capítulo IV.

⁹ Los trabajos pioneros que reconocieron una similitud entre el RNA sintetizado en *E. coli* tras la infección con fago T2, y el DNA del mismo fago, fueron los de Elliot Volkin y Lazarus Astrachan (1956). Estos resultados se incorporaron en cuatro trabajos publicados en 1961: Jacob y Monod (1961), Brenner, Jacob y Meselson (1961), Gross et al (1961) y Hall y Spiegelman (1961). Otros grupos de investigación, como el de Jean Brachet en Bruselas, también trabajaban en el problema del mensajero y la localización de los ácidos nucleicos en la célula. El trabajo más importante para la caracterización del RNAM (RNA mensajero) fué el de Jacob y Monod, pues permitió integrar varias de estas líneas de investigación. En su trabajo, el RNAM se incorporó en el marco de un modelo general de la regulación genética. Para una historia de algunos de estos sistemas experimentales, ver Stent y Calendar (1978), Giacomoni (1993) y Burian (1995).

RNA. La evidencia de que había un tipo de RNA que actuaba como mensajero, cuya secuencia era complementaria a la del DNA y que, por tanto, podía "llevar" la información genética del núcleo al citoplasma, se obtuvo gracias a la construcción de la primera técnica de hibridización por Hall y Spiegelman en 1961. Las primeras estructuras híbridas de DNA y RNA (híbridos de DNA:RNA) se obtuvieron en el Departamento de Microbiología de la Universidad de Illinois en Urbana, en el Laboratorio de Sol Spiegelman (en Giacconi 1993 se encuentra una amplia reconstrucción de estos experimentos). El objetivo de Spiegelman se situaba explícitamente en "un ataque directo" al problema de la síntesis de proteínas.

A Spiegelman se le ocurrió utilizar el mecanismo de la complementariedad de las bases en el DNA para detectar un fenómeno distinto pero cuyo comportamiento parecía muy similar: la complementariedad de las bases de una cadena de DNA viral con las del RNA mensajero de una bacteria infectada por ese virus. Spiegelman supuso que una serie de enlaces complementarios entre DNA y RNA, dos tipos distintos de cadenas moleculares, le permitirían "reconocer" al RNA mensajero. Este, que era inestable y escaso, y por ello difícilmente localizable, podría ser detectado por su hibridación con el DNA viral, del que podían obtenerse cantidades relativamente abundantes.

A partir de 1958, en colaboración con Masayasu Nomura y después con Ben D. Hall, Spiegelman llevó a cabo numerosos experimentos buscando en las bacterias infectadas con fago T2 el RNA complementario al DNA viral. En algunos de estos experimentos ocurrían reacciones de hibridación. Esta reacción, que constituye el fenómeno que delimita la función de las técnicas de hibridación, se producía en condiciones experimentales adecuadas, que el grupo de Spiegelman se propuso especificar. Con ese fin decidieron modificar una serie de experimentos publicados hacía poco por Julius Marmur y Paul Doty (1959). Marmur y Doty no eran genetistas moleculares, sino biofísicos ocupados en caracterizar físicamente a los ácidos nucleicos. El trabajo de este grupo, ubicado en la Universidad de Harvard, constituyó el segundo elemento necesario para manipular la reacción de reasociación.

2.1.2 La investigación experimental en torno a la reasociación

A fines de los años cincuenta el grupo de Harvard, liderado

por J. Marmur, y al cual pertenecían P. Doty, C. L. Schilkdraut y D. Lane, encontró suficientes evidencias de que al elevar la temperatura de una solución de DNA nativo y enfriarla abruptamente se rompían los enlaces de hidrógeno que mantenían unidas a las dos cadenas complementarias, por lo que estas se separaban. A este proceso se le llamó "desnaturalización del DNA". La temperatura a la que ocurría la desnaturalización se designó como T_m (por "melting"), y poco después se determinó que tenía una magnitud específica en cada especie pues dependía de la proporción de enlaces guanina-citosina y adenina-guanina (G:C y A:T) de cada molécula.

La desnaturalización modificaba algunas características físicoquímicas del DNA. Esto se reflejaba, por ejemplo, en una alteración de su viscosidad, en la formación de bandas separadas en un gradiente de ultracentrifugación o en un incremento de la absorbancia de rayos ultravioleta. Utilizando diferentes técnicas experimentales se obtenían datos acerca de la modificación de estas características, las cuales se explicaban con el fenómeno de la desnaturalización¹⁰. Este comportamiento del DNA no era asombroso; la estructura de la doble hélice lo hacía previsible. Lo novedoso consistió en observar que, si la solución de DNA desnaturalizado se enfriaba lentamente, el DNA parecía recuperar las propiedades físicoquímicas que lo caracterizaban tales como su absorbancia de rayos u. v. su viscosidad. Las diferentes observaciones parecían apoyar la idea de que las dos cadenas separadas volvían a reasociarse y a reconstituir la estructura de doble hélice del DNA. A este fenómeno se le llamó entonces "renaturalización" y poco después (1963-64) sería rebautizado como reasociación. El fenómeno, de manera contraria a la desnaturalización, se observaba

¹⁰ Recuérdese que los fenómenos no son directamente observables en la mayoría de los casos. No se observan, por ejemplo, las cadenas de DNA separándose, aunque en este ejemplo existen micrografías electrónicas (datos) que pueden interpretarse, con un margen de confiabilidad, como mostrando a las dos cadenas de DNA separadas. Se requiere la manipulación de otros fenómenos, que alteran el comportamiento del fenómeno en cuestión, para "observarlos" o "medirlos" mediante la obtención de datos tales como la formación de bandas de un gradiente, o las gráficas de disminución en la absorbancia de rayos UV. Esto puede expresarse en términos del modelo de evolución de técnicas experimentales (Martínez y Suárez 1995) diciendo que toda técnica que tiene por objeto la reproducción de un fenómeno requiere del atrincheramiento de otros fenómenos en las subtécnicas de medición (observación) que la componen. En Ocasiones hablo de que "el fenómeno se observaba..." para referirme de manera abreviada al hecho de que "había suficientes observaciones o evidencias confiables sobre la (re)producción del fenómeno".

registrando la disminución en la absorbancia de rayos ultravioleta que mostraba la recuperación de las características del DNA nativo. De este modo el grupo de Harvard pudo distinguir tres tipos de DNA en sus experimentos: nativo, desnaturalizado y renaturalizado.

El fenómeno de la reasociación no parecía presentarse si la solución se enfriaba abruptamente (esto es, no se recuperaban las propiedades físicoquímicas de la molécula). Una explicación razonable era que al enfriar la solución con rapidez no se daba tiempo a que las especies complementarias "se encontraran" en la solución y se aparearan como en el modelo de Watson y Crick. En lugar de eso, parecían formarse agregados heterogéneos que no tenían las características del DNA nativo. Pero mostrar que la reasociación se presentaba con regularidad bajo ciertas condiciones era muy importante en ese momento. Watson y Crick habían sugerido en 1953 un mecanismo-modelo para la replicación del DNA, llamado "semiconservativo", en el cual las cadenas se separaban y cada una actuaba como molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria a partir de nucleótidos individuales. En este modelo, que permitía explicar la replicación del material genético, el DNA de una célula "hija" tenía una cadena proveniente de la célula "madre" y una cadena recién sintetizada (de ahí el nombre de "semiconservativo"). Si bien en 1957, como ya mencioné, Messelson y Stahl mostraron que este modelo de replicación era muy probablemente correcto¹¹, no estaba de más presentar diferentes enfoques y resultados que apuntaran en la misma dirección. Científicos de la altura de Max Delbruck y su alumno Gunther Stent habían puesto en duda el modelo de replicación semi-conservativo y la existencia del fenómeno de renaturalización del DNA, pues sostenían que las grandes cadenas del DNA harían imposible un reacomodo ordenado y que las hebras moleculares se enredarían entre sí una vez separadas, formando los agregados que de vez en cuando aparecían en los experimentos con ultracentrifugación.

El fenómeno se robusteció cuando en 1960 Marmur, Lane, Doty y

¹¹ El experimento de Messelson y Stahl, publicado en 1957, es un experimento clásico de la genética molecular -en realidad es una "serie de experimentos", reconocido por la elegancia y claridad de su diseño (ver Stent y Calendar 1978 y Holmes 1993). Para llevarlo a cabo, Mathew Messelson y Franklyn W. Stahl desarrollaron la técnica de ultracentrifugación en gradiente de densidad en cloruro de cesio, que después utilizaron el grupo de Harvard y el grupo de Spiegelman en las primeras técnicas de hibridación. Esta técnica les permitía separar las distintas especies de ácidos nucleicos (nativo, híbrido y reasociado) que se encontraban en solución.

Schilkdraut reprodujeron las evidencias a su favor utilizando dos enfoques sumamente distintos. Marmur y Lane (1960) mostraron la recuperación del 50% de la actividad biológica (transformadora) del DNA renaturalizado. Y en un segundo artículo (Doty et al., 1960) el grupo mostró la recuperación de las características físico-químicas del DNA utilizando diferentes procedimientos experimentales. Ambos artículos se publicaron en el mismo número de los Proceedings of the National Academy of Science. La intención era clara: mostrar que diferentes enfoques conducían al mismo resultado, la reproducibilidad del fenómeno de la reasociación.

Los experimentos de 1960 permitieron además una primera caracterización del fenómeno y, con ello, la posibilidad de construir las técnicas de hibridación. El fenómeno dependía de tres condiciones experimentales básicas: la velocidad de enfriamiento de la solución de DNA (que debía ser lenta), la fuerza iónica o pH bajo de la solución, y la concentración de DNA (que no es igual a la cantidad de DNA absoluto en solución, sino la concentración a la que se encuentran las dos cadenas complementarias de una molécula de DNA). El hallazgo de que la concentración del DNA era una de las condiciones para que se llevara a cabo la reasociación tuvo, en los años siguientes, una importancia vital para el grupo de Washington (ver las siguientes secciones y el capítulo III). Por un lado, permitía explicar que la tasa de la reacción aumentaría entre mayores fueran las probabilidades de que dos secuencias complementarias se aparearan; por otro, permitía caracterizar a la reasociación como una reacción química de segundo orden y entonces, partiendo de la teoría físico-química, hacer una predicción concreta: la reacción de reasociación no podría ocurrir en el DNA animal¹². La explicación era que la concentración de secuencias homólogas en el DNA animal era muy baja, debido tanto al gran tamaño del genoma como a su complejidad (número y diversidad de genes); ello impediría que dos cadenas homólogas "se encontraran" en la solución y pudieran establecer los enlaces de hidrógeno necesarios para su reasociación.

Esta predicción tuvo una gran importancia en el trabajo posterior del grupo de Washington; cuando en 1964 se observó la reasociación del DNA animal, la investigación de ese grupo se

¹² Recuérdese que todos los experimentos a los que me he referido se habían llevado a cabo con ácidos nucleicos virales y bacterianos.

dirigió por nuevos caminos, intentando explicar ahora ese "nuevo" fenómeno. Sin embargo, en 1960 la explicación de porqué el DNA animal no podría reasociarse se había robustecido mediante dos tipos diferentes de experimentos realizados por un estudiante del grupo de Harvard, en los cuales no fué posible detectar la reasociación en DNA animal. Los resultados corroboraron la caracterización fisicoquímica y teórica del grupo de Harvard pero, como señalé, unos pocos años después el grupo de Washington mostró que eran incorrectos pues la reacción de reasociación sí ocurría y era observable en el DNA animal. Los resultados contradictorios de ambos grupos no se explican por la incapacidad o la falta de habilidades del estudiante que realizó los experimentos en Harvard. Se trató más bien de un ejemplo de lo que Wimsatt (1981) ha llamado "ilusión de robustez": las expectativas del grupo de Harvard los llevaron a diseñar un sistema experimental en el que, como veremos, no existían las condiciones de producción del fenómeno.

Ahora bien, la importancia de los resultados experimentales del grupo de Harvard no radicaba en mostrar que el fenómeno de la reasociación se encontraba "en la naturaleza", sino en caracterizar las condiciones experimentales de su reproducción, lo cual hacía posible manipularlo en la construcción de nuevos fenómenos. En la conclusión del artículo de Doty et. al. (1960), los autores se refieren tanto a la posibilidad de que el fenómeno no se se presente en los sistemas biológicos, como a su posible utilidad:

"...although it is not as yet apparent whether the reformation of denatured DNA during slowly cooling has a biological counterpart, the demonstration that it does occur suggest a mechanism for genetic exchange in closely related DNA molecules (or recombination)...The second point is the recognition that the routine reduction of DNA into single strands and their specific reformation into essentially native molecules provides a means of creating entirely new DNA molecules" (subr. mio p.475).

Un año después (1961), Spiegelman y Hall utilizaron la caracterización físico-química realizada por el grupo de Harvard para construir la primera molécula híbrida de DNA (viral) y RNA (bacteriano). El atrincheramiento del fenómeno de la reasociación requería la reproducción de las condiciones experimentales determinadas por el grupo de Marmur. Al reproducir esas condiciones, Spiegelman y Hall construyeron la primera técnica de hibridación de ácidos nucleicos, gracias a la cual pudieron aislar,

por fin, la molécula del RNA mensajero que había sido buscada afanosamente en los últimos 25 años.

2.2 La evolución de las técnicas de hibridación

La posibilidad de aislar moléculas del RNA mensajero, un problema de la genética molecular, prometía la posibilidad de atacar otros problemas biológicos hasta entonces inaccesibles. Sin embargo, la técnica de Spiegelman y Hall presentaba aún numerosos obstáculos para su aplicación y reproducibilidad. Las variantes introducidas y seleccionadas en los años siguientes buscaban reducir esas limitaciones, así como diversificar las condiciones de aplicación de estas técnicas para adaptarlas a otros contextos y problemas experimentales.

El grupo de Washington logró desarrollar variantes que eran especialmente adecuadas para enfrentar el problema evolutivo de la cuantificación de homologías. E. T. Bolton, uno de los fundadores del grupo de Biofísica de la Carnegie Institution en Washington, se encontraba particularmente atraído por los procesos evolutivos y fué el primero, junto con B. J. Mc Carthy (del mismo grupo) en aplicar las técnicas de hibridación a este problema (Britten 1993, comun. personal). Este es un buen ejemplo de que la construcción de técnicas y de fenómenos no es más que las dos caras del proceso de construcción de conocimiento experimental, y de que el desarrollo técnico es condición de la construcción de nuevos problemas en estas tradiciones. Veamos cómo la variación y selección de las técnicas de hibridación produjo nuevos problemas y respuestas.

2.2.1 La variabilidad de las técnicas de hibridación

La estabilización de conocimiento requiere de largas series experimentales en las que cada experimento individual es diferente a los demás. La idea de que no es posible pensar en los experimentos como sucesos o eventos únicos ha sido ampliamente documentada (Latour y Woolgar 1979, Galison 1987, Collins 1988, Rheinberger 1993, 1993a, 1993b son algunos ejemplos). En estas series experimentales los objetos científicos se van estabilizando en lo que constituye, simultáneamente, la selección de las técnicas que promueven su (re)producción. Cada experimento individual debe

gran parte de sus características peculiares a la utilización de una técnica concreta, perteneciente a una población o tipo de técnicas.

Cuando hablamos de "un" tipo de técnica nos referimos en realidad a un conjunto de pasos o procedimientos experimentales que se llevan a cabo en un orden establecido (subtécnicas). Estos pasos o subtécnicas con frecuencia tienen su origen en diversas tradiciones y problemas de tipo experimental. Podemos, pues, ver a las técnicas experimentales como conjuntos estructurados de procedimientos. Con frecuencia estos procedimientos son realizados por diferentes miembros del mismo grupo de investigación, pues cada uno cuenta con diferentes habilidades manuales o prácticas. También se da el caso de que procedimientos particularmente complejos y/o especializados sean realizados por miembros de otros grupos de investigación. Así, entre grupos o tradiciones frecuentemente se da un intercambio de "cosas materiales", que generalmente funcionan como subproductos necesarios para la realización de una secuencia de subtécnicas en otro grupo. Este intercambio de partes o subproductos es un índice de la descomponibilidad de cada tipo de técnica y, por tanto, de la posibilidad de que sufra variaciones¹³. Veámos cómo se dió este proceso en las técnicas de hibridación a inicios de los años sesenta¹⁴.

La técnica de hibridación de ácidos nucleicos incluye, de

13 La variabilidad que es importante para la evolución técnica es la que genera variantes agregativas. "Decimos que una técnica T, cuya función F es la construcción y estabilización de un fenómeno dado, es agregativa respecto a una cierta descomposición en partes inducida por F si, o en la medida que, las partes (pasos o subtécnicas) pueden ser substituidas por otras cuyo origen y descomposición material puede ser muy diferente, pero cuya función es equivalente a la que substituye, en relación a la función F de T" (Martínez 1995, Martínez y Suárez 1995). Las variantes agregativas que se seleccionan son las que tienen efectos en la adecuación de la misma, esto es, aquellas que son causalmente relevantes para la reproducción de la función de la técnica. Estas nociones se elaboran detalladamente en los artículos citados; aquí es suficiente señalar que la agregatividad de una variante puede entenderse como aquella "parte" o función de la técnica que se presenta de manera independiente y está sujeta a selección.

14 La evolución de las técnicas de hibridación no se ha detenido y persiste en la actualidad. En la evolución de técnicas experimentales la extinción definitiva no parece ser un proceso frecuente; una técnica concreta puede desaparecer, pero no así el linaje al cual pertenece. Aunque ya no sea evidente el uso de una técnica o linaje de técnicas, generalmente ello se debe no a su extinción total, sino a su atrincheramiento en técnicas más novedosas y, en ese sentido, más complejas. Este proceso es el que ha venido ocurriendo a partir de finales de la década de los sesenta con las técnicas de hibridación, que ahora forman parte de las técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos. Este atrincheramiento requirió nuevas adaptaciones de las técnicas de hibridación, que ahora funcionan como subtécnica en una técnica más inclusiva y más compleja.

manera general, los siguientes pasos o procedimientos: 1) marcaje radioactivo del DNA o RNA que se quiere hibridizar, 2) purificación del DNA (y RNA, en ocasiones), 3) disociación, 4) fragmentación, 5) inmovilización, 6) reasociación, 7) separación de las cadenas sencillas y las moléculas reasociadas, 8) medición de la reacción de reasociación, 9) medición de la tasa de reasociación.

Algunos de los pasos o procedimientos no siempre se llevan a cabo, sin que ello impida la reproducción de la función de la técnica. Por ello, la secuencia de subtécnicas realizadas en un experimento particular (esto es, una técnica concreta) puede incluir un número mayor o menor de procedimientos, la cual constituye una posible fuente de variación técnica (ver Suárez y Martínez 1995). Por ejemplo, dependiendo del contexto experimental, los pasos 1, 4, 5 y 9 pueden eliminarse sin que ello sea letal para la reproducción de la función de la técnica. De hecho, en los contextos en que estas subtécnicas no son necesarias para producir las condiciones experimentales en que se aplican las otras subtécnicas, el no efectuarlas representa una ventaja adaptativa para esa técnica concreta. En cambio, existen procedimientos, como la subtécnica 6, que debido a que reproducen el fenómeno central de la técnica, el que delimita su función, son indispensables. Esta subtécnica, dada su importancia con respecto a la función de las técnicas de hibridación, presenta enormes restricciones a su variación.

En los casos en que una subtécnica puede omitirse, es el contexto material-experimental el que determina la reproducción de la función de la técnica. Por ejemplo, el marcaje radioactivo (paso 1) es necesario solamente si la medición de la reacción de reasociación y de la tasa de reasociación (pasos 8 y 9) se van a efectuar midiendo la radioactividad. De no ser así, efectuar el paso 1 representa un gasto extra de recursos materiales y de tiempo. El paso 4, en cambio, no es necesario si la hibridación se realiza con DNA procarionte, mientras que es necesario si se trabaja en un sistema experimental con DNA eucarionte. Como veremos, la observación que hizo el grupo de Washington en 1962-63, de que la reasociación en el DNA animal sí ocurría, hubiera sido imposible de no haberse incluido este paso 4, la fragmentación, en la secuencia original. Esto fué lo que le ocurrió a los miembros del grupo de Harvard, y de ahí concluyeron que la reasociación de DNA animal no era observable.

Se puede decir que la variante técnica que incluye la fragmentación fué causalmente relevante de la producción de la reasociación de DNA animal, una función que, como las funciones biológicas, no podría haberse anticipado a partir de la introducción de la variante. Este procedimiento parecía hacer más eficiente la reasociación de DNA bacteriano, pero de ninguna manera se podía anticipar que al llevarlo a cabo en otro contexto permitiría detectar la reasociación de DNA animal. Esta variante, como veremos, resultó fundamental en la construcción del DNA satélite del cual esta fué la primera observación. Volveré a ella en el siguiente capítulo.

Otro ejemplo de variante técnica causalmente relevante fué la inclusión del paso 5, la inmovilización del DNA en un compuesto polimérico. La inclusión de este procedimiento aumentaba la eficiencia y flexibilidad de la técnica, por lo que era muy frecuente llevar a cabo experimentos en que se realizara. La inmovilización permitía una mayor variación de las condiciones experimentales (pH, temperatura) en que se realizaba la reasociación. La técnica de DNA-agar, finalmente seleccionada por el grupo de Washington a inicios de los años sesenta se distinguía por la inmovilización del DNA en un gel de agar. En la siguiente sección me referiré a las causas que motivaron la selección de esta técnica.

Una segunda fuente de variación consiste en la alteración del orden en que se efectúan las subtécnicas. Este tipo de variación rara vez se observa en las técnicas de hibridación. El DNA podría marcarse radioactivamente, por ejemplo, después de ser purificado, pero esto tendría efectos negativos en la adecuación de la técnica, ya que el marcaje se realiza con mayor eficiencia cuando el DNA se encuentra *in vivo*.

En cambio, existen numerosos ejemplos de un tercer tipo de variación, de los cuales mencionaré solamente algunos. Este tipo de variación permite que el grupo de investigación o el científico realicen diferentes combinaciones de procedimientos seleccionando, en cada uno de los pasos, la técnica y el material más apropiados al experimento individual que se llevará cabo. Así, por ejemplo, el paso número 8, que consiste en la medición de la reacción de reasociación, esto es, en la observación de la modificación de las propiedades del DNA, puede llevarse a cabo siguiendo diferentes procedimientos, tales como: a) medir la actividad óptica del DNA de

una cadena, b) medir la absorción de luz ultravioleta por el DNA, c) medir la cantidad de DNA* (marcado radioactivamente) en solución, o d) medir la proporción de DNA reasociado que queda atrapado en una columna de hidroxapatita (HAP); y esto por mencionar los procedimientos más comunes. El resultado de estas variaciones no es la selección de una sola técnica, sino más bien la proliferación de estas en conjuntos o familias de técnicas adaptadas a diferentes problemas o a la caracterización de diferentes aspectos del mismo fenómeno u objeto. Esta proliferación cumple, además, una función importante en la estabilización de un fenómeno: una de las estrategias para generar confiabilidad en las observaciones consiste en la utilización de diversos procedimientos de medición. El resultado, pues, es análogo al de la evolución biológica, en la cual el resultado no es la sobrevivencia y adaptación de una "super-especie", sino la conservación de la variabilidad genética y la radiación adaptativa de las especies (ver Figuras 1 y 2). La caracterización y/o delimitación de un mismo fenómeno utilizando diferentes procedimientos experimentales en un mismo sistema experimental, a la cual llamé resonancia (capítulo 1), cumple una función epistemológica importante. Esta consiste en una primera estabilización del fenómeno, que es interna al sistema experimental.

Ilustraré con otro ejemplo esta fuente de variación en otro de los procedimientos que forman parte de las técnicas de hibridación, la extracción y purificación del DNA (paso 2). Ello permitirá señalar aspectos relevantes de la evolución técnica en un contexto social más amplio:

La extracción y purificación del DNA es el procedimiento más atincherado históricamente de todos los que conforman a las técnicas de hibridación. Con él, de hecho, se inicia a mediados del siglo XIX la llamada "bioquímica de los ácidos nucleicos". Como la mayoría de los procedimientos que conforman a las técnicas de hibridación, la extracción y purificación de DNA tuvo su origen en otra tradición experimental, la de la bioquímica de mediados a fines del siglo XIX, ocupada en caracterizar los componentes básicos de la célula: carbohidratos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

Las (sub)técnicas de purificación de DNA también se conforma(n) por una serie de procedimientos parciales. La historia de estas técnicas se inicia en 1869, cuando Johann Friedrich

Miescher encontró en leucocitos de pus un nuevo compuesto rico en fósforo y constituido por grandes moléculas, al que llamó "nucleína". El primer método de extracción y purificación de DNA desarrollado por Miescher constituye aún la base de las técnicas actuales: la precipitación con sodio. Este es, pues, el fenómeno responsable de la función de las técnicas de extracción de DNA. De hecho, una vez que se popularizó la extracción de DNA a partir del timo de ternera, al DNA se le llamó por un tiempo "timoato de sodio" (nombre que se usaba aún en la década de los años cuarenta). Hacia los años en que el grupo de Biofísica del Carnegie Institution comenzó a desarrollar y usar las técnicas de hibridación, este procedimiento se encontraba tan estandarizado, que el DNA purificado comenzaba a ser adquirible comercialmente. De modo que esta fuente de variabilidad no era ya fácilmente accesible a los investigadores. Sin embargo, a finales de los cincuenta, los distintos procedimientos de extracción de DNA usados por el grupo de Washington buscaban la estandarización de la purificación del DNA de cada especie. Así, el DNA bacteriano era purificado con el método de Marmur (1961), y el DNA viral se obtenía con el método de Grossman et. al. (ver Yearbook 1961-62). Pero hacia 1963, como dije, varias especies de DNA ya se conseguían comercialmente, como la de timo de ternera. Más aún, algunos DNA podían comprarse ya marcados radioactivamente, con lo que los científicos se evitaban el largo procedimiento de marcaje. El ahorro de tiempo que esto implicaba motivó que los sistemas experimentales que se montaran con estos tipos de DNA proliferaran.

En la actualidad los procedimientos de extracción se han estandarizado aún más. Prácticamente son cajas negras en la investigación, ya que se venden los estuches (*kits*) de extracción para cualquier tipo de DNA. Esta práctica relativamente reciente, que consiste en comprar productos "científicos comerciales" o sustancias altamente "tecnificadas", se inició durante la Segunda Guerra Mundial con la venta de isótopos radioactivos que solamente se producían en el ciclotrón de la Universidad de California en Berkeley (ver, por ejemplo, Creager 1993 y Kay 1993). A inicios de la década de los sesenta, el uso de sustancias comerciales era una de las manifestaciones del proceso de "molecularización de la biología" al que ya me referí. La demanda de este tipo de productos en la investigación (y la biología molecular es una de las protagonistas de la "Big Science") motivó su producción y

distribución masivas. Un proceso similar e íntimamente relacionado fué la "explosión" en las ventas de grandes artefactos tecnológicos utilizados en los laboratorios de biología experimental (Elzen 1986, Kay 1988, Rasmussen 1993).

La variabilidad en los procedimientos de una técnica es condición de la estabilización y selección (*standardización*) de aquellos que son más confiables. Entre los criterios de confiabilidad se encuentra la reproducibilidad de los resultados, un criterio tradicionalmente considerado como "científico". Pero otros criterios, tales como la disponibilidad comercial y el bajo costo, también tienen un impacto o relevancia en la reproducción de los sistemas experimentales. Si bien la dinámica de las tradiciones experimentales tiende a seleccionar los procedimientos que de manera más efectiva (esto es, cumpliendo con los diversos compromisos y recursos materiales) reproducen e incorporan los fenómenos que delimitan la función de una técnica, la evolución de técnicas experimentales, como todo proceso histórico, se encuentra sujeto a numerosas contingencias.

2.2.2 Adaptación y selección de la técnica de DNA-agar

La función original de la técnica de hibridación desarrollada por Sol y Spiegelman, con ayuda de los resultados del grupo de Harvard, consistía en la detección y purificación del RNA mensajero, una molécula escasa e inestable en el citoplasma celular. La técnica tuvo éxito: Sol y Spiegelman lograron purificar, al fin, a la especie de RNA mensajero que había eludido por años la acción de los experimentadores. Sin embargo, como señalé, la técnica era entonces (1958) costosa y consumía una gran cantidad de tiempo. En los experimentos originales, por ejemplo, se requerían de 3 a 5 días de ultracentrifugación en un gradiente de CsCl para separar el híbrido de DNA:RNA del resto de RNA del citoplasma. Era claro, pues, que se requerían procedimientos más eficientes y menos costosos. Las variantes técnicas que mejor ayudaron a cumplir con estos criterios se dieron en los procedimientos de inmovilización y separación de cadenas dobles y sencillas (pasos 5 y 7), y en la medición de la reacción (paso 8), de las cuales he mencionado algunas en el apartado anterior. Las propiedades de estas variantes incrementaron la adecuación de la técnica permitiendo una mayor reproducibilidad del fenómeno y la posibilidad de aplicar la técnica a otros sistemas experimentales.

En 1962 dos genetistas moleculares, E. K. F. Bautz y Ben Hall introdujeron una variante ingeniosa que consistía en inmovilizar el DNA en una columna de celulosa. Esto añadía una subtécnica a la secuencia original de Hall y Spiegelman, quienes llevaban a cabo la reacción en solución. Pero la hibridación en solución presentaba una serie de inconvenientes, pues permitía que se formaran enlaces entre las bases de la misma cadena de DNA, que flotaba libremente en solución. Este comportamiento obstaculizaba la reacción entre dos cadenas distintas y, por tanto, la función de la técnica. Al introducir la inmovilización se impedía que los nucleótidos de una cadena reaccionaran entre sí, pues la molécula quedaba fija a una superficie semi-sólida. De esta manera se dejaban libres sus enlaces de hidrógeno para que se reasociaran con los de las secuencias complementarias de otra molécula.

La inmovilización se realizaba mediante la fijación del DNA previamente desnaturalizado a una columna de fosfocelulosa acetilada. Este DNA-celulosa se hacía entonces reaccionar con el RNA, que se encontraba en una columna cromatográfica. El RNA no hibridizado se eluía fácilmente de la columna, mientras que el RNA hibridizado eluía a una temperatura más alta (65° C), y usando un buffer de baja salinidad. Este procedimiento permitía separar las cadenas sencillas y las cadenas dobles evitando la ultracentrifugación en gradiente de densidad, que era el proceso más lento y problemático¹⁵. Sin embargo, la variante de Hall y Bautz tampoco estaba libre de problemas, pues la preparación del DNA-celulosa era relativamente complicada y las diferentes operaciones (formación de híbridos, elución de RNA y elución de híbridos de RNA) tenían que realizarse a diferentes temperaturas y con buffers distintos. La técnica seguía siendo aún muy laboriosa.

Casi al mismo tiempo, Ellis T. Bolton y J. McCarthy (1962), del grupo de Washington, desarrollaron una columna más simple que también aprovechaba las ventajas de la inmovilización. Bolton y McCarthy eran integrantes del grupo de Biofísica, cuyo trabajo se distinguió posteriormente por la utilización de esta nueva variante. En ésta, el DNA de una sola cadena era inmovilizado en agar (3% agar, ó 0.5ml DNA/ml agar), un polímero de alto peso

¹⁵ Al tiempo que había que esperar para que se llevara a cabo la separación del DNA de cadena doble y sencilla mediante ultracentrifugación, se añadía el hecho de que no había muchas ultracentrífugas en ese entonces. Solo algunos laboratorios bien equipados (y financiados) contaban con ellas (ver Elzen 1986).

molecular que al enfriarse forma una especie de gel. La preparación de DNA-agar, a diferencia de la preparación de DNA-celulosa, no era un proceso laborioso; requería sobre todo habilidad manual para lograr que el agar se enfriara en forma homogénea. A esta variante, el grupo de Washinton añadió otra de gran utilidad; el DNA-agar era incubado con RNA marcado radioactivamente (RNA*) y luego era transferido a una columna cromatográfica donde, después de varias "lavadas", las moléculas híbridas de DNA:RNA* se elufan con buffers de baja salinidad. El marcaje radioactivo permitía una cuantificación más sencilla de la proporción de moléculas híbridas. Pero esto no fué todo: esta variante permitía la reacción de hibridación entre el DNA-agar y DNA de una sola cadena de otra especie, formando así híbridos de dos especies diferentes de DNA.

La posibilidad de que se reasociaran dos moléculas diferentes de DNA abrió la posibilidad de que las técnicas de hibridación se utilizaran en problemas completamente diferentes, los evolutivos, en los cuales se encontraba interesado Bolton, líder del grupo de Washington, desde hacía varios años (Britten 1993, comunicación personal). Con esta variante, y actuando en otro contexto, la técnica adquirió una nueva función. Además, la variante de Bolton y McCarthy era sumamente adaptable a diferentes condiciones experimentales como pH y temperatura, por lo que el grupo de Washington comenzó a utilizarla en diferentes problemas y sistemas experimentales.

Un año después, en 1963, otro miembro del grupo de Washington, Roy Britten, desarrolló una columna similar. Britten explotó el hecho de que la irradiación con rayos UV forma enlaces cruzados (cross-linking) entre el DNA de una sola cadena y la celulosa. Esta reacción permitía unir el DNA a un soporte sólido; la hidrización y elución del RNA híbrido y no híbrido se llevaba a cabo como en la columna de DNA-agar, con resultados similares. Sin embargo, los sistemas experimentales montados por el grupo de Washington favorecieron la selección de la técnica del DNA-agar de Bolton y McCarthy. Entre otros criterios, el más importante fué que la reacción de hibridación entre dos cadenas de DNA, el fenómeno central que se buscaba reproducir en los problemas evolutivos, no se llevaba a cabo con tanta eficiencia en la variante de Britten.

Un procedimiento más sencillo para formar cadenas híbridas fué desarrollado por Agnar P. Nygaard y Ben Hall (1963). Este se basaba

en la observación de que los filtros de nitrocelulosa retienen el DNA de una sola cadena (y el RNA ligado a él), pero en cambio no retienen el RNA libre cuando estas moléculas se pasan a través de esos filtros bajo ciertas condiciones iónicas (0.3 a 0.9 M KCl). Esta técnica, sin embargo, tenía que realizarse bajo condiciones experimentales restringidas (pH, temperatura), y por tanto no permitía introducir fácilmente variables que permitieran modificar los experimentos.

Por último, en 1963 Spiegelman y David Gillespie introdujeron una técnica muy similar a la anterior (ver Giacomoni 1993). En esta variante una solución de DNA de una sola cadena en buffer de alta salinidad se hacía pasar por un filtro de nitrocelulosa, con lo cual el DNA se unía al filtro. El filtro se secaba y "horneaba" por dos horas a 80° C en una cámara de vacío. Cuando el filtro se incubaba con RNA radioactivo, se formaban los híbridos de DNA:RNA*. El RNA* podía retirarse fácilmente, con buffer de baja salinidad, lavarse, tratarse con RNAasa y contarse. Era muy poco el RNA* no hibridizado retenido por los filtros. La ventaja de esta técnica, como la del DNA-agar, consiste en que el DNA de una sola cadena está inmovilizado, lo cual reduce las interacciones entre las dos cadenas complementarias de esta molécula. Esta variante se convirtió en esos años en la técnica de hibridación más utilizada en la genética molecular y la ingeniería genética, pero no en estudios evolutivos, lo cual es un ejemplo de que la evolución técnica no conduce al establecimiento de una sola técnica. De hecho, la diversidad de problemas y sistemas experimentales favorece la diversidad técnica, y viceversa¹⁶.

En el marco de una explicación sociologista podría decirse que

¹⁶ El desarrollo de estas técnicas ha continuado en las tradiciones de la genética molecular, a las cuales no me referiré en este trabajo. El descubrimiento de las endonucleasas de restricción en 1970 hizo posible la obtención de segmentos de DNA correspondientes a regiones únicas del genoma. Unos años después, E. M. Southern de Edimburgo, desarrolló una técnica de hibridación (Southern blot) que ofreció la posibilidad de identificar qué fragmentos de DNA codifican para una especie determinada de RNA. Entre otras cosas, esta técnica es muy útil para el mapeo de genomas. Otras técnicas similares (Northern blots, DNAC, etc.), que también dependen de la formación de estructuras helicoidales que contienen una cadena de DNA y otra de RNA, han sido utilizadas posteriormente en estudios evolutivos en los que se comparan secuencias de genes (DNA) o mensajeros (RNA) específicos, y en los cuales el primer paso es el aislamiento de la especie molecular mediante una reacción de hibridación. En este caso la hibridación se ha convertido en uno más de los procedimientos que constituyen a las técnicas de secuenciación, las cuales son en la actualidad la familia de técnicas más utilizadas en la construcción de árboles filogenéticos moleculares.

el grupo de Washington no adoptó la variante de Spiegelman y Gillespie porque la técnica del DNA-agar había sido desarrollada por dos miembros del grupo, Bolton y McCarthy. Pero este hecho, la importancia de las relaciones entre personas, no necesariamente constituye un elemento irracional o "extracientífico" de la evolución técnica; después de todo, la técnica de DNA-agar era la que mejor conocían y, por tanto, la que utilizaban y manipulaban con mayor habilidad los miembros del grupo de Washington.

La elección de la técnica del DNA-agar por el grupo de Washington entre 1962 y 1965 se puede explicar con el modelo de evolución de técnicas por otras razones que también formaban parte del contexto material-experimental. En primer lugar, el método de Spiegelman y Gillespie reducía la tasa de reasociación del DNA, efecto que no ocurría al utilizar la técnica del DNA-agar. Como se verá en el siguiente capítulo, en 1964 el estudio de la anomalía en las tasas de reacción se convirtió en el objeto de estudio más importante de este grupo y por lo tanto esta era una limitación fundamental que impedía el uso extendido de la técnica de Spiegelman y Gillespie en los problemas que le interesaban al grupo de Washington.

En segundo lugar, la flexibilidad de la técnica del DNA-agar era muy grande, mayor que la de la variante de Spiegelman y Gillespie. La selección de ésta última en la genética molecular condujo a una mayor "standardización" de los procedimientos de esta disciplina, la cual ha sido una de las condiciones fundamentales para que estas técnicas se reproduzcan comercialmente en la ingeniería genética. La plasticidad o versatilidad de la técnica del DNA-agar, en cambio, se hace explícita al enumerar los diferentes sistemas experimentales en que la utilizaba el grupo de Washington hacia 1962: desde experimentos para medir la tasa de producción del RNA mensajero y el fenómeno de la transducción (fenómenos típicos del dominio de la genética molecular de los sesenta), como el problema de la cuantificación de homologías evolutivas (un problema clásico de la biología evolutiva y, por supuesto, de la naciente Evolución Molecular). La variante de DNA-agar era, pues, más "generalista". La inmovilización del DNA en agar era compatible con las variantes en las otras subtécnicas, lo que la hacía particularmente adecuada para adaptarse al tipo de problemas que entonces concentraron la atención del grupo: la reasociación de DNAs de especies diferentes.

2.3 La cuantificación de homologías evolutivas

Los miembros del grupo de Biofísica, como lo indica su nombre, se habían formado en disciplinas ajenas a la biología evolutiva. Como la mayoría de los grupos interesados en los sesenta en la evolución a nivel molecular, su objetivo consistía en utilizar y desarrollar nuevas técnicas experimentales con las cuales obtener resultados que enriquecieran el marco reconocido de la biología evolutiva: la Teoría Sintética. Sin embargo, conforme utilizaban técnicas novedosas, estos grupos fueron construyendo un nuevo dominio para lo que sería la Evolución Molecular. La heterodoxia de muchas de las respuestas del grupo de Washington ante sus hallazgos sugiere a un "territorio de nadie" que solamente sería ocupado al la consolidarse la nueva disciplina en la siguiente década.

Los primeros experimentos en los que el grupo de Washington atacó un problema evolutivo, se realizaron en 1962¹⁷. Estos experimentos formaban parte del que era entonces el objetivo central del grupo: la exploración de las posibles aplicaciones de la técnica de DNA-agar "a problemas biológicos de importancia fundamental" (Yearbook 1962-1963, p.303). Fue alrededor de esta variante de la técnica de hibridación y de sus potenciales aplicaciones, que se organizó el trabajo de investigación del grupo. La técnica de DNA-agar era considerada "sumamente versátil", y la lista de problemas en que la utilizaron así lo confirma: cinética de la síntesis de RNA, fraccionamiento de ácidos nucleicos

¹⁷ Los resultados obtenidos por el grupo, formado originalmente por E. T. Bolton, R. J. Britten, T. J. Byers, B. Hoyer, B. J. Mc Carthy y R. B. Roberts, se encuentran en los Reportes publicados en los Anuarios (Yearbooks) de la Carnegie Institution de Washington. Algunos de los experimentos realizados, resultados y, sobre todo, especulaciones, no se publicaron en revistas del área. Britten (1993, comunicación personal) recuerda la escasa "presión" que sentía en esos años por publicar rápidamente sus resultados. El grupo de investigadores involucrados en los mismos problemas era reducido, los resultados se comunicaban personalmente y todos los participantes sabían a quien "perteneían" determinados resultados. En esta investigación he utilizado los Reportes de los Anuarios de 1960-61 a 1967-68, proporcionados amablemente por Roy Britten.

complementarios", transcripción de información genética en bacterias y "una medición de la relación genética entre organismos" (p.303). Britten (1993 comun. personal) ha señalado que la diversidad de problemas que en un primer momento enfrentaron los miembros del grupo de Washington probablemente tenía que ver con una cierta dosis de ingenuidad: como biofísicos, se enfrentaban al nuevo campo de la biología molecular desconociendo la amplitud y complejidad de cada uno de estos problemas. Sin embargo, la diversidad original de sus intereses se explica también por las propiedades objetivas de la técnica que habían ayudado a desarrollar, esto es, lo que llamaban su "versatilidad". En los años siguientes el grupo fué restringiendo el rango de sus intereses, tendencia que culminó en 1964, cuando decidieron concentrarse por completo en las homologías genéticas entre especies.

2.3.1 La cuantificación de homologías genéticas

La idea de aplicar la técnica a cuestiones evolutivas tuvo su origen en los experimentos de reasociación de RNAm viral y DNA de *E. coli*, que descendían del problema original atacado por Spiegelman con la técnica de hibridación. Los resultados de experimentos similares usando la variante del DNA-agar les sugirieron que la técnica podría servir para cuantificar la homología genética entre especies. Los resultados indicaban que existía una hibridación prácticamente total entre las moléculas provenientes de virus de la misma especie, que contrastaba con una casi nula interacción entre las moléculas del virus y su bacteria hospedera. Asimismo, existía una gran proporción de reasociación entre las moléculas provenientes de ciertos tipos de virus (por ejemplo entre T7 y T2), y una nula interacción con el DNA proveniente de otro tipo de virus (T4). Parecía claro, pues, que la formación de duplex dependía de la especie de DNA utilizado y que la reacción era altamente específica. Así pues, la idea de aplicar las técnicas de hibridación al problema de las homologías evolutivas (un problema conceptualmente lejano al de la cinética

¹⁰ Este problema tenía una gran aplicabilidad potencial, pues con el refinamiento de la técnica sería posible aislar diferentes genes o productos génicos específicos (RNAm). A partir de la década de los setenta, con el descubrimiento de las enzimas de restricción, se desarrollaron otras técnicas más eficientes para llevar a cabo este procedimiento (ver la nota 16).

del RNAm), se desarrolló a partir de los mismos resultados experimentales y de la posibilidad material de que la técnica se utilizara en otros contextos experimentales.

Resultaba fácil especular sobre las posibles ventajas de la técnica de DNA-agar al aplicarla a este problema evolutivo. El uso de esta técnica permitiría cuantificar la relación filogenética entre diferentes especies a nivel genético, y no a nivel fenotípico como hasta entonces se había hecho. Los intentos anteriores por cuantificar relaciones filogenéticas tenían una larga historia en la biología evolutiva, pero las respuestas (Haldane 1937, Simpson 1953) eran sumamente insatisfactorias y locales. En 1962, sin embargo, las mediciones de homología genética incluían todavía un rango de problemas muy diferentes, la mayoría de los cuales tenían que ver con la síntesis de proteínas y no con la respuesta a problemas evolutivos.

El grupo de Washington, al igual que todos los grupos que dieron lugar a la Evolución Molecular, partió del reconocimiento a los postulados de la genética molecular. La secuencia de nucleótidos del DNA de cada especie representaba el potencial genético total de los organismos y, por tanto, las secuencias comunes indicaban similitud genética en diferentes especies¹⁹. Con las nuevas técnicas experimentales, la "medición física" (Yearbook 1962-63 p.320) de las homologías genéticas era una clara posibilidad. Pero la utilización de la técnica de DNA-agar parecía tener también otras ventajas frente a los procedimientos tradicionales de la biología evolutiva. El grupo de Washington estaba conciente de estas ventajas y las usaba para argumentar a favor de la legitimidad de los nuevos procedimientos. En el Anuario 1962-63, por ejemplo, se señalaban las limitaciones del enfoque tradicional de la genética:

"The presence of genes in common may be taken as a guide not only to taxonomic relationships, among organisms, but also to probable evolutionary relationships [...] However, reproductive isolation of distantly related forms precludes the determination of gene similarities by means of the usual methods of genetics" (*ibid.* p.319).

¹⁹ Esta idea, mejor formulada con el concepto de "moléculas informacionales", es distintiva de la Evolución Molecular. Le dedicaré atención especial en el capítulo IV, ya que fué en las tradiciones descriptivistas (Zuckerkandl y Pauling 1965a) donde se encontró en el centro de la discusión acerca de qué era un carácter molecular.

La cita ilustra una característica constante de los evolucionistas moleculares: su convicción de que los métodos y procedimientos utilizados por ellos eran superiores a los métodos tradicionales de la biología evolutiva. Este apego a los resultados obtenidos con los procedimientos de la nueva biología molecular es fácilmente observable en los científicos pertenecientes a tradiciones experimentales. La misma actitud se ilustrará en los siguientes capítulos (III y IV). Una pregunta que podríamos hacer, sin embargo, es ¿en qué sentido estaban justificados para sostener la superioridad de sus métodos?

Ciertamente, la técnica de DNA-agar permitía obtener resultados que no podían obtenerse con las técnicas tradicionales. Pero algunas de sus "ventajas" eran, al menos entonces, potenciales. Por ejemplo, utilizando la técnica del DNA-agar sería posible distinguir, *en principio*, entre la presencia y la actividad de un gene homólogo entre dos especies:

"Thus, RNA molecules that interact with DNA indicate phenotypic similarities; cross-reacting DNA molecules reveal genotypic similarity" (*ibid.* p. 320).

De este modo se podría distinguir el parecido fenotípico del genotípico, lo cual era imposible con los métodos de la genética mendeliana. Pero en realidad existían muchas complicaciones que impedían que esto se llevara a cabo; entre otras, estaba la dificultad de identificar los mensajeros de cada gene, así como los caracteres que correspondían a cada gen individual de una muestra representativa. En cambio, otra de las ventajas que se anunciaban de las nuevas técnicas era más realista y se hizo manifiesta al medir la homología entre especies bacterianas clasificadas como Enterobacteriaceae. La técnica de DNA-agar cumplía una función que claramente no podían cumplir las técnicas tradicionales:

"The results presented demonstrate the potential usefulness of procedures which discern genetic homology at the molecular level. Among bacteria especially, where there exist only the faintest paleontological record and the simplest of all the ontogenetic processes, the molecular approach seems most promising for understanding evolutionary relationships" (p.322).

En efecto, desde sus primeras aplicaciones las técnicas moleculares mostraron ser muy útiles para estudiar las relaciones filogenéticas en los procariontes (bacterias), grupo de organismos

en el que los parámetros morfológicos tradicionales no eran de mucha ayuda. Aún en la actualidad éste hecho persiste como uno de los argumentos más socorridos por los taxónomos moleculares para referirse a la superioridad de sus técnicas sobre las de la paleontología, la anatomía y la embriología. Es en este campo donde la construcción de filogenias moleculares ha resultado más fructífera y, de hecho, ha inducido un cambio en nuestras clasificaciones seguramente no visto en toda la historia de la biología moderna²⁰. Sin embargo, tampoco fueron las técnicas de hibridación las responsables de estos avances; hubo que esperar al desarrollo de técnicas más precisas, que proporcionaban una mayor "resolución", para obtener esos resultados (ver, por ejemplo, Avice 1994).

Ahora bien, en el transcurso de sus experimentos con bacterias, el grupo de Washington observó que la hibridación entre una molécula de DNA y otra de RNA era más eficiente que la reacción entre dos moléculas de DNA. Para obtener la misma cantidad de hibridación que con RNA, se les ocurrió cortar el DNA en fragmentos haciéndolo pasar a través de un filtro a grandes presiones. De este modo se introdujo una variante más en la técnica, el procedimiento de fragmentación (paso 4 de la técnica). El hecho de que la fragmentación incrementara la tasa de reasociación del DNA sugirió dos líneas más de investigación: por un lado, la necesidad de construir bombas de presión más eficientes; por otro, la necesidad de estudiar más a fondo la cinética de la reacción²¹. Ambos problemas son el objeto del siguiente capítulo.

Volviendo a los experimentos para cuantificar homologías

²⁰ La construcción de filogenias moleculares hizo ver la artificialidad de las clasificaciones biológicas tradicionales, estableciendo la pertinencia de un número mayor de Reinos en los que, por lo menos, se distinguen dos Superreinos: Monera y Eucariota. Trabajos más recientes han concluido que Monera es en realidad polifilético (ver, por ejemplo Woese 1987).

²¹ Aquí se vé, de nuevo, el proceso de construcción de problemas en las tradiciones experimentales. La necesidad de mejorar la acción de una técnica y de explicar su funcionamiento, se puede convertir en un problema científico legítimo dada la íntima conexión entre técnica y objetos científicos. Los estudios sobre la cinética de la reacción y el efecto de la fragmentación tendrían una importancia especial en los años venideros, pues fué en ese contexto donde se propuso la existencia de secuencias altamente repetitivas en el DNA animal ("DNA-satélite"). La introducción de la fragmentación fué, en última instancia, la condición experimental más relevante en la construcción del DNA-satélite.

genéticas, estos se extendieron pronto a más especies. Los organismos cuyo DNA se utilizó en 1963 habían sido extraídos de *E. coli*, salmón, ternera, conejo, cobayo, hamster, rata ratón y humano. Estos experimentos constituían de hecho una serie de anomalías, ya que de acuerdo a la caracterización del grupo de Harvard la reasociación de DNA animal sería inobservable. Pronto, una parte del grupo a cargo de Britten se dedicaría de tiempo completo a estudiar dichas anomalías, las cuales estaban relacionadas con la introducción del procedimiento de fragmentación y con la necesidad de estudiar la tasa de reacción. En ese momento, sin embargo, los miembros del grupo de Washington no buscaban más que confirmar las relaciones filogenéticas establecidas con los métodos de los taxónomos tradicionales para legitimar el uso de las técnicas de hibridación. El valor de sus experimentos residía, sobre todo, en el establecimiento de los límites de resolución y la versatilidad de la técnica de DNA-agar. El hecho de que los resultados obtenidos con esta técnica concordaran con los de la biología tradicional era una muestra de la utilidad de la nueva técnica molecular, y le confería robustez a las filogenias obtenidas de este modo. Este proceso, llamado calibramiento, ha sido muy importante para legitimar el uso de técnicas moleculares en problemas evolutivos tradicionales.

Los experimentos de hibridación de DNA animal reflejaban una interacción constante del 20% entre cada par de especies. El grupo de Biofísica concluía que algunas secuencias genéticas podrían haber sido altamente conservadas durante la evolución. Esta misma idea estaba siendo desarrollada al mismo tiempo por otros grupos, como el de Margoliash y Smith (1965) y, con más detalle, por Zuckerkandl y Pauling (1965). La coincidencia en las conclusiones del grupo de Washington y estos grupos vá más allá de este resultado. Los tres grupos eran originarios de tradiciones experimentales que utilizaban distintas técnicas con el fin de construir comparaciones filogenéticas, una labor típicamente descriptivista²². Al compartir un núcleo de problemas comunes, y una perspectiva basada en el uso del método comparativo, no es

²² En el caso de Pauling y Zuckerkandl, y de Margoliash y Fitch, las técnicas utilizadas eran las de la secuenciación de aminoácidos, que permitían la comparación de proteínas homólogas. En el capítulo IV me referiré al trabajo de estos dos grupos, más exitosos que el grupo de Washington en la conformación de tradiciones descriptivistas.

casual que sus resultados coincidieran en varias ocasiones. Por ejemplo, los resultados de 1964 se obtenían al calibrar los experimentos de hibridación entre primates y otros mamíferos (mono rhesus, baboon, chimpancé, mono lechuza, puerco espín, ratón y otros) con los de la paleontología y la clasificación taxonómica tradicional. Si bien el grupo de Washington no intentó calibrar la magnitud de las similitudes y diferencias de secuencias con una escala temporal, sus conclusiones semejan lo que poco después se conocería como la hipótesis del "reloj molecular" de Zuckerkandl:

"... the similarities in polynucleotide sequences may be related to the time at which the lines of organisms we examine in the present diverged from one another in the geologic past according to the paleontologist's judgment" (p.371, ver fig 74, p.394).

Esta idea, de que puede haber una relación lineal entre la similitud de una secuencia y el tiempo de divergencia entre dos especies, es un elemento distintivo del dominio de la Evolución Molecular y era impensable -como explicaré en el capítulo IV- desde la perspectiva de la biología evolutiva organizmática. Todos los resultados del grupo de Washington, sin embargo, se intentaban incorporar en el marco de la teoría evolutiva de la Síntesis. En este sentido destaca su apego a la interpretación seleccionista de la evolución²³. Por ejemplo:

"If the changes occurred at random throughout the genome there would be no large fraction common to a diverse group. It is evident that this group of genes had some special characteristic that enabled it to resist change over periods of hundred of million of years" (p.395).

Pero a pesar de su interpretación dentro de la ortodoxia seleccionista, el cambio no azaroso a nivel molecular era explicado (ahora consideramos que de manera errónea) proponiendo mecanismos heterodoxos que no eran reconocidos por los evolucionistas tradicionales. Estos incluían la pérdida de genes enteros en eventos únicos de delección y mecanismos de reposición masiva. Sus cálculos los llevaban a sugerir la existencia de delecciones grandes (1000 nucleótidos por evento), ocurriendo una cada 75 años, o una

²³ Esta posición seleccionista la ha conservado hasta la actualidad, con matices, Roy Britten, quien ha dedicado una buena parte de sus experimentos y especulaciones después de 1968 a encontrar una función adaptativa para el DNA satélite. Me referiré a esto en el siguiente capítulo.

cada 60 años si se restaban las deleciones letales, con lo cual se explicaría la tasa de divergencia observada. Debido a que con estas deleciones se perdería DNA, el grupo sugería la existencia de mecanismos de reposición del material perdido. Entre sus conjeturas acerca de este tipo de mecanismos se encontraban la duplicación de DNA, la cual podría proporcionar muchas copias de ciertos genes²⁴, y la introducción de nuevo DNA por infección viral (hipótesis relacionada con sus trabajos sobre el virus lisogénico lambda). Estos mecanismos, reflexionaban los autores, también podrían perderse. Por ejemplo, una enzima de adición se podría perder por mutación o se podría adquirir inmunidad ante infecciones virales (acarreadoras de genes), lo cual supuestamente explicaría la existencia de los "fósiles vivientes". De todas estas ideas (la deleción de grandes secuencias, la duplicación, la conservación de especies fósiles), que constituyen una mezcla de especulaciones de todo tipo, solamente algunas, como la duplicación del DNA, se establecerían por otros medios.

De modo que si bien este grupo de biofísicos y biólogos moleculares eran "darwinistas", mostraban una mayor libertad para sugerir mecanismos hipotéticos que los biólogos tradicionales, apegados a la teoría clásica de la genética y de la selección natural, hubieran descartado de principio. Desde los primeros trabajos de este grupo de biofísicos comenzó a emerger una visión más dinámica del genoma de aquella que tenían los genetistas clásicos y de poblaciones. La visión de un genoma plástico es una de las características más distintivas de la nueva disciplina.

2.3.2 El declive de las mediciones de homología

Al año siguiente (1964-65) los experimentos del grupo de Washington se concentraron en la medición de homologías de plantas y animales. Los resultados de nuevo coincidían con la taxonomía tradicional de los grupos elegidos: los DNA de las especies

²⁴ La proposición de esta hipótesis para explicar un fenómeno que después se comprobaría inexistente parece "profética". Una vez que Britten y Kohne descubrieron el DNA satélite (capítulo III), la hipótesis de la duplicación del DNA tuvo un dominio al cual referirse. Poco después, se atrincheró también en la explicación de las homologías entre las diferentes cadenas de globinas que dieron Zuckerkandl y Pauling en 1965 (ver capítulo IV). Actualmente se considera que el mecanismo de la duplicación es uno de los mecanismos más importantes que explican el "exceso" de DNA en las células eucariotes.

membros de la familia *Leguminosae* interactuaban entre si en mayor grado de lo que lo hacían con otra dicotiledonea, (*Nicotiana glauca*, tabaco) y aún menos con una monocotiledonea (centeno). Los resultados por primera vez aportaban, también, información nueva: dentro de las leguminosas la diversidad genética relativa parecía ser por lo menos tan grande como la que existía entre Ordenes de mamíferos tan distintos como el ser humano y el ratón. La causa de esta gran diversidad genética vegetal era desconocida por los autores, si bien sugerían que la domesticidad podría haber acelerado el proceso de divergencia entre las leguminosas.

Pero el grupo de Washington creyó confirmar la gran diversidad genética de los vegetales con otra serie de experimentos, en los que mostraron la ausencia total de interacción entre el DNA de una monocotiledonea (Centeno) y el de una dicotiledonea (chicharo). Ello parecía indicar un cambio evolutivo muy rápido en las secuencias homólogas de estas especies. Sin embargo, lo que los resultados mostraban eran los límites en la resolución de la técnica de DNA-agar. La medición de homología genética entre especies animales había indicado que entre los peces y los primates, cuyos ancestros comunes vivieron hace 450 millones de años, aún podía detectarse una cierta similitud. En cambio, el ancestro común de monocotiledoneas y dicotiledoneas debió haber vivido hace "apenas" unos 135 millones de años, y sin embargo la homología había desaparecido por completo. Gracias a los resultados de otros grupos de investigación, que han utilizado otro tipo de técnicas para detectar homologías, se sabe que, en realidad, sí existe homología genética entre mono y dicotiledoneas. ¿Cuál fué el problema del grupo de Washington?. Se había llegado, simplemente, al límite de la utilidad/adaptación de las técnicas de hibridación en este sistema experimental.

La adaptación técnica es una propiedad contextual al problema que se busca resolver. El sistema experimental en el que se utilizaba la técnica del DNA-agar no permitía medir homologías evolutivas entre organismos (plantas vasculares) en donde se suponía que debía de hacerlo. Pero la adecuación de la técnica de DNA-agar disminuyó, sobre todo, debido a que en esos años se desarrollaron y especializaron otras técnicas más eficientes y confiables para atacar el mismo problema. Un problema experimental es una especie de hábitat que puede ser colonizado por diferentes enfoques y métodos (técnicas, artefactos, prácticas), que en

conjunto forman nichos estables. Entre las diferentes técnicas que se enfocaron al mismo problema, se encontraban la secuenciación de aminoácidos y posteriormente las de secuenciación de ácidos nucleicos, que finalmente desplazaron a las técnicas de hibridación. El campo de los estudios de la evolución a nivel molecular estaba listo, a mediados de los años sesenta, para ser "invadido" por diferentes técnicas experimentales provenientes de la bioquímica y la genética molecular. Y a un nivel local no debemos olvidar que el sistema experimental del grupo de Washington sufrió hacia 1964 un desplazamiento hacia otro tipo de problemas, los de la cinética de la reacción de reasociación.

CAPITULO III. TRADICIONES EXPERIMENTALES DE LA EVOLUCION MOLECULAR. PARTE 2: EL DNA SATELITE

3.0 Introducción

En 1968 Roy J. Britten y David E. Kohne anunciaron en *Science* la presencia de numerosas secuencias cortas, altamente repetidas, en el DNA de las células eucariontes (Britten y Kohne, 1968). Dos años antes, Britten y Waring habían publicado, en la misma revista, un breve artículo en la que notificaban la existencia de esta fracción del DNA, a la que llamaron "DNA-satélite", en el genoma del ratón (Britten y Waring 1966). Pero la noticia de 1968 era sorprendente. El fenómeno se distribuía universalmente en el genoma de los células eucariontes, y no era una rareza exclusiva del DNA de ratón.

En las teorías y modelos de la genética clásica y de la genética molecular no existía nada que hiciera pensar que el genoma de los procariontes se distinguiera de este modo del genoma de los eucariontes, y mucho menos en la posibilidad de que un porcentaje notable del genoma animal o vegetal (del 10% en el ratón hasta un 80% en el salmón) consistiera de secuencias cortas repetidas miles o millones de veces. Un cúmulo de preguntas surgieron ante las conclusiones de Britten, miembro destacado del grupo de Washington¹. Entre otras, se encontraban las siguientes: ¿Cuál era el origen de estas secuencias? ¿Cómo se habfan formado? ¿Cuál era su función? ¿Se encontraban relacionadas con la regulación génica en estos organismos? ¿Cuáles eran sus implicaciones evolutivas? Todas estas preguntas tenían que ver, directa o indirectamente, con

¹ En la investigación en torno al DNA-satélite Roy Britten ha sido, sin duda, la figura central. Las etapas más relevantes de su trabajo son las siguientes: Britten se incorporó al Laboratorio de Biofísica del Departamento de Magnetismo Terrestre de la Institución Carnegie de Washington en 1958. En el período de 1964 a 1965 Michael Waring, entonces un postdoctorante en el mismo laboratorio, y Britten, demostraron que la anomalía de las altas tasas de reasociación no era un artefacto de su sistema experimental y postularon la existencia del DNA-satélite en el genoma de ratón (ver el texto). En 1966 publicaron los resultados de ese trabajo. A partir de 1965, Britten trabajó con David Kohne, entonces becario de los NIH, quien realizaba una estancia en el Laboratorio de Biofísica. El resultado de esa cooperación fue la confirmación del carácter "universal" del DNA satélite en el genoma eucarionte. En 1968 se publicó un artículo con los resultados de su trabajo. Posteriormente, y hasta la fecha, Britten, quien comenzó a trabajar en el Instituto Tecnológico de California (CalTech) en 1969, ha trabajado estrechamente con Eric Davidson buscando una función regulatoria y/o evolutiva para el fenómeno del DNA-satélite.

la biología evolutiva. Las respuestas, sin embargo, no eran fáciles de encontrar y, de hecho, varias de las preguntas no tienen en la actualidad una respuesta aceptada por la comunidad de evolucionistas moleculares. Esto hace del fenómeno DNA-satélite un caso ejemplar; se trata de un fenómeno en el sentido estricto al que me he referido, pues es producto de la actividad experimental de un grupo de investigación que, por ahora, no ha encontrado "su sitio" en el seno de ninguna teoría o modelo general. Pese a ello, el fenómeno del DNA-satélite forma parte del dominio de la Evolución Molecular.

El DNA-satélite constituye el resultado científico más importante del grupo de Biofísica de la Institución Carnegie de Washington en la década de los sesenta. La serie de experimentos que permitieron su caracterización ejemplifican el proceso de construcción y estabilización de fenómenos al que me he referido. Este proceso, que constituye el núcleo de la actividad de los científicos en las tradiciones experimentales, tiene como resultado la construcción de fenómenos que forman el dominio de una disciplina. Por ello me referiré a él con bastante detalle.

No está de más reiterar que la estabilización de los fenómenos debe verse en consonancia tanto con el desarrollo de técnicas y procedimientos experimentales, como con su caracterización conceptual. La caracterización conceptual de los fenómenos no ocurre independientemente de la actividad práctica y técnico-experimental de los científicos. Los tres aspectos (evolución de técnicas, caracterización conceptual y construcción de fenómenos) son elementos interdependientes de la construcción de conocimiento experimental. Si en el capítulo anterior enfatiqué la evolución de técnicas experimentales, en este intentaré destacar algunos aspectos de la representación conceptual de los fenómenos.

3.1 La anomalía y su solución

La construcción del DNA satélite tuvo su origen en la investigación en torno a una anomalía del sistema experimental del grupo de Biofísica de la Institución Carnegie de Washington. Esta anomalía fué detectada en los experimentos que describí en el capítulo anterior y consistía en la observación de que en el DNA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

animal si ocurría hibridación². Esta observación contradecía la caracterización teórica de la reacción de hibridación realizada por el grupo de Harvard a inicios de los sesenta, por lo que se convirtió en un típico problema experimental. La anomalía se explicó postulando la existencia de una fracción del DNA con ciertas características, a la que se llamó DNA-satélite.

Sin embargo, la solución a la anomalía no significó el fin del problema experimental. La solución implicaba el reconocimiento de un fenómeno totalmente inesperado y sorprendente en el contexto de las disciplinas y teorías prevalecientes, por lo que el trabajo y los recursos de algunos miembros del grupo de Biofísica se concentraron, a partir de entonces, en la resolución de los numerosos problemas experimentales y conceptuales que aparecían al intentar caracterizar y estabilizar el nuevo fenómeno. Esta secuencia general de eventos (problemas que requieren del uso y desarrollo de una técnica, anomalías experimentales que se detectan gracias a una variante técnica, y construcción de nuevos fenómenos, que sugieren problemas nuevos), es común en las tradiciones experimentales. Veámos con más detalle este proceso.

3.1.1 La reproducibilidad de la anomalía

El grupo de Biofísica, como hemos visto, utilizó la técnica de hibridación de DNA-agar en diferentes problemas, a algunos de los cuales me referí en el capítulo anterior. La flexibilidad de esa técnica, esto es, su capacidad para adaptarse y diversificarse ante diferentes problemas, era su característica más sobresaliente. Para el grupo de Biofísica en esto consistía su superioridad frente a otras técnicas funcionalmente equivalentes y esa era la razón por la cual la habían seleccionado de entre una variedad de técnicas de hibridación, como las de Hall y Spiegelman, las de Doty, o las de Marmur y Lane en Harvard.

La técnica había sido adaptada al problema de medir homologías evolutivas entre diferentes especies, y hacia 1963 se encontraba lo suficientemente estabilizada como para ser considerada un

² Recuérdese la distinción entre datos y fenómenos a la que me referí en el capítulo anterior. Decir, por ejemplo, que "la reasociación de DNA animal era observable", es una manera abreviada de decir que podían obtenerse datos confiables, utilizando diferentes procedimientos, a partir de los cuales podía inferirse que el fenómeno de la reasociación estaba siendo reproducido en el sistema experimental. Esta aclaración se aplica a todos los casos en que no elabore explícitamente dicha distinción.

procedimiento regular y confiable, cuyos resultados eran altamente reproducibles. Para lograr esta estabilización, una parte del trabajo experimental se había centrado en el estudio de las condiciones óptimas en que ocurría la reasociación, fenómeno que delimitaba su función. La observación de que la fragmentación del DNA aceleraba la reacción y era una condición necesaria en los experimentos con DNA animal, motivaron aún más la investigación en torno a la cinética de la reasociación.

Según la caracterización que unos años antes había realizado el grupo de Harvard, la reacción de reasociación era una típica reacción de "segundo orden" cuya velocidad o tasa dependía de la probabilidad de colisión entre dos tipos de moléculas y, por tanto, de la concentración de estas. A partir de esta caracterización habían predicho que la renaturalización de las cadenas de DNA provenientes de organismos superiores no podría observarse, dada la gran dilución (o baja concentración) en la que se encontraban las secuencias individuales de nucleótidos, resultado de la gran complejidad y tamaño del genoma eucarionte. Se calculaba que el tiempo que tardarían en encontrarse dos moléculas homólogas sería tanto, que posiblemente se requerirían meses de incubación y concentraciones de DNA impracticables para observar la reasociación. Como señalé, esta expectativa pareció confirmarse en 1960, cuando un estudiante del mismo grupo fue incapaz de observar la renaturalización en el DNA de timo de ternera (Doty et al. 1960). Este resultado, que poco después se mostró que era erróneo, pudo ser explicado por el grupo de Washington al mostrar que las condiciones experimentales utilizadas por el grupo de Harvard no eran las adecuadas para producir y por tanto observar la reasociación en el DNA animal.

En 1963 el grupo de Biofísica de Washington observó que al utilizar la técnica de DNA inmovilizado en agar sí ocurría renaturalización en una fracción del DNA animal. Ello se consideró una seria anomalía de su sistema experimental, cuya función era la medición de homologías evolutivas entre diferentes especies. Al intentar establecer la proporción de homología entre diferentes especies de vertebrados, simplemente observaron que la reacción de hibridación sí se llevaba a cabo entre las distintas especies de DNA y, especialmente, entre las dos cadenas del DNA de una misma especie. A pesar de que la hibridación del DNA de células animales (y posteriormente vegetales) se incorporó rápidamente como parte de

los resultados de medición de homologías, no dejó de ser una anomalía. Algunos miembros del grupo, liderados por Roy Britten, dejaron de lado la cuantificación de homologías genéticas para dedicarse de tiempo completo al estudio de la cinética de la reacción de reasociación. Buscaban, entre otras cosas, la solución a la "paradoja", como la llamaron Britten y Kohne en 1968. Así pues, la anomalía produjo una desviación (*shift*) en el sistema experimental del grupo de Washington; el foco de la investigación se movió, a partir de entonces, de la cuantificación de las relaciones filogenéticas a la explicación de la anomalía mediante la construcción de lo que sería un nuevo fenómeno¹.

Antes que nada se requería conocer con mayor exactitud cómo ocurría la reacción en el gel de DNA-agar, y cuáles eran sus condiciones límite. Recuérdese que los experimentos del grupo de Harvard se habían realizado utilizando la técnica de ultracentrifugación en gradiente de densidad. El grupo de Washington, que seleccionó la técnica de hibridación de DNA embebido en agar, siempre había tenido dudas acerca de si el gel de agar intervenía o no en la reacción entre las moléculas de DNA. De modo que el objeto de estudio de una parte del grupo se desplazó, específicamente, del fenómeno de la reasociación (que era la base de las comparaciones evolutivas en el periodo de 1961 a 1964) hacia el problema de la tasa de la reacción de reasociación. Pero lo primero que se tuvo que establecer era que la reasociación del DNA animal no era un artefacto de su sistema experimental.

R. Britten y Martin J. Waring presentaron en 1964, en el Reporte Anual de la Carnegie Institution, evidencias de que la reasociación del DNA eucarionte no solo se observaba inmovilizando el DNA en agar, sino también con el DNA en solución. Ello eliminaba la posibilidad de que la inmovilización del DNA en el gel de agar, o alguna modificación del medio inducida por el agar, fuera la

¹ Rheinberger (1993a, 1993b, 1994, 1995) ha sido el autor que ha puesto mayor énfasis en lo que él llama la *historialidad* de los sistemas experimentales, esto es, su carácter impredecible. Algunos sistemas experimentales son capaces de lo que él llama *reproducción diferencial* o *desviación (shift)*, y esto es lo que los hace fructíferos en la construcción de nuevos objetos científicos que no pueden inferirse de las teorías prevalecientes. El nuevo objeto de estudio del grupo de Washington, esto es, la desviación de sus investigaciones originales, ilustra este hecho: son los contextos experimentales-materiales y no la existencia de problemas "teóricos" los que delimitan el camino que sigue la investigación experimental. Solamente en este sentido, y no en un sentido subjetivista como el que en ocasiones adopta Rheinberger, los sistemas experimentales actúan como "generadores de sorpresas".

responsable de la observación. Los diferentes experimentos en que se medía el cambio en la absorbancia de rayos UV del DNA (una medida del grado de reasociación), en función de la temperatura, indicaban que la dinámica de la reacción era la misma en ambas técnicas*. Este fué el primer paso hacia el robustecimiento del nuevo fenómeno: su localización mediante dos variantes de la misma familia de técnicas. Los resultados eran además esperanzadores en otro sentido, ya que indicaban que las técnicas de hibridación no estaban condenadas a ser una serie de procedimientos repetibles que proporcionaran respuestas predecibles, como las que en general proporcionaban acerca de la homología evolutiva entre especies, sino un conjunto de técnicas que podría generar nuevo conocimiento.

La reasociación del DNA animal no solo no parecía un artefacto inducido por la técnica del DNA-agar, sino que pronto se manifestó como un fenómeno regularmente repetible bajo determinadas condiciones experimentales. Estas incluían, como en los experimentos anteriores de hibridación, una temperatura de unos 30°C menor a la Tm (temperatura de desnaturalización), y una baja concentración de sales. Sin embargo, Britten y Waring pronto se percataron de que habían otras condiciones experimentales que se tenían que añadir a las observadas por el grupo de Harvard. Estas eran el tiempo de incubación (mayor al determinado por el grupo de Harvard), la concentración adecuada de DNA y especialmente la fragmentación de éste en pequeños trozos. El fenómeno se repetía al utilizar un amplio rango de variantes técnicas, siempre y cuando se cumplieran estas condiciones.

La estabilización del fenómeno continuó a lo largo de ese año. Las variantes técnicas introducidas incluían, por ejemplo, las siguientes: la separación de las cadenas sencillas y las dobles (paso 7) se hacía utilizando filtración en columnas de Sephadex o filtros de acetato de celulosa, y no solo con el método común de

* Existen diversas estrategias en la ciencia para determinar que las observaciones obtenidas por medios técnicos independientes (y por lo mismo diferentes) son las mismas o iguales, o que apuntan en la misma dirección. Estas estrategias son las que, en general, permiten establecer la confiabilidad de los datos (observaciones) y concluir que lo que se manifiesta en esos datos no es un artefacto. Una de las estrategias más utilizadas en biología experimental consiste en el análisis estadístico de los datos, esto es, la determinación de valores tales como la media, el error standard y la varianza. En este caso, se comparaban los valores observados de absorción de rayos UV en relación a los cambios de temperatura del DNA, en gel de agar y en solución. A esto me refiero al decir que "la dinámica de la reacción era la misma".

eluir con diferentes buffers. También, la reasociación se mostraba haciendo pasar DNA animal previamente "reasociado" ("inactivado") en solución, por una columna de DNA sencillo inmovilizado en agar, en cuyo caso no se observaba que el DNA reasociado quedara "atrapado" (hibridizado) por el DNA de cadena sencilla. En otra serie complementaria de experimentos, el DNA inactivado en solución era reactivado elevando paulatinamente la temperatura; la reactivación del 50% del DNA se alcanzaba a la misma temperatura que se requería para eluir el 50% del DNA fragmentado ligado a una columna de DNA-agar. Esto indicaba que el tipo de estructura molecular que se formaba en solución era similar a la estructura formada en agar, si bien ninguna de estas dos estructuras era tan estable como el DNA nativo. Todos estos experimentos no solo mostraban la reproducibilidad del fenómeno, sino que hacían posible un primer calibramiento de las técnicas utilizadas, así como una primera caracterización de las propiedades del fenómeno.

Al caracterizar con precisión las condiciones experimentales en que la reacción de reasociación en el DNA animal era observable, Britten y Waring pudieron explicar el fracaso del grupo de Harvard para detectar dicha reacción. Los experimentos de ese grupo se habían realizado a 67°C con altas concentraciones de sal. Estas condiciones reducían al solo 3% el cambio máximo de absorbancia de UV. Además, habían trabajado con DNA no fragmentado, de alto peso molecular, en una concentración que hubiera requerido al menos de una incubación de 6 hrs., mientras que sus observaciones se habían realizado tan solo después de dos horas de incubación. Esta combinación de condiciones experimentales redujo el cambio en la absorbancia de rayos ultravioleta a menos del 0.5%, un cambio imperceptible, o al menos muy difícil de detectar en el sistema experimental del grupo de Harvard. Al explicar el fracaso del grupo de Harvard, Britten y Waring robustecieron su propia caracterización de las condiciones en que se presentaba el fenómeno.

3.1.2 Una explicación para la anomalía

Sin embargo, no bastaba con establecer que la reacción era reproducible en solución. Había que proponer una explicación consistente con los resultados experimentales de 1964 y, sobre todo, con el rasgo más notable de la reacción, que era su gran velocidad. La rapidez de la reacción era la causa por la cual la

reacción era observable en periodos de tiempo relativamente cortos (incubación de 6 a 18 hrs.). Los experimentos mostraban que la velocidad o tasa de renaturalización del DNA animal era aproximadamente la misma que la del DNA bacteriano. Sin embargo, si se compara el contenido de DNA celular, el genoma animal es unas mil veces más grande que el bacteriano. De acuerdo a una simple operación aritmética, ello significaba una dilución relativa del DNA animal de unas 1000 veces con respecto al DNA bacteriano y, por lo tanto, se esperaba un incremento de 1000 veces en el tiempo requerido para observar la renaturalización. A pesar de ello, una proporción considerable del DNA animal fragmentado y desnaturalizado encontraba cadenas complementarias con las cuales aparearse en un periodo de incubación relativamente corto. El DNA animal, pues, se renaturalizaba mucho más rápido de lo que cabría esperar con base en la cantidad de DNA por núcleo celular. La tasa promedio de renaturalización del DNA de ratón era aproximadamente 1000 veces mayor que la predicha a partir de las tasas bacterianas, y se obtenían resultados similares con el DNA de otras especies animales.

No parecía razonable pensar que la diferencia entre las tasas de renaturalización del DNA animal y el DNA de organismos más simples se debiera a una diferencia química o física aún no descubierta entre los DNA de estos organismos. Incluso las grandes diferencias químicas entre el DNA y el RNA afectaban poco a la velocidad de la reacción. En cambio, dado que la renaturalización del DNA depende de la probabilidad de colisión entre cadenas complementarias, y la tasa a la que ocurre la reacción se encuentra determinada por la concentración de cada una de las secuencias complementarias, la explicación de la alta velocidad podría deberse a una alta concentración de secuencias⁵. Así, la explicación que se dió fué que la fracción del DNA de ratón con una elevada tasa de reagociación debía contener una gran concentración de secuencias de nucleótidos altamente repetidas. Britten la formuló de la siguiente

⁵ Esta caracterización de la reacción se usaba para calcular el tamaño del genoma en organismos sencillos. A mayor tamaño del genoma, la tasa o velocidad de la reacción era menor, y viceversa. Para organismos como virus y bacterias, la renaturalización de DNA en solución es un proceso descrito por una ecuación lineal de segundo grado ("a straight forward-collision controlled second-order rate process", p.327). Este proceso es descrito por la ecuación $C/C_0 = 1/(1 + K_2 C_0 t)$; donde C es la concentración a cualquier tiempo t, C₀ es la concentración inicial y K es la constante de segundo orden. Ver Yearbook, 1964-65.

manera:

"DNA from mouse tissues contains a fraction that has only a small number of distinct nucleotide sequences. These appear to be present in a very large number of copies (perhaps 10^4 per cell). This fraction constitutes between 10 and 20 per cent of the total DNA and can be separated from the remainder by virtue of the precision and rapidity with which it renatures. [...] It is concluded that many nucleotide sequences occur repeatedly in the DNA of higher organisms". (p. 317 Yearbook Annual Report 1964-65).

Esta explicación era compatible con la teoría de la cinética química, pero no le restaba sorpresa a la conclusión. La presencia de secuencias cortas de DNA repetidas cientos de miles o millones de veces era un hallazgo inesperado. El fenómeno alteraba la concepción tradicional del genoma que habían heredado los biólogos moleculares de los genetistas clásicos. La solución a la anomalía abría más preguntas que las que había contestado. Y estas resultaron más difíciles de responder.

3.2 La estabilización del fenómeno-mecanismo

La reproducibilidad de la hibridación en una fracción del DNA animal constituyó la primera etapa en la construcción del nuevo fenómeno. Se había mostrado que ésta no era un artefacto inducido por el gel de agar. Pero la propuesta de que la hibridación se explicaba con la existencia de secuencias repetidas millones de veces en el genoma eucarionte era sumamente heterodoxa⁶. El fenómeno requería mayor estabilidad. No parecía fácil convencer a otros de que una fracción del DNA animal consistía en secuencias

⁶ Aquí, nos encontramos con la distinción entre "construcción" y "descubrimiento" de fenómenos. En ocasiones, la construcción y estabilización de un fenómeno como el DNA-satélite confluye en un objeto que también se ha estabilizado por un proceso evolutivo distinto al de la evolución técnica, el de la evolución biológica. En este sentido se puede hablar de "descubrir". Sin embargo, las series experimentales y las técnicas que deben construirse para estabilizar el fenómeno no se "infieren" más que del fenómeno y del sistema experimental mismo. Compárese la construcción del DNA-satélite, un "fenómeno inesperado" (Rheinberger), con el descubrimiento de la gran variabilidad genética presente en las poblaciones naturales, en el capítulo V.

cortas⁷ repetidas un gran número de veces. Seguramente éstas debían cumplir una función, ya fuera en los organismos o en el proceso evolutivo⁸. Britten comenzó a imaginar posibles funciones a partir de 1964, sin embargo no parecía fácil encontrar evidencias a favor de ninguna de ellas. El DNA-satélite abría preguntas que se encontraban más allá de las posibilidades técnicas y conceptuales del sistema experimental basado en las técnicas de hibridación. Esas preguntas giraban en torno a la regulación génica y la evolución del genoma; eran el centro de preguntas que en la actualidad aún no tienen una respuesta sencilla y aceptada. No resulta extraño, por ello, que Britten y Waring no publicaran lo que entonces eran especulaciones. Estas se exponen exclusivamente en los Reportes Anuales de la Carnagie Institution. Mientras tanto, había mucho por hacer para estar seguros de que la explicación a la anomalía era la existencia de una fracción del DNA altamente repetitivo⁹.

Una de las estrategias del grupo de Britten consistió en convertirlo en un eficaz mecanismo causal que explicaba otros fenómenos observados independientemente o durante la caracterización del DNA satélite (sección 3.2.1). Este proceso es parte del atrincheramiento del fenómeno y fué posible gracias a la ayuda de un modelo o diagrama simple que representaba el mecanismo de reasociación de las secuencias repetidas. El modelo-diagrama se

⁷ Posteriormente se mostraría que éstas secuencias tenían unos 400 pares de bases (pb) de longitud. Aunque Britten las consideraba "cortas", en la década siguiente se mostraría la presencia de secuencias repetidas aún más cortas. En la actualidad se considera al DNA-satélite como una fracción de secuencias medias altamente repetidas.

⁸ Rasmussen (1993) ha documentado en un caso similar (la existencia de los "mesosomas" en el citoplasma bacteriano) la importancia de asignar una función a las estructuras biológicas como uno de los criterios más generalizados de credibilidad (estabilidad) de éstas. La perspectiva constructivista de Rasmussen, sin embargo, enfatiza el sentido retórico de la construcción de conocimiento y difiere en ese punto de la que aquí sostengo (ver nota 1 del capítulo I).

⁹ Ya me he referido a las escasas presiones a las que se sentía sometido Britten para publicar sus resultados en esos años. Fué dos años después, en 1966, que publicó los resultados de su trabajo con Waring, y hasta 1968 publicó los resultados que mostraban que éste era un fenómeno universal de las células eucariotes. Debemos añadir a estas escasas presiones la necesidad de encontrar un buen número y tipo de evidencias a favor de este nuevo fenómeno.

presenta en la figura 1 y nunca fué publicado¹⁰. Posteriormente (sección 3.2.2) me referiré a otra de las estrategias de investigación del grupo, el robustecimiento del fenómeno mediante la utilización de diferentes procedimientos experimentales (ya mencioné que, al menos en un primer momento, el fenómeno parecía teóricamente robusto).

Debe notarse que la estabilización del DNA-satélite requirió la cooperación entre varios grupos, así como de las diferentes habilidades y capacidades (materiales, experimentales e intelectuales) de diferentes investigadores. Este despliegue ocurrió en el seno de instituciones dotadas de condiciones materiales adecuadas, en especial la Institución Carnagie de Washington. El acceso a la infraestructura de esta institución, y al apoyo de otros grupos de investigación constituyó uno de los elementos más importantes en la construcción del DNA-satélite.

3.2.1 El atrincheramiento del DNA-satélite

La existencia de secuencias altamente repetidas en el DNA permitía explicar un conjunto de resultados experimentales. Estos eran resultado no sólo del trabajo de Britten y Waring, sino de los otros miembros del grupo de Biofísica y de otros grupos de investigación como el de Harvard.

Entre esos resultados el más importante era que el DNA-satélite exhibía un amplio rango de temperaturas de disociación. Ello indicaba que existía todo un rango de apareamientos más o menos imprecisos entre las dos cadenas de esa fracción. Esto condujo a Britten a proponer que la reacción de reasociación observada en la fracción altamente repetitiva del genoma (DNA-satélite) no ocurría mediante un apareamiento totalmente preciso, al estilo del modelo de Watson y Crick, de todas las secuencias complementarias (Yearbook 1964-65). Si se aceptaba este mecanismo, entonces podrían explicarse otras observaciones y fenómenos¹¹:

¹⁰ En la sección 3.3 volveré a este aspecto de la construcción del fenómeno con más detalle, pero aquí solamente ilustraré su estabilización experimental.

¹¹ Nótese que la estabilización de un fenómeno es un proceso de ida y vuelta. El fenómeno se atrincheza al explicar otros fenómenos y observaciones. Pero al mismo tiempo esas observaciones y fenómenos se explican solamente si se asume - así sea provisionalmente- la presencia y modo de acción del fenómeno. El peligro de "circularidad" en la legitimación de conocimiento se diluye en las tradiciones

1) El mecanismo de reasociación imprecisa explicaba el hecho de que la fracción de DNA-satélite animal fuera menos estable que el DNA nativo. La temperatura de disociación (T_m) del DNA reasociado era menor que la del DNA nativo debido a los apareamientos imperfectos entre las dos cadenas. Asimismo, explicaba que las regiones apareadas fueran tan solo parcialmente helicoidales, lo cual se manifestaba en una disminución de la actividad óptica (hipocromaticidad) de la molécula.

2) Si se descartaba que el DNA reasociado fuera igual al DNA nativo, es decir, que tuviera una estructura de doble hélice "perfecta", podía explicarse también una de las observaciones más extrañas. Esta consistía en que la temperatura de desnaturalización del DNA reasociado (T_m) curiosamente dependía de la temperatura a la cual se había llevado a cabo la reasociación.

Este nuevo "fenómeno" (asi lo llamaron Britten y Waring en 1964), la dependencia de ambas temperaturas, había sido observado en el grupo del Laboratorio de Biología de Virus del NIH (National Institute of Health), otro grupo cercano al grupo de Washington. Malcolm Martin y Bill Hoyer lo habían reportado y ellos cooperaban estrechamente con el grupo de Biofísica al que pertenecían Britten y Waring. Además, había sido reportado independientemente por P. Walker y A. Mc Laren quienes trabajaban sin conexión con el grupo de Biofísica de Washington en la Universidad de Edimburgo.

La explicación de Britten y Waring fué la siguiente. Si se considera que la posibilidad de que se formen cadenas dobles a mayores temperaturas es menor, ya que en estas condiciones se seleccionan solamente aquellos apareamientos que son mas estables (es decir, aquellos que resisten el incremento en la energía cinética asociado a una mayor temperatura), entonces se explica que las moléculas formadas por estos apareamientos sean más estables y, por lo tanto, requieran de una T_m mayor para volver a ser disociadas. En cambio, a menores temperaturas las restricciones térmicas disminuyen y los apareamientos serán más imperfectos, por lo que la temperatura requerida para la disociación de estas moléculas será menor. En general, lo que se obtendría de una reacción de reasociación llevada a cabo a una temperatura

experimentales debido a que no se está "contrastando" una hipótesis o teoría "con el mundo", sino una red de observaciones, fenómenos, y procedimientos experimentales que, en conjunto, permiten estabilizar al fenómeno como algo reproducible "en el mundo".

APRIL 1965 R.A.

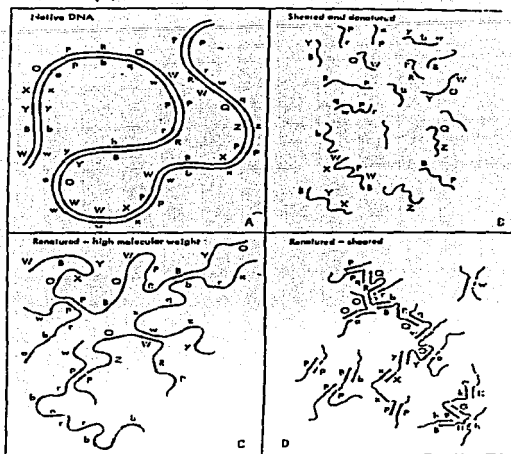


Fig. 48. Schematic diagram illustrating renaturation process seen with DNA from higher organisms. *A*, A short length of native DNA, with helix uncoiled for clarity. Heavy lines and letters identify sequences frequently repeated; only those sequences stand a reasonable chance of finding complementary partners in the renaturation process. Lengths shown for repeated regions and for spacing are symbolic. It is known that most sheared pieces (*B*) contain one such region and probably more. Structures in *B* represent denatured sheared DNA. A few of the possible fragments from a sample of DNA in *B* are shown. *C*, Result of renaturation of denatured high-molecular-weight DNA. Very few possible complementary pairing regions find partners because of different distribution of pairing regions in various stretches of DNA. *D*, Renaturation of denatured sheared DNA. Only a few repeated sequences per sheared piece have a freedom for complementary partners to meet each other. (Diagrams are not intended to indicate degree of precision of matching or length of reformed complementary regions.)

FIGURA 1. DIAGRAMA DEL MECANISMO DE LA REASOCIACION DEL DNA-SATELITE (Tomado del Yearbook 1965-66 de la Carnegie Institution of Washington)

determinada sería una distribución heterogénea de moléculas con diferentes grados de apareamiento estable, y no la estructura de doble helice "perfecta" del modelo de Watson y Crick. Debía existir, pues, todo un enorme rango de grados de precisión posibles en el apareamiento del DNA animal, el cual se manifestaría en la gran variedad de temperaturas requeridas para su disociación.

3) El mecanismo de apareamiento imperfecto también explicaba la formación de redes tridimensionales (ver figura 1c). Estas parecían formarse cuando una cadena de DNA se apareaba con varias cadenas al mismo tiempo, lo cual ocurría porque no todos los fragmentos de DNA tenían la misma longitud. Britten y Waring imaginaban un modelo en el que cada molécula grande de DNA podría contener más de una secuencia pequeña repetida a lo largo de su longitud (ver la figura 1). Por lo tanto, existía la posibilidad de que una cadena de DNA se apareara en diferentes regiones con más de una cadena parcialmente complementaria. A su vez, estas cadenas también podrían asociarse con más de una cadena, y la reiteración del proceso explicaría la formación de las redes.

Las redes tridimensionales habían sido detectadas por primera vez por los miembros del grupo de Harvard. En 1960, Doty (Doty et al. 1960) había reportado la presencia de una fracción de DNA reasociado de alta densidad. Para ello había utilizado la técnica de ultracentrifugación en gradiente de densidad recientemente desarrollada por Messelson y Stahl. Doty caracterizó a esta fracción como un "agregado heterogéneo", y lo atribuyó al "enredamiento" de las largas cadenas (moléculas) del DNA durante la ultracentrifugación. Las redes, pues, eran vistas como un artefacto inducido por la técnica. En 1962 el grupo de Harvard (Schlikdraut et al, 1962) volvió a reportar que el DNA de organismos superiores tenía una composición heterogénea que se revelaba en la formación de diferentes bandas (fracciones) en el gradiente de densidad, a pesar de que para una especie molecular homogénea cabía esperarse la formación de una sola banda perfectamente discernible.

Pero fué en 1964 cuando Britten y Waring explicaron esta serie de observaciones mediante el mecanismo de reasociación del DNA-satélite: los apareamientos no eran perfectos y, por tanto, cada cadena podía reasociarse con más de una cadena parcialmente complementaria. Estas asociaciones "imperfectas" de grupos de cadenas se observarían como bandas de diferentes densidades a la del DNA nativo en un gradiente de CsCl.

Sin embargo, la gran variedad de bandas que observaba el grupo de Harvard en sus experimentos de ultracentrifugación también se debió a que la fragmentación del DNA no formaba parte de sus procedimientos. Así pues, en el sistema experimental de Harvard se producían agregados causados por el simple "enredamiento" de las moléculas de DNA. El enredamiento, pues, era una explicación parcialmente correcta en este caso, y no explicable por el mecanismo del DNA-satélite.

4) Por último, la presencia de numerosas secuencias repetidas permitía explicar que la reasociación se produjera solamente si el DNA se fragmentaba en millones de piezas pequeñas (figura 1b). Este procedimiento aumentaba la velocidad de la reacción, lo cual sería inexplicable si el DNA animal consistiera en una larga secuencia de nucleótidos sin fracciones repetidas (Figura 1d).

La fragmentación requería que se hiciera pasar el DNA por un filtro o "aguja" a altas presiones, de modo que la caracterización de las condiciones límite de la reacción y la intención de hacerla más eficiente, se convirtieron en presiones para la construcción de una bomba de presión que permitiera fragmentar el DNA en trozos sumamente pequeños. Así pues, el atrincheramiento del fenómeno conducía al desarrollo de tecnología adecuada al problema experimental. Este es un proceso frecuente en las tradiciones experimentales.

Las bombas de presión eran utilizadas con frecuencia en los laboratorios de química y biología experimental para hacer pasar sustancias a través de un filtro. A partir de que el grupo de Biofísica seleccionó la técnica del DNA embebido en agar, este procedimiento se había constituido en una condición experimental necesaria para que las moléculas de DNA pudieran atravesar los poros del gel de agar y reaccionar con el DNA complementario. Sin embargo, cuando la fragmentación se convirtió en una condición experimental indispensable de la producción del DNA-satélite, se hizo necesaria la construcción de bombas especiales, capaces de generar presiones mucho mayores a las usuales.

En un principio el grupo de Biofísica no construyó una bomba propia que desarrollara altas presiones. En los primeros años el grupo utilizaba las bombas de presión que se encontraban en el Laboratorio de Geofísica de la Institución Carnegie, gracias a su amistad con los miembros de este otro grupo de investigación. La utilización de las bombas de presión de este grupo también era

posible debido a que ambos grupos trabajaban bajo el mismo techo y bajo los auspicios de la misma institución (esta cooperación se agradece solamente de manera informal en el Yearbook 1964-65).

En los experimentos de 1964 el DNA era pasado por una "válvula de aguja", conectada a una de estas bombas de presión. El DNA se hacía pasar por un pequeño orificio a altas presiones (15,000 a 45,000 psi), con lo cual se fragmentaba en trozos cuya longitud variaba entre los 300 y 1000 nucleótidos. Los experimentos de reasociación mostraban que la tasa de la reacción se incrementaba al disminuir el tamaño de los fragmentos, al tiempo que, entre más grandes eran estos fragmentos, era mayor la proporción de "redes tridimensionales" formadas entre muchas cadenas y que "oscurecían" la observación de la reacción de hibridación (ver mas arriba el inciso 3).

Todo ello indicaba que debía existir un tamaño mínimo de los fragmentos que permitiría la observación de la reacción de reasociación sin la formación de redes porque contendría, por lo menos, una secuencia repetida. La búsqueda de este tamaño mínimo, esto es, de una condición límite para producir el fenómeno, se convirtió en uno más de los problemas experimentales derivados de la caracterización del DNA satélite. El problema, sin embargo, requería el desarrollo de una bomba de presión especial que fuera capaz de desarrollar mayores presiones que las utilizadas hasta entonces. En 1968 Britten y Kohne anunciaron la construcción de una nueva bomba de aire especial, capaz de generar 3.4 kilobars de presión¹². El DNA se hacía pasar dos veces por una aguja conectada a esta bomba, y se obtenía una población relativamente uniforme de trozos de 400 nucleótidos. Este parecía ser, finalmente, el tamaño mínimo de una secuencia repetida que no permitía la formación de redes. Además, este tamaño de fragmento permitía obtener tasas de reasociación constantes y reproducibles para el DNA de cada especie. Más adelante veremos lo importante que fué controlar esta condición experimental.

3.2.2. El robustecimiento del DNA satélite

En la caracterización de las condiciones experimentales en que

¹² Waring había finalizado su estancia postdoctoral en Washington, y Britten ahora trabajaba estrechamente con David Kohne.

se producía el DNA-satélite (T_m , velocidad de enfriamiento, concentración de sales, etc.) el fenómeno se hacía "resonar" en las diferentes variantes de la técnica de DNA-agar. La reproducibilidad del fenómeno como producto de las variantes introducidas en cada una de las subtécnicas (purificación del DNA, inmovilización, fragmentación, disociación, etc.) conllevaba una selección, esto es, un nuevo ajuste o calibramiento en las demás subtécnicas. Los resultados parciales de una variación en la misma serie de experimentos generaban nuevas condiciones restrictivas en las demás subtécnicas. Con el ejemplo de las subtécnicas de medición utilizadas por Britten y Waring (subtécnica 8 de la secuencia regular de la técnica) intentaré mostrar cómo en este proceso de estabilización interna del fenómeno ocurre simultáneamente la selección de técnicas:

Las diferentes maneras en que puede llevarse a cabo la medición de un fenómeno constituyen una de las fuentes de variación técnica más utilizadas por los científicos. Como he señalado, los fenómenos no son observables de manera directa en la mayoría de los casos; los fenómenos, más bien, generan una serie de datos o evidencias de su comportamiento. En las tradiciones experimentales se han desarrollado diferentes e ingeniosas formas de detectar estados diferentes de los distintos fenómenos. Para ello se manipulan otros fenómenos diferentes del fenómeno en cuestión.

En el caso de la hibridación del DNA, las cadenas sencillas difieren de las cadenas dobles en características tales como su actividad óptica (la del DNA de cadena sencilla es menor), o su absorbancia de rayos ultravioleta (la absorbancia de las cadenas sencillas es aquí mayor). Así, la reasociación, puede medirse utilizando diferentes subtécnicas, cada una capaz de detectar alguna diferencia física entre el DNA de cadena sencilla (disociado) y el DNA de cadena doble (reasociado). Al usar la técnica del DNA-agar el DNA reasociado podía medirse gracias a la cantidad de DNA radioactivo que había quedado atrapado en el gel de DNA-agar, y que después de la incubación era "lavado" del gel utilizando diferentes buffers. Esta variante, sin embargo, era tardada y costosa, pues primero debía marcarse radioactivamente el DNA, había que "lavar" la columna de DNA-agar con buffers de distintas características y, finalmente, medir en un cintilador (contador Geiger) la cantidad de DNA radioactivo.

En 1966 D. T. Denhardt reportó que la reacción de reasociación

podía medirse directamente si el DNA complementario se inmovilizaba en filtros de nitrocelulosa, una variante de la inmovilización en agar. Sin embargo, Britten y Waring se percataron de que esta técnica reducía notoriamente la velocidad o tasa de la reacción, uno de los parámetros más importantes para detectar el fenómeno del DNA-satélite. Era claro que esta técnica no podía ser utilizada por ellos. En este caso, las restricciones claramente provenían de las características del sistema experimental y del objeto científico en estudio.

Un poco antes, en 1965, varios laboratorios habían reportado una interesante variante de la medición de la reasociación. La reacción de reasociación se llevaba a cabo en solución y después esta solución se hacía pasar por una columna de fosfato de calcio (hidroxiapatita, HAP). El DNA de doble cadena (reasociado) quedaba adherido a la columna, debido a que su peso molecular era mayor. La cantidad de DNA reasociado era, simplemente, igual a la cantidad de DNA que quedaba adherido (una simple resta entre el DNA introducido a la columna y el DNA que salía de ella). La técnica era muy útil, pues la solución de DNA podía fraccionarse, gracias a lo cual podía medirse la capacidad de reasociación de las diferentes partes o fracciones. Esto la hacía sumamente adecuada al problema de Britten y Waring, ya que el DNA-satélite representaba solamente una fracción del DNA total. La técnica de la columna de HAP permitía separar las diferentes fracciones por su tasa (velocidad) de reacción, el parámetro que distinguía al fenómeno. En el siguiente apartado se verá que los resultados obtenidos con este procedimiento son inseparables de la representación conceptual que poco a poco se construyó y estabilizó para el fenómeno.

Así pues, la técnica de la columna de HAP fué rápidamente seleccionada por el grupo de Biofísica. Pero más importante aún es señalar que esta técnica ocupaba un nicho específico en un contexto experimental complejo que incluía otras subtécnicas de medición. De nuevo vemos que, como en la evolución orgánica, no se selecciona una sola técnica. Las características de la columna de HAP la hacían complementaria a otras técnicas de medición como la absorbancia de rayos ultravioleta (también llamada densidad óptica relativa). Usando ambos métodos de medición podía obtenerse una medida de la cantidad de DNA "realmente" apareado, en relación a la cantidad de DNA "total" que se encontraba en algún tipo de asociación. Y es aquí donde vuelvo a la resonancia.

Los resultados de ambos tipos de experimentos eran complementarios, y el fenómeno DNA-satellite podía caracterizarse de manera más precisa al resonar entre estas dos variantes. Estas, además, no solo medían la reacción de reasociación, sino la tasa de reasociación, pues ambas podían realizarse en diferentes periodos de tiempo (tiempos de incubación) y utilizando distintas concentraciones de DNA.

El robustecimiento centrífugo del DNA-satélite, en cambio, se logró mediante su caracterización por diferentes métodos experimentales. En 1961 S. Kit y W. Szybalski habían reportado la presencia de un componente al que llamaron "satélite" en el DNA de ratón, utilizando la técnica de ultracentrifugación en gradiente de densidad de Messelson y Stahl en 1957¹³. Estos autores no llevaban a cabo la desnaturalización y renaturalización del DNA: la finalidad de sus experimentos consistía, simplemente, en determinar la densidad del DNA de ratón. Pero el resultado no fué, como cabría esperar, la obtención de una sola banda definida que indicara la magnitud de este parámetro, sino la presencia de dos fracciones de diferente densidad, una correspondiente a la mayor parte del DNA y otra que contenía tan solo el 10% del genoma del ratón. A esta última fracción es a la que le llamaron "satélite", la cual se revelaba como una banda bien definida en el gradiente de densidad de CsCl, que aparecía a una densidad menor que la de la fracción principal del DNA.

En 1964 Britten y Waring reportaron que esta fracción "satellite" de menor densidad correspondía a la fracción con una alta tasa de reasociación que ellos había observado. Esto es, la fracción altamente repetitiva del genoma animal era la misma que era responsable de la banda de menor densidad en los experimentos de ultracentrifugación. La pregunta es, ¿cómo es que Britten y Waring llegaron a esa conclusión? ¿Cómo puede afirmarse que dos observaciones tan distintas, una referente a una banda visible, la otra referente a una velocidad de reacción, se referían "a lo

¹³ En el apartado anterior (3.4.1) hemos visto que la misma técnica de ultracentrifugación en gradiente de densidad era utilizada por el grupo de Harvard (Doty, Marmur y Lane) para caracterizar físicocómicamente la reacción de hibridación. En el caso que ahora abordo (Kit y Szybalsky 1961, ver Yearboog 1964-65), la técnica era utilizada con otros fines, y no se realizaban experimentos de hibridación.

TABLE 1. DISTRIBUCION "UNIVERSAL" DEL DNA-SATELITE

Table 1. Occurrence of repetitive DNA.	
Protozoa	
Dinoflagellate (<i>Gymnodinium caudatum</i>) [*]	
<i>Euglena gracilis</i> [*]	
Porifera	
Sponge (<i>Asteroclema</i>) [*]	
Coelenterates	
Sea anemone (<i>Metridium</i>) (tentacles) [*]	
Echinoderms	
Sea urchin (<i>Strongylocentrotus</i>) (sperm) ^{**†}	
Sea urchin (<i>Arbacia</i>) (sperm) ^{**†}	
Starfish (<i>Asterias</i>) (gonads) [*]	
Sand dollar (<i>Echinocactus</i>) [‡]	
Arthropods	
Crab (<i>Cancer borealis</i>) (gonads) [*]	
Horseshoe crab (<i>Limulus</i>) (hepatopancreas) [*]	
Mollusks	
Squid (<i>Loligo pealii</i>) (sperm) [*]	
Elasmobranchs	
Dogfish shark (liver) [*]	
Osteichthyes	
Salmon (sperm) ^{**†}	
Lungfish ^{**†}	
Amphibians	
Amp [*] luma (liver, red blood cells, muscle) [*]	
Frog (<i>Rana pipiens</i>) [‡]	
Frog (<i>Rana sylvatica</i>) [‡]	
Toad (<i>Xenopus laevis</i>) (heart, liver, red blood cells)	
Axolotl (<i>Ambystoma tigrinum</i>) [‡]	
Salamander (<i>Triturus viridescens</i>) [‡]	
Birds	
Chicken (liver, blood) ^{**†}	
Mammals	
Tree shrew [‡]	
Armadillo [‡]	
Hedge hog [‡]	
Guinea pig [‡]	
Rabbit [‡]	
Rat (liver) ^{**†}	
Mouse (liver, brain, thymus, spleen, kidney) ^{**†}	
Hamster [‡]	
Calf (thymus, liver, kidney) ^{**†}	
Primates	
Tarsier [‡]	
Slow Loris [‡]	
Proton [‡]	
Capuchin [‡]	
Gorilla [‡]	
Vervet [‡]	
Owl monkey [‡]	
Green monkey [‡]	
Gibbon [‡]	
Rhesus [‡]	
Human ^{**†}	
Chimpanzee ^{**†}	
Human ^{**†}	
Plants	
Rye (<i>Secale</i>) [‡]	
Tobacco (<i>Nicotiana glauca</i>) [‡]	
Bean (<i>Phaseolus vulgaris</i>) [‡]	
Veitch (<i>Vicia villosa</i>) [‡]	
Barley (<i>Hordeum vulgare</i>) ^{**†}	
Pot (<i>Platanus zaitvini</i> var. Alaska) ^{**†}	
Wheat (<i>Triticum aestivum</i>) ^{**†}	
Onion (<i>Allium</i> sp.) ^{**†}	

^{*}Rate of reassociation measured directly by hydroxyapatite fractionation or measurement of optical hyperchromicity as a function of time or both. [†]Labeled, sheared fragments bind to DNA from the same species embedded in agar or a Gel to low that separation must be present. [‡]Sheared nonradioactive fragments of DNA from the listed organism compete with the DNA-agar reaction (1) of a related species, reducing the amount of labeled DNA which binds to the embedded DNA.

mismo"? La conclusión de que ambas observaciones son manifestaciones del mismo fenómeno, resultó de la posibilidad de manipular este fenómeno (ver Hacking, 1983). Britten y Waring podían separar físicamente ("manualmente") la banda de menor densidad del gradiente. Esto se hacía mediante succión con una pipeta de vidrio. Esta fracción del DNA podía ser desnaturalizada, y luego vuelta a reasociar en las condiciones usuales de los experimentos de hibridación. El resultado era una alta tasa de reasociación, que indicaba la presencia de muchas secuencias altamente repetidas. A la inversa, cuando las fracciones rápidamente asociadas de DNA animal, producto de los experimentos de hibridación, eran colocadas por Britten y Waring en un gradiente de densidad y eran ultracentrifugadas, la banda que formaban se situaba exactamente en la misma región de menor densidad que el "DNA satélite" reportado por Kit y Szybalsky¹⁴. De aquí tomó Britten el nombre de "DNA-satélite", en lo que es un claro ejemplo de robustez centripeta de un fenómeno. Veamos ahora un ejemplo de robustez centrífuga.

En 1968 Britten y Kohne publicaron los resultados de su trabajo realizado a partir de 1965. Este artículo tenía una forma muy diferente a la de la corta nota de 1966 (Britten y Waring 1966) pues su objetivo era comunicar el carácter *universal* del DNA-satélite en las células eucariontes¹⁵. Conceptualmente llevaban a cabo lo anterior introduciendo el parámetro/concepto de "Cot", cuya importancia se destacará en la siguiente sección. La distribución general del fenómeno ejemplifica uno de los criterios más importantes de robustez centrífuga de un fenómeno biológico. En biología esto significa que el fenómeno se reproduce en diferentes sistemas experimentales, ya que la utilización de diferentes tipos de tejidos o las diferentes especies de organismos constituye, de

¹⁴ La explicación de este hecho consiste en que la fracción altamente repetitiva del DNA parece tener un contenido menor de pares de guanina-citosina. Estos nucleótidos se aparean mediante tres puentes de hidrógeno, mientras que el par adenina-timina se forma mediante dos puentes de hidrógeno. La menor cantidad de puentes de hidrógeno del DNA satélite le proporciona una menor densidad que se detecta en la ultracentrifugación en gradiente.

¹⁵ En el capítulo I ya me referí al hecho de que el carácter contingente de la evolución biológica no nos permite hablar de una distribución "universal", pero sí de la construcción de conocimiento "general".

hecho, variantes técnicas del contexto experimental¹⁶. El DNA-satélite estaba presente, según Britten y Kohne, en todas las células eucariontes. De hecho, parecía tratarse de una característica distintiva y fundamental del genoma eucarionte con respecto al genoma procarionte. Britten y Kohne no dudaron por eso en publicar un gran artículo en *Science*: la noticia del DNA-satélite había adquirido ahora otro matiz pues se trataba de una característica "universal" (en sus palabras) del DNA de los organismos superiores. Y el artículo tiene también características distintivas: los autores se permitían una cierta especulación sobre las implicaciones evolutivas y la importancia funcional del DNA satélite, algo raramente visto en una publicación de este tipo.

Desde el inicio de su trabajo en 1964, Britten y Waring sabían que la hibridación animal no se observaba exclusivamente en el DNA de ratón. En el capítulo anterior me referí a que las hibridaciones entre DNAs de diferentes especies animales y vegetales formaban parte normal de los experimentos para medir homologías evolutivas. De hecho, los experimentos sobre la cinética de la reacción, a los que se abocó Britten, derivaban de esta amplia aplicación de la técnica a los DNA de origen animal. Sin embargo, Britten y Waring primero montaron un sistema experimental estable que pudiera servir como parámetro de otros experimentos. Debido a que el DNA de ratón era fácilmente adquirible, decidieron estudiar la cinética de hibridación de ese DNA, y una vez que este sistema funcionó, pareció razonable buscarlo en otras especies biológicas. Este trabajo lo realizó Britten con ayuda de David Kohne, una vez que Waring concluyó su estancia postdoctoral en Washington.

En esta nueva serie de experimentos Britten y Kohne aprovecharon al máximo las ventajas de la técnica de medición con HAP (hidroxiapatita), pues con ella podía separar las fracciones de DNA con altas tasas de hibridación de las fracciones de hibridación lenta. Solamente a las fracciones en las que se observaba una rápida reasociación (sinónimo de poco tiempo de incubación), se les

¹⁶ Al impacto que tiene la elección de diferentes especies o tejidos en las preguntas y respuestas que genera un sistema experimental se han dedicado recientemente varios trabajos (ver por ejemplo, el número especial del *Journal of the History of Biology*, Vol. 26, número 2, 1993, en torno al tema "The Right Organism for the Job". En varios de estos trabajos (Kohler 1993, o Clause 1993) se trata el tema de la construcción de organismos de laboratorio como parte de las condiciones técnicas de un sistema experimental.

medía la tasa de la reacción (paso 9 de la técnica). Esta se llevaba a cabo observando los cambios de densidad óptica (rayos uv) en solución conforme se variaba su temperatura. En conjunto se trataba de un procedimiento muy eficiente, que permitía ahorrar mucho tiempo pues no era necesario "probar" todo el rango de tasas de la reacción de cada especie de DNA para observar el fenómeno¹⁷.

Pese a ello, el trabajo que había que realizar para medir la reasociación de la fracción de DNA-satélite era enorme y ellos sólo lo realizaron en cuatro especies (ratón, ternera, erizo de mar y cebolla). La lista que presentaban en 1968, enumerando las especies que presentaban rápida reasociación, era muy extensa (de ahí la afirmación de que el fenómeno era "universal"), pero ello se debió a que incluyeron los resultados de los experimentos en DNA-agar realizados por los otros miembros de su mismo grupo de investigación (y aquí me refiero al grupo en su forma "extendida" que abarcaba tanto al laboratorio de Washington como al laboratorio de Virus del NIH).

El significado y la importancia que para entonces (1965-66) le conferían los miembros del laboratorio de Biofísica al fenómeno DNA-satélite había aumentado notoriamente y prácticamente había desplazando a todos los demás problemas que previamente se atacaban con la técnica del DNA-agar. En este caso destaca, además, la flexibilidad del grupo de Washington para adaptarse a nuevos problemas. Tan solo cuatro años antes la técnica del DNA-agar, con todas sus posibilidades de diversificación y adaptación, les había abierto las puertas de numerosos problemas, desde la transducción viral y la síntesis de RNAM, hasta el establecimiento de homología evolutiva entre especies. Pero ahora, en 1965, todos los miembros del grupo se daban cuenta de que el DNA-satélite era un resultado científico "realmente importante", y concentraron en él sus recursos¹⁸ y sus resultados previos. La conclusión era la

¹⁷ En realidad, Britten y Kohne solamente "probaron" el DNA de timo de ternera y el DNA de salmón en todo el rango de la reacción. Esto es, solamente en estos dos genomas midieron tanto la tasa de reasociación de la fracción no repetida del DNA, que en el genoma de ternera podía requerir meses de incubación.

¹⁸ Paradójicamente, al hacer esto la técnica del DNA-agar fué siendo desplazada por otras técnicas más eficientes y adecuadas a la estabilización del nuevo fenómeno. Ya en 1965 la técnica del DNA-agar se encontraba subordinada a aportar datos parciales acerca de la distribución del fenómeno en diferentes especies y tejidos animales. Pero la técnica no podía entrar en un sistema experimental como el de Britten y Kohne, que requería una gran rapidez para

siguiente:

"Since so many types of organisms are represented it seems virtually certain that repetitious DNA is universally present in higher organisms" (Britten y Kohne 1968, p. 532).

3.3 Representación conceptual del DNA-satélite

La construcción de una representación conceptual adecuada del DNA-satélite le debe mucho al trabajo de Britten. Este proceso no constituye una actividad que esté fuera del proceso de construcción material del fenómeno, ni ocurre independientemente de la actividad experimental. En la caracterización conceptual también se construye el fenómeno, pues es mediante ella que se le da sentido y unidad a los resultados experimentales y a los problemas que hay que abordar a partir de ellos. La aceptación de que el DNA-satélite era un fenómeno universal le debe tanto a los experimentos de hibridación como a la representación que construyó Britten. El tipo de representaciones conceptuales que se construyen en estas tradiciones, del mismo modo que el tipo de fenómenos que se construyen, se encuentra restringido por el sistema experimental en cuestión¹⁹.

En 1964, en el Reporte Anual de la Institución Carnegie, Britten y Waring presentaron un diagrama o dibujo al que ya me referí (ver figura 1) que ilustraba de manera sencilla el mecanismo

realizar los experimentos en muchas especies al mismo tiempo. Para entonces eran también notorias sus limitaciones en problemas como el de las homologías evolutivas, como vimos en el capítulo anterior.

¹⁹ Rheinberger (1993b) se ha referido también a esta relación entre "objeto científico" y "modelo": "A scientific object investigated by an experimental system is deployed and articulated within a space of material representation. How is it shaped? The structure of the scientific object contained and contended about in the experimental setting constitutes a model. The model is a structure through which the noise produced by the research arrangement is translated into voice, trace, and writing. Its articulation creates the space of representation. Without this representation the particular piece of nature being set up in the laboratory remains without meaning. Although the model usually has a theoretical correlate - pictorial, mathematical - which facilitates it being communicated, I do not regard models primarily as 'theoretical' representations. The model is implemented in the structure of the experimental arrangement itself. It is materialized as the scientific object under investigation. This is what renders it resistant against the forms of logical coherence one would like to bestow or impose on it. Its resistance constitutes the endless game of the 'machine for making the future.'" (p. 390).

de la reacción de reasociación y de la formación de redes tridimensionales en la fracción altamente repetitiva del DNA. Este esquema buscaba modelar el mecanismo mediante la presentación de las diferentes fases del proceso en que se llevaba a cabo. Se puede decir que, en 1964, este modelo constituía el objeto científico que daba sentido a los resultados del trabajo experimental, contenidos sobre todo en datos, gráficas y tablas. El modelo también era un medio eficaz y sencillo para comunicar la idea que Britten y Waring tenían del mecanismo de la rápida reasociación del DNA animal, pero su difusión fué limitada, dado que solamente se reprodujo en los Reportes que anualmente presentaban a la Carnage Institution.

En 1968, en cambio, la representación conceptual del fenómeno había evolucionado hacia las "gráficas de Cot" (ver Figura 2). Las gráficas de Cot incorporaban los resultados de diferentes experimentos. Asimismo, proporcionaban la magnitud de un parámetro construído que difícilmente se puede considerar "natural": el parámetro "Cot" que es el producto de la concentración de DNA por el tiempo de incubación.

Las gráficas de Cot cumplían una función conceptual diferente a la del primer diagrama del mecanismo de reasociación del DNA-satélite. Britten, Waring y Kohne, en los años que van de 1964 a 1968, construyeron también otros modelos gráficos y matemáticos, que cumplían otro tipo de funciones conceptuales, y que buscaban responder diferentes preguntas que iban surgiendo conforme se desarrollaba la serie experimental. La idea básica es que cada tipo de representación se encontraba materialmente restringida por lo que iba ocurriendo en el sistema experimental de Britten y sus colegas, y no era el resultado de alguna inferencia teórica proveniente de algún modelo²⁰.

3.3.1 El mecanismo

Ya mencioné que en el Reporte Anual de 1964 (publicado en abril de 1965), aparece una serie de dibujos que representan el mecanismo de la reasociación rápida e imperfecta del DNA satélite (ver figura 1). Este conjunto de dibujos o esquemas no aparece

²⁰ La dialéctica entre la existencia y ausencia de una "estrategia de investigación" se ejemplifica precisamente con esta ausencia de problemas bien delimitados "desde un inicio". Los problemas se van también construyendo, conforme se desarrolla la serie experimental. Este hecho también ha sido documentado recientemente por Rheinberger (1995).

publicado en ninguno de los artículos de Britten y sus colegas, a pesar de lo didáctico que resulta para comprender el mecanismo y los otros resultados experimentales en los que el mecanismo se atrincheraba. El esquema era considerado más bien como una referencia "interna" del grupo de investigación de Washington y no había sido diseñado para el consumo "externo". Se trataba de un instrumento que permitía "visualizar" las reacciones que estaban ocurriendo en los experimentos de hibridación y que, por supuesto, no eran observables directamente.

Las observaciones que el grupo de Britten podía hacer para detectar al fenómeno ya las he descrito: la menor estabilidad del DNA-satélite ante los cambios de temperatura, la formación de redes, los cambios en absorbancia y otros, el efecto de la fragmentación en la velocidad de la reacción, etc. Todos estos son efectos probabilísticos de la acción del mecanismo, pero no son "el mecanismo en sí". La función del esquema, pues, era hacer visible en cierto modo aquello que era inobservable pero que podía explicar la mayor parte de las observaciones.

El diagrama no pretendía "ser el mecanismo". Los autores explícitamente sostenían que se trataba de un esquema simplificado, que mostraba sólo una pequeña región del DNA sin estructura helicoidal. Esto, de por sí, lo hacía ya un modelo poco "realista" con respecto a lo que se sabía de la estructura del DNA y, específicamente, de la reacción de reasociación, que consistía precisamente en la re-formación de la estructura helicoidal del DNA nativo. La eliminación intencional de esta característica fundamental del DNA (su carácter helicoidal) se hacía con el fin explícito de tener mayor "claridad". Esta cualidad constituye uno de los criterios científicos-estéticos más utilizados en las representaciones gráficas de la ciencia (ver, por ejemplo, Rasmussen 1993, Holmes 1993). Veámos cómo el diagrama integraba y permitía explicar gráficamente los resultados de la actividad experimental y, al mismo tiempo, parecía surgir "naturalmente" de estos resultados. De hecho, el diagrama parece seguir la secuencia temporal de los procedimientos experimentales que se llevaban a cabo en la reasociación.

Por ejemplo, en la Figura 1a, el diagrama muestra el "estado original" del sistema, esto es, una cadena de DNA nativo con secuencias repetidas situadas a una cierta distancia (corta) que hace probable que estas secuencias se "encuentren" en el caso de

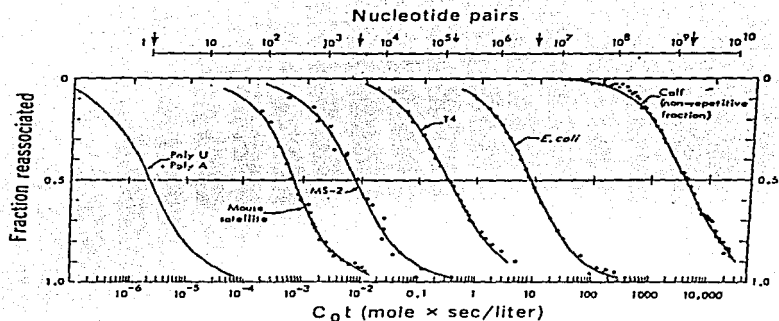


Fig. 2. Reassociation of double-stranded nucleic acids from various sources. The genome size (25) is indicated by the arrows near the upper nomographic scale. Over a factor of 10³, this value is proportional to the C_M required for half reaction. The DNA was sheared (18) and the other nucleic acids are reported to have approximately the same fragment size (about 400 nucleotides, single-stranded). Correction has been made (19) to give the rate that would be observed at 0.18M sodium-ion concentration. No correction for temperature has been applied as it was approximately optimum in all cases. Optical rotation was the measure of the reassociation of the calf thymus nonrepeated fraction (far right). The MS-2 RNA points were calculated from a series of measurements (26) of the increase in ribonuclease resistance. The curve (far left) for polyuridylic acid + polyadenylic acid was estimated from the data of Ross and Sturtevant (29). The remainder of the curves were measured by hypochromicity at 260 nm; a Zeiss spectrophotometer with a continuous recording attachment was used.

SCIENCE, VOL. 161

FIGURA 2. GRAFICAS DE "Cot"

que el DNA se disocie y se intente reasociar. Posteriormente, en "b", se representa el DNA desnaturalizado y fragmentado.

El resultado de la reasociación de las cadenas sin fragmentar se muestra en "c". Se puede decir que "c" ilustra o hace visible el fenómeno de la reasociación del DNA-satélite pero, sobre todo, de la formación de redes tridimensionales. Es claro que las secuencias no vuelven a aparearse con su cadena complementaria original, por lo que es probable que estos apareamientos sean "imprecisos". Esto se ilustra en que las cadenas, no cortadas al tamaño mínimo, dejan "extremos terminales" sin aparearse. Estos grandes conglomerados eran los detectados en los experimentos de hibridación del grupo de Harvard con ultracentrifugación en gradiente de densidad. La figura "c" también ilustra el hecho de que se formen pocos apareamientos debido a la diferente distribución de las secuencias complementarias. "c" es, por tanto, un dibujo compatible con el resultado de que la tasa de reasociación disminuye al utilizar DNA no fragmentado. En cambio "d" ilustra la elevación de la tasa de reasociación que se obtiene al fragmentar la molécula de DNA. En ese caso, cada fragmento es "libre" de encontrar una secuencia complementaria. La fragmentación, dice el dibujo, "facilita" la reasociación, y de este modo esta condición experimental de la reproducción del fenómeno quedaba explicada visualmente en el esquema.

3.3.2 La caracterización "universal" (Cot)

Las gráficas de Cot se introducen al año siguiente (1965). Son parte sustancial del trabajo desarrollado por Britten y Kohne en ese año (ver Figura 2), y son un caso ejemplar de movilización de inscripciones. Su importancia se encuentra íntimamente relacionada con el robustecimiento del fenómeno como un fenómeno universal de las células eucariotes. Esto es así porque el DNA de cada especie biológica se caracteriza por una curva o gráfica específica de Cot. Este hecho, de que cada especie pueda asociarse con una curva característica, no es un efecto "milagroso" o indescifrable de la actividad intelectual de los científicos. Las curvas de Cot cumplen esa función porque para eso fueron diseñadas por Britten y Kohne. Y el diseño no fué el producto de una inspiración ajena a la actividad experimental, sino el producto de ella y de las condiciones restrictivas materiales, del sistema experimental.

El parámetro Cot, que se sitúa en la ordenada, representa el

producto de la concentración del DNA y el tiempo de incubación de la reacción de reasociación. Estas dos son las condiciones experimentales básicas de la reacción y, de hecho, las que permiten "observar" el fenómeno, gracias a que "expresan" una de sus características más importantes: su gran rapidez. En gráficas que nos son más familiares es común encontrar en la ordenada magnitudes tales como "tiempo", "concentración" o "longitud" de un objeto o grupo de objetos. El parámetro "Cot", en cambio, parece ser distinto a este tipo de parámetros comunes²¹. Antes de que Britten y Kohne lo propusieran, ni siquiera existía una palabra para designarlo.

El producto del tiempo de incubación por la concentración de DNA podía representar la velocidad de la reacción, que es la marca del fenómeno DNA-satélite. Y entonces, a Britten simplemente se le ocurrió "sustantivizar" la relación y pronunciarla "como suena": 'cot'. En la abscisa de la gráfica, en cambio, se representa la fracción o proporción de DNA que se ha reasociado a un determinado valor de Cot. Este valor se puede obtener con diferentes subtécnicas de medición que ya he descrito y se expresan como porcentajes de DNA reasociado. La traducción a "porcentajes de DNA reasociado" cumple, pues, una función práctica, que responde a la necesidad de comunicar sencillamente el punto central de Britten y Kohne: que para cada especie biológica existe una fracción o proporción de su genoma con una alta tasa de reasociación²².

Respecto a este hecho, que cada especie biológica se caracteriza por una curva de Cot específica, no hay mucho misterio. La ordenada indica la velocidad de la reacción, de modo que las curvas que se sitúan "a la izquierda" de la curva de la bacteria E. coli, representan reacciones que se llevan a cabo a una gran

²¹ Sin embargo, ver Martínez (1992) para una consideración de la robustez que requieren incluso las propiedades consideradas como "primarias", como la longitud. Estas, como el parámetro Cot, son también construidas en un determinado contexto.

²² En la construcción de gráficas y representaciones también cumple un papel importante la utilización de criterios prácticos e incluso estéticos, a los que no me voy a referir aquí. Los científicos, sobre todo los morfólogos, han señalado la importancia de estos criterios en la descripción de objetos. Recientemente en los estudios sobre la ciencia también se ha destacado la importancia del análisis de estas representaciones (ver Lynch y Woolgar 1990 y Orlosemer y Wimsatt 1989 para puntos de vista diversos; Rasmussen 1993 y Holmes 1992, para una discusión más detallada del valor científico de los criterios estéticos).

velocidad (ver Figura 2). Por tanto, indican la presencia de DNA satélite, que se caracteriza por esa gran velocidad de reacción. La abscisa, en cambio, indica la proporción del DNA que se ha reasociado para una determinada tasa y que es característica de cada especie.

Entre otras cosas las curvas de Cot permiten la comparación directa de diferentes resultados, ya que Britten y Kohne podían manipular el Cot en el cual llevaban a cabo cada experimento, esto es, cada reacción. Por eso, una vez que el fenómeno, que se reproducía en muchas especies, se representó con las curvas de Cot, la utilización de estas gráficas se seleccionó como uno más de los instrumentos para construir y representar el fenómeno.

3.3.3. La representación formal

Las gráficas de Cot incorporaban parámetros de la teoría química de las reacciones, tales como la velocidad de reacción. La representación formal de la reacción de reasociación del DNA-satélite la presentaron Britten y Waring en 1965, y la publicaron Britten y Kohne en 1968. La reacción es descrita, tal y como lo había hecho el grupo de Harvard, como una reacción de segundo orden, esto es, como una reacción que depende de la colisión entre dos tipos de moléculas. La ecuación relaciona las distintas condiciones experimentales y se aplica tanto a la fracción de DNA repetitivo como al DNA no repetitivo ($N_i=1$):

$$Cot_{1/2} = G/KN_i$$

En donde:

G=longitud del genoma

(contenido haploide)

K=constante de la reacción

N_i =frecuencia de repetición por familia

La ecuación expresa los resultados experimentales que he descrito y que podían obtenerse con las técnicas de hibridación: el tiempo y la concentración de DNA (Cot) que se requiere para que se lleve a cabo la mitad de la reasociación es proporcional al tamaño del genoma. En cambio, con DNA repetitivo el Cot que se requiere para la reasociación de cada familia se reduce en proporción al

grado de repetición. La constante K se evalúa midiendo la tasa de reasociación del DNA de un organismo con un tamaño de genoma conocido sin repetición significativa (como *Escherichia coli*) bajo idénticas condiciones.

Lo significativo de este tipo de representación es que el fenómeno podía asociarse a una teoría química general. Este hecho podemos verlo también como el resultado de un proceso de construcción. La detección de la anomalía original se debía a ciertas expectativas teóricas: se suponía que el DNA animal no podría hibridizar debido a que su concentración de secuencias repetidas era demasiado baja. Pero lo que he tratado de mostrar es que es erróneo creer que "debido a esta expectativa teórica se descubrió" el DNA-satélite. El DNA-satélite es un fenómeno biológico impredecible para la teoría química. La (re)producción de una fracción del DNA caracterizable por su tasa de reasociación, se dió gracias a la introducción de una variante en las técnicas de hibridación, la fragmentación. Pero el DNA-satélite no se encuentra, *in vivo*, disociándose y reasociándose a gran velocidad en el genoma. En este sentido no es algo que podría "descubrirse", sino un fenómeno que tiene que "provocarse" o producirse para ser detectado. La construcción paulatina de las condiciones materiales que permiten su reproducción de la manera más eficaz conduce a la determinación de las variables de la teoría química que intervienen solamente para explicar su velocidad. Es en esta representación restringida que el fenómeno construido por una tradición experimental se puede atrincherar en una tradición teórica distinta: la de la físico-química.

3.4 El DNA satélite y la evolución molecular

Después de 1968 Roy Britten se trasladó al Instituto Tecnológico de California (CalTech) y comenzó a trabajar estrechamente con Eric H. Davidson. Su objetivo, desde entonces, ha consistido en encontrar una función para el DNA satélite en el marco de alguna teoría general de la evolución del genoma y/o de la regulación genética en organismos superiores. Ninguna de las teorías o modelos que le asignan una función al DNA-satélite, propuestas por Britten o por otros autores, ha sido aceptada en la comunidad científica. De hecho, en general ha ganado mayor

aceptación la idea de que esta fracción del DNA (y otras descubiertas posteriormente) no cumple una función en el organismo (Doolittle y Sapienza 1980 y Orgel y Crick 1980)²³. Ello no descarta la posibilidad de que el DNA satélite pueda, algún día, atrincherarse como mecanismo de otros fenómenos o teorías más generales que los fenómenos y modelos locales que hasta ahora permite explicar. En esta sección me referiré a algunos de los intentos por situar al DNA-satélite en el marco de una teoría más general.

El DNA-satélite era un fenómeno que no había sido "previsto" en ninguna de las teorías de la biología; era, en varios sentidos, un producto de la aplicación de las técnicas de hibridación. Sin embargo, una vez que se mostró su presencia en todas las células eucariotes, parecía "natural" encontrar una explicación acerca de cómo podría haberse producido en el curso de la evolución. Esta explicación debía contemplar dos tipos de mecanismos: por un lado, los mecanismos moleculares que explicaran la multiplicación de algunas secuencias de unos 400 pares de nucleótidos y su inserción en el genoma; por otro, la función adaptativa que se suponía debía tener esa fracción del genoma, la cual explicaría su presencia en los eucariotes²⁴.

La respuesta al primer tipo de mecanismo se encontró rápidamente. El desarrollo de la genética molecular y el hallazgo de mecanismos de mutación y movilidad del genoma que no había sido plenamente considerados por la genética clásica, apuntalaron las tempranas especulaciones de Britten y Kohne en torno a un mecanismo de multiplicación, inserción y divergencia de las secuencias repetidas. A la vez, la noción de que en el genoma eucariote existían numerosas copias de algunas secuencias cortas, contribuyó a modificar la idea de un genoma rígido (las "cuentas de un collar"), posibilitando el desarrollo de una concepción en la que el genoma es una estructura plástica. Con el re-descubrimiento de

²³ Esta idea de que el DNA-satélite no cumple una función específica en los organismos ganó aceptación a partir de la publicación de la Teoría Neutral de la Evolución Molecular (ver los capítulos V y VI) y, de hecho, el DNA-satélite se convirtió en una de las evidencias (aún en discusión) a favor de dicha teoría.

²⁴ Estos dos tipos de explicaciones pueden verse desde la perspectiva de Mayr (1982): respectivamente se requería de una respuesta de la "biología de causas próximas" (un mecanismo causal), y una respuesta de la "biología de causas últimas" (un mecanismo evolutivo).

los transposones debido a la genética molecular²⁵, el DNA-satélite se convirtió en una de las evidencias ecntrales de la plasticidad y movilidad del genoma.

En cambio, no existe aún una respuesta convincente sobre cuál es, si es que existe, la función adaptativa que cumple el DNA-satélite en el genoma eucarionte y que, por tanto, "explica" su presencia universal. La ausencia de una función reconocida para el DNA-satélite es lo que lo hace interesante desde el punto de vista de este trabajo: el fenómeno DNA-satélite no se inserta claramente en ninguno de los dos marcos teóricos reconocidos en la Evolución Molecular (neutralismo y seleccionismo), si bien es demandado por unos y por otros. A pesar de ello, el DNA-satélite es, claramente, un fenómeno que pertenece al dominio de esa disciplina.

3.4.1 Las causas y la función del DNA-satélite

El mecanismo causal ("próximo") que explicaba la producción del DNA-satélite fué propuesto por primera vez en el Reporte Anual de 1965 por Britten y Waring:

"A reasonable conjecture for the source of the repetitions is that they originate by multiple copying of preexisting genes. To account for the continual divergence of species the gene-duplication process would have to occur frequently over large fraction of geologic time. [...]the pattern of repetitions in the genome of a particular animal would result from a balance of processes such as duplication, translocations, point mutation, and deletion of nucleotide sequences" (p.332).

Este no era un mecanismo simple de duplicación y fijación de genes. Britten y Waring se preguntaban porqué solamente algunas secuencias se encontraban altamente repetidas, mientras que la gran mayoría no. Parecía que algunas secuencias en particular eran seleccionadas para este proceso de duplicación, al cual llamaron "replicación saltacional". En realidad el mecanismo era aún producto de mucha especulación: suponía la existencia de una clase genética de la cual sólo se expresaría fenotípicamente una porción pequeña. Las secuencias altamente repetidas tendrían que asociarse a una de esas clases que, al ser seleccionadas por aportar alguna

²⁵ Hablo de re-descubrimiento porque en los años cuarenta Barbara McClintock había mostrado, con ayuda de las técnicas de la citogenética y de la genética clásica, la existencia de estos genes saltarines en el maíz. Pero fué solamente después del descubrimiento de las endonucleasas de restricción, que fué posible mostrar, en la genética molecular, la presencia de estos genes (ver Barahona 1995).

ventaja adaptativa al organismo, permitirían la fijación de las secuencias repetidas que no se expresaban fenotípicamente. Este mecanismo incluía, pues, una consideración que no era estrictamente seleccionista: la porción que se expresaba y era seleccionada "arrastraba" un "paquete oculto de efectos genéticos potenciales" que, al fijarse en la población, no serían el resultado de un balance entre "mutación y selección" (Britten 1984).

Esta hipótesis debe destacarse. Britten ha dedicado sus esfuerzos desde 1968 a encontrarle una función adaptativa al DNA-satélite. En este sentido, Britten es un seleccionista. Sin embargo, al igual que todos los fundadores de la Evolución Molecular provenientes de la biología molecular, Britten defiende un cierto tipo de neutralismo en los mecanismos específicos del nivel molecular.

Esta característica se manifiesta en una de las primeras funciones que Britten y Waring le atribuyeron al DNA-satélite: su papel en el amortiguamiento de mutaciones. Probablemente, sostenían, existía una relación entre la duplicación génica y la tasa de evolución. Una vez que un gene había sido duplicado, disminuye el riesgo de una mutación deletérea. Si una copia del gene se conserva prácticamente sin cambio debido a las presiones de selección, entonces otras copias serían libres de mutar siempre y cuando no se produjeran productos deletéreos. En el curso de la evolución, la capacidad de algunas de las copias para especificar la función original podría perderse:

"The development of a gene specifying a new function from remaining elements of an older gene that had been protected from adverse selection pressure by copying seems to be far more probable than its development de novo from a random nucleotide sequence, and would represent an evolutionary mechanism of consequence. A great source of variety in new structures might result from the combination (by translation of parts of duplicated genes) of elements from several preexisting genes".

Quizás la anterior sea la función más "obvia" que se le puede asignar al DNA-satélite. Esta función, sin embargo, también permitía asignarle al DNA-satélite un papel dentro de la interpretación neutralista, tal y como pronto lo entendieron King y Jukes (1969), que incorporaron al DNA-satélite como una de las evidencias a favor de su teoría no-darwiniana (ver capítulo V). Así pues, en el contexto predominantemente adaptacionista de esos años,

ventaja adaptativa al organismo, permitirían la fijación de las secuencias repetidas que no se expresaban fenotípicamente. Este mecanismo incluía, pues, una consideración que no era estrictamente seleccionista: la porción que se expresaba y era seleccionada "arrastraba" un "paquete oculto de efectos genéticos potenciales" que, al fijarse en la población, no serían el resultado de un balance entre "mutación y selección" (Britten 1984).

Esta hipótesis debe destacarse. Britten ha dedicado sus esfuerzos desde 1968 a encontrarle una función adaptativa al DNA-satélite. En este sentido, Britten es un seleccionista. Sin embargo, al igual que todos los fundadores de la Evolución Molecular provenientes de la biología molecular, Britten defiende un cierto tipo de neutralismo en los mecanismos específicos del nivel molecular.

Esta característica se manifiesta en una de las primeras funciones que Britten y Waring le atribuyeron al DNA-satélite: su papel en el amortiguamiento de mutaciones. Probablemente, sostenían, existía una relación entre la duplicación génica y la tasa de evolución. Una vez que un gene había sido duplicado, disminuye el riesgo de una mutación deletérea. Si una copia del gene se conserva prácticamente sin cambio debido a las presiones de selección, entonces otras copias serían libres de mutar siempre y cuando no se produjeran productos deletéreos. En el curso de la evolución, la capacidad de algunas de las copias para especificar la función original podría perderse:

"The development of a gene specifying a new function from remaining elements of an older gene that had been protected from adverse selection pressure by copying seems to be far more probable than its development *de novo* from a random nucleotide sequence, and would represent an evolutionary mechanism of consequence. A great source of variety in new structures might result from the combination (by translation of parts of duplicated genes) of elements from several preexisting genes".

Quizás la anterior sea la función más "obvia" que se le puede asignar al DNA-satélite. Esta función, sin embargo, también permitía asignarle al DNA-satélite un papel dentro de la interpretación neutralista, tal y como pronto lo entendieron King y Jukes (1969), que incorporaron al DNA-satélite como una de las evidencias a favor de su teoría no-darwiniana (ver capítulo V). Así pues, en el contexto predominantemente adaptacionista de esos años,

esa propuesta no bastaba. Seguramente una fracción del genoma eucarionte que ocupara entre el 10 y el 80% del genoma desempeñaba una función más específica y de mayor envergadura.

En 1969 Britten, quien entonces ya trabajaba con Eric H. Davidson de la Universidad Rockefeller de Nueva York, propuso una teoría de regulación génica para eucariontes que asignaba un importante papel al DNA-satélite. De acuerdo a esta teoría, existían grandes diferencias en la transcripción de secuencias repetidas (esto es, de DNA-satélite) en las células diferenciadas (Britten y Davidson 1969). La teoría de la regulación de Britten y Davidson contenía muchos más elementos (genes productores, genes receptores, RNA activador, etcétera). Esta teoría formaba parte del auge de modelos de regulación génica que se desató a partir de la publicación del modelo del operón de Jacob y Monod en 1962. Sin embargo, la teoría no tuvo el éxito esperado: no se pudo mostrar ni la existencia de los diferentes tipos de genes que proponían Britten y Davidson, ni la diferencia en las tasas de transcripción en las diferentes fracciones de DNA. Además, el modelo parecía demasiado complicado y poco atractivo; ningún grupo de investigación se propuso mostrar la presencia de cada uno de sus componentes en la célula eucarionte. En la actualidad se desconoce si el DNA-satélite cumple una función reguladora en la diferenciación celular de los eucariontes.

La convicción de Britten de que el DNA-satélite debía tener una función evolutiva es típicamente adaptacionista. La mera presencia del fenómeno debía tener una explicación seleccionista. Además de adoptar este supuesto, Britten adoptó el supuesto de que el DNA satélite debía aportar una ventaja adaptativa para el organismo individual²⁶. Pronto, estos supuestos (pero principalmente el primero) se verían minados por el propio desarrollo de la Evolución Molecular. En otros tipos de tradiciones, las descriptivistas y las teóricas, el auge de las técnicas experimentales enfocadas a problemas evolutivos, contribuyó más que ningún otro factor a destruir la "unidad" de las explicaciones seleccionistas en biología. Paradójicamente, la primera vez que el DNA-satélite se incorporó en una teoría, fué

²⁶ W. Ford Doolittle, ha propuesto recientemente la hipótesis de una función adaptativa de este tipo de secuencias, a nivel de especies, no de organismos individuales.

como "evidencia" a favor de la Teoría Neutral de la Evolución Molecular (ver capítulo V).

110

CAPITULO IV. LAS TRADICIONES DESCRIPTIVISTAS DE LA EVOLUCION MOLECULAR

4.0 Introducción

En los años sesenta varios grupos de investigación publicaron los primeros trabajos sobre evolución de proteínas y las primeras "filogenias moleculares", dando inicio a las tradiciones descriptivistas de la Evolución Molecular (por ejemplo, Zuckerkandl y Pauling 1963, 1965, Ingram 1961, 1963, Margoliash 1963, Margoliash y Smith 1965, Margoliash y Fitch 1967). Estas tradiciones se caracterizaron por la utilización de técnicas experimentales originarias de la biología molecular para abordar problemas clásicos de la biología evolutiva. A diferencia de las tradiciones experimentales, las tradiciones descriptivistas moleculares se desarrollaron en torno a un dominio de problemas previamente establecido cuyo eje central era el uso del método comparativo: la construcción de clasificaciones naturales y el estudio de los mecanismos evolutivos.

Los descriptivistas moleculares abordaron problemas que hasta ese momento habían sido dominio exclusivo de los biólogos organismicos. Sus resultados contribuyeron a la delimitación de un dominio propio, generando una serie de debates que facilitaron la consolidación de la Evolución Molecular y su separación de la biología evolutiva tradicional. La importancia de estas tradiciones en la conformación de esta disciplina, por tanto, no se puede exagerar.

En este capítulo me centraré en los problemas que esas nuevas tradiciones compartieron con los descriptivistas organismicos y en los medios que utilizaron para darles solución. Los descriptivistas moleculares adoptaron estrategias de investigación reduccionistas, apoyados en la aplicación del método comparativo a los resultados obtenidos con las nuevas técnicas moleculares. El trabajo de dos grupos de investigación, el de Emile Zuckerkandl y Linus Pauling en CalTech, y el de Emanuel Margoliash (de la Universidad de Northwestern) y Walter Fitch (de la Universidad de Wisconsin), servirá para ilustrar lo anterior. El primero se adentró en el estudio de los mecanismos de la evolución molecular y propuso la

hipótesis del reloj molecular. El segundo publicó en 1967 el primer árbol filogenético molecular que incorporaba los resultados obtenidos con las técnicas moleculares y nuevos criterios cuantitativos de clasificación.

4.1 Moléculas y evolución

La idea de comparar "caracteres moleculares" con el objetivo de establecer relaciones filogenéticas no se inició gracias al desarrollo de la biología molecular de los sesenta, sino en la bioquímica tradicional de la primera mitad del siglo XX. Los caracteres moleculares se sumaron a los caracteres de todo tipo (anatómico, embriológico, paleontológico, biogeográfico, etcétera) en la construcción de clasificaciones biológicas cuyo objetivo era determinar las relaciones evolutivas entre diferentes taxa¹. La robustez de las clasificaciones biológicas dependía del número e independencia de los tipos de evidencia (caracteres) utilizados para su construcción. Si bien existían algunos taxa problemáticos, las clasificaciones biológicas constituían objetos científicos estables que cada vez incorporaban una mayor cantidad de información.

Así pues, la sistemática y la taxonomía, ligadas a la biología evolutiva, se caracterizaban por su enfoque interdisciplinario y su estrategia de investigación anti-reduccionista. Es en ese contexto en donde deben ubicarse los primeros intentos por utilizar caracteres bioquímicos; estos eran una evidencia más en la construcción de clasificaciones. Dentro de esos primeros estudios, destacan los que utilizaban caracteres inmunológicos. Los resultados de las reacciones serológicas entre dos especies permitían medir la afinidad inmunológica de éstas, habiéndose mostrado muy pronto (Nuttall 1904) que ésta era proporcional a la relación filogenética (o tiempo de divergencia) entre las especies. La proporción entre afinidad inmunológica y tiempo de divergencia de dos especies podía obtenerse calibrando éstos resultados con los

¹ He dejado fuera de esta reconstrucción los intentos actuales de elaborar taxonomías utilizando caracteres bioquímicos de los seres vivos (quimiotaxonomía). Como veremos más adelante, este tipo de proyectos se distinguen de las filogenias moleculares de las que me voy a ocupar porque en éstas se utilizan exclusivamente moléculas informacionales (proteínas y ácidos nucleicos).

obtenidos por procedimientos paleontológicos y embriológicos (ver Nutall 1904, Anfinsen 1959, Kaplan y Wilson 1964)².

Estas técnicas, sin embargo, tenían dos restricciones muy importantes: una era su aplicabilidad exclusiva a las especies con sistema inmune (los mamíferos), y otra era la dificultad (compartida por otros métodos y técnicas) para cuantificar la reacción de afinidad serológica entre dos especies. La búsqueda de criterios y caracteres que permitieran cuantificar las relaciones evolutivas entre especies había sido parte importante de la historia de la biología evolutiva (por ejemplo, Haldane 1931, Simpson 1944). Sin embargo, su éxito había sido limitado. Es por esa razón que los taxónomos y evolucionistas moleculares convirtieron la cuantificación de criterios en uno de sus argumentos de "superioridad" frente a los enfoques orgánicos, como veremos más adelante.

Pero la utilización de información molecular antes de 1960 no se restringía al uso de técnicas serológicas. A partir de la publicación de la teoría de Oparin en 1924, la evolución del metabolismo formó parte de los estudios sobre el origen de la vida. Algunos bioquímicos elaboraron comparaciones de las vías metabólicas conocidas en diversos grupos de organismos, buscando encontrar el patrón filogenético por el cual se había originado la diversidad bioquímica de los organismos actuales (por ejemplo Florin 1944, Tatum 1965, Jukes 1966). Estos estudios de bioquímica evolutiva, sin embargo, no pertenecen a la Evolución Molecular sino a disciplinas como la exobiología y el origen de la vida.

A diferencia de los caracteres inmunológicos y bioquímicos utilizados hasta entonces, las nuevas comparaciones moleculares se restringían a las llamadas moléculas informacionales, esto es, ácidos nucleicos (DNA y RNA) y proteínas. Las evidencias inmunológicas y bioquímicas se incorporaban como "un carácter más" en las taxonomías tradicionales, mientras que las nuevas evidencias moleculares se consideraban suficientes para el estudio del proceso de evolución molecular y el establecimiento de relaciones filogenéticas entre especies. Si bien esta afirmación tenía un alto

² El calibramiento de diferentes métodos y técnicas es parte del robustecimiento de los objetos científicos. En el capítulo I me referí ya a las clasificaciones biológicas como científicos robustos. En este capítulo profundizaré en la noción de calibramiento entre las comparaciones moleculares y las paleontológicas, que es central para la construcción de árboles filogenéticos.

contenido retórico a favor de los nuevos descriptivistas (ver capítulo VI), había elementos de la teoría evolutiva y de la biología molecular que apuntaban en esa dirección.

La noción de moléculas informacionales hizo posible que se considerara innecesaria la estrategia anti-reduccionista e interdisciplinaria de los taxónomos organicistas. Asimismo, implicaba nuevas relaciones entre la biología evolutiva y las técnicas de la biología molecular. Estas técnicas permitirían "extraer el registro histórico" contenido en los genes y en las proteínas, lo cual resolvería problemas conceptualmente establecidos de la biología evolutiva. Sin embargo, la disponibilidad de nuevas técnicas fué también la que hizo posible la realización de un proyecto descriptivista basado en la comparación de moléculas informacionales³. El tipo de resultados que se obtenían con esas técnicas "sugerían" su aplicación en nuevos nichos de problemas. Un ejemplo de ello lo constituyeron las técnicas de hibridación aplicadas a la cuantificación de homologías (capítulo II), pero existen otros ejemplos, como el de las técnicas de secuenciación de aminoácidos utilizadas por los dos grupos de investigación que abordaré en este capítulo.

4.1.1 El concepto de "moléculas informacionales"

Como señalé, la idea de utilizar el método comparativo para el análisis de caracteres moleculares no era nueva. Pero la idea, aceptada en la actualidad y sumamente cargada de retórica, de que los ácidos nucleicos y las proteínas codificadas por ellos constituyen "registros evolutivos" privilegiados o "moléculas informacionales", cumplió una función predominante en la delimitación del dominio empírico de la Evolución Molecular y, por tanto, en la separación de la nueva comunidad de evolucionistas moleculares de los evolucionistas organicistas.

La idea de "moléculas informacionales" parece haber sido expresada de manera informal por Francis Crick a finales de los años cincuenta. Anfinsen (1959) fué el primero en considerar a las proteínas como caracteres taxonómicos de gran valor, dado su

³ Este hecho ilustra, ahora en el caso de las tradiciones descriptivistas, las limitaciones de la concepción teórica de la ciencia, que supone que el planteamiento de problemas científicos ocurre en una dirección predominante que vá de las teorías y problemas conceptuales al desarrollo y utilización de técnicas experimentales adecuadas para articular dichas teorías y problemas.

caracter de productos génicos. Sin embargo, la idea de que estos caracteres (ácidos nucleicos y proteínas) tuvieran un valor especial para los estudios evolutivos fué presentada por primera vez de manera sistemática en 1964, en un artículo de Emile Zuckerkandl y Linus Pauling publicado en ruso y reimpresso al año siguiente en inglés (Zuckerkandl y Pauling, 1965a)⁴.

El concepto de moléculas informacionales o "semántidas" (moléculas "con significado") parte del reconocimiento de que los seres vivos preservan la variación, esto es, su historia. Esta idea es clara en la siguiente cita:

"Of all natural systems, living matter is the one which, in the face of great transformations, preserves inscribed in its organization the largest amount of its own past history. Using Hegel's expression, we may say that there is no other system that is better *aufgehoben* (constantly abolished and simultaneously preserved). We may ask the questions where in the now living systems the greatest amount of their past history has survived and how it can be extracted" (Zuckerkandl and Pauling 1965a, p. 357).

En realidad, ya existía una respuesta a la pregunta planteada por los autores. De acuerdo a la genética y a la Síntesis Evolutiva, la historia de los seres vivos se preservaba en los genes. Los genes eran las entidades responsables de la herencia biológica y el lugar donde ocurría la mutación o variabilidad heredable, la única relevante para el proceso evolutivo. Por ello podía pensarse en los genes como un registro de las variaciones fijadas a lo largo de la historia de cada especie. En la década de los sesenta los logros de la biología molecular hacían pensar en la posibilidad, futura pero cercana, de extraer de los genes ese registro o información histórica⁵. El artículo de Zuckerkandl y Pauling (1965a) enumeraba sistemáticamente las (posibles) ventajas de trabajar con ese tipo de moléculas y planteaba un programa empírico

⁴ Según Walter Fitch (comunicación personal, nov. 1994) el concepto de moléculas informacionales era, a inicios de los sesenta, una de esas ideas que "flotaban en el aire". "Flotaba" también la idea de que la evolución de estas moléculas podía estudiarse de manera totalmente independiente al estudio de la evolución en otros niveles de organización. Como se dice en el texto, Emile Zuckerkandl y L. Pauling fueron, embargo, los primeros en sistematizar estas ideas. Zuckerkandl coincide con Fitch (comunicación personal nov. 1993, abril 1995).

⁵ La historia del concepto de "moléculas informacionales" y de la "información genética" está llena de metáforas lingüísticas y cibernéticas. Me referiré brevemente al contenido retórico de las mismas en el capítulo VI. Un primer análisis crítico de estas metáforas se encuentra en Sarkar (1989).

a desarrollar en los próximos años. Para ello propusieron clasificar a las moléculas orgánicas en tres grupos, de acuerdo al grado en el que reflejaban la información específica contenida en ellas: semántidas, episemántidas y asemántidas⁶.

El punto central era que el paso de las semántidas a las episemántidas y a las asemántidas implica la pérdida de información biológica. Mientras que las enzimas, por ejemplo, son la primera expresión fenotípica de los genes, las episemántidas expresan únicamente la acción del sitio activo o la función de las enzimas que las sintetizaron⁷. Esto es lo que explica, de acuerdo a Zuckerkandl y Pauling, que la evolución de las episemántidas (por ejemplo, la evolución de los carotenoides) requiera de confirmación independiente de otras ramas de la biología. Y también es por ello que las reconstrucciones evolutivas de los bioquímicos tradicionales, basadas en este tipo de moléculas, se incorporaban tan solo como "un carácter más" en las clasificaciones biológicas. El mismo argumento se aplicaba con mayor razón a los caracteres morfológicos que usaban los taxónomos tradicionales, mucho más "distantes" aún de las moléculas informacionales o semántidas.

Pero existían más argumentos a favor de la utilización de las semántidas como caracteres evolutivos. Uno de ellos era que las episemántidas y los caracteres morfológicos son caracteres

⁶ Las semántidas eran aquellas moléculas que llevaban la información de los genes en ellas o la transcriben. Los genes (DNA) serían semántidas primarias, las moléculas de RNA mensajero serían semántidas secundarias, y las proteínas semántidas terciarias. Las moléculas episemántidas serían las moléculas sintetizadas bajo el control de las enzimas o semántidas terciarias. Aunque no expresan información son un producto directo de esta información. Por último, las moléculas asemántidas son aquellas que no son producidas en el organismo y por tanto no expresan, ni directa ni indirectamente, la información que el organismo contiene, excepto porque su presencia indica que el organismo posee mecanismos para absorberlas y utilizarlas. Estas moléculas pueden ser modificadas por las enzimas y entonces convertirse en episemántidas. Asimismo, una molécula que es episemántida en una especie puede ser asemántida en otra.

⁷ La afirmación de que "se pierde información" al pasar de unas moléculas a otras, así como la interpretación de Zuckerkandl de la "información" como "causa" (ver Zuckerkandl y Pauling 1965a), son cuestiones en las cuales no existe un consenso. No es claro, aún, a qué se refiere el concepto de "información" en biología. Diferentes autores sostienen diferentes conceptos de "información biológica" (ver Sarkar 1989). Algunos (por ejemplo, Brooks y Wiley 1986), contrariamente a Zuckerkandl y Pauling sostienen que la "información" acumulada en el organismo se incrementa conforme se pasa de un nivel de organización (el nivel molecular) a otro (el del organismo). Lo único que puede afirmarse es que la noción de información implícita en la biología molecular (ver, por ejemplo, Schrödinger 1944, Szent 1968) es la que utilizaron Zuckerkandl y Pauling.

poligénicos y, por tanto, la información evolutiva que se obtenía no provenía de un solo linaje reproductivo, como sí podría ocurrir, al menos en principio (decían los autores), si se comparaban genes y proteínas. Otra de las "ventajas" era que debido al carácter discreto de las mutaciones a nivel molecular (cambios en la secuencia y número de nucleótidos y/o aminoácidos), parecía "natural" y aparentemente sencilla la aplicación de criterios de comparación cuantitativos y uniformes. Más adelante me referiré a algunos de esos criterios, así como los problemas que enfrentaron los taxónomos moleculares al intentar aplicarlos. Por último, al medir las similitudes y las diferencias entre moléculas informacionales homólogas se efectuaba una comparación entre estructuras directa y causalmente involucradas en los mecanismos de la evolución. Así, la comparación de estructuras no sería "sesgada" por eventos "no evolutivos", como las contingencias del desarrollo y la expresión de caracteres en diferentes ambientes⁸.

Así pues, los datos sobre secuencias de genes o proteínas, por sí solos, podrían aportar la misma información que los datos reunidos en muchas y distintas disciplinas para la construcción de clasificaciones robustas. Para los taxónomos moleculares se justificaba una estrategia de investigación reduccionista distinta de la estrategia tradicional de los taxónomos. El concepto de moléculas informacionales, por tanto, tenía un papel central en ese proyecto. Era el recurso científico que justificaba la adopción de una estrategia novedosa en el dominio tradicional de la biología evolutiva.

A inicios de la década de los sesenta, sin embargo, existían una serie de obstáculos que impedían llevar a cabo el programa de investigación de los taxónomos moleculares. Estos obstáculos eran de naturaleza técnica, y para resolverlos se dependía de la genética molecular y otras disciplinas como la bioquímica. Las tradiciones descriptivistas de la Evolución Molecular no eran, aún,

⁸ Las "ventajas" del nuevo enfoque podían resumirse así: "In order to accept the special importance of the analysis of informational macromolecules, it is sufficient to subscribe to the following propositions: (a) the level of biological integration that contains the greatest concentration of "causal factors" will further our understanding more than any other. (b) A concentration of information is a concentration of "causal factors". (c) The largest concentration of information present in an organism, and perhaps also the largest amount of information, and the only organically transmissible information, is in its semantics." (Zuckerlandl y Pauling 1965, p. 98).

parte de una disciplina independiente con tecnología propia.

La restricción más importante era la escasez e ineficiencia de las técnicas utilizadas para extraer la información evolutiva molecular. Esta información consistía en la secuencia o estructura primaria de ácidos nucleicos y proteínas⁹. Si bien ya existían las primeras técnicas de secuenciación de aminoácidos, estas requerían una considerable cantidad de trabajo, tiempo y recursos para ser utilizadas. De aquí resultaba una escasa disponibilidad de secuencias de aminoácidos. Más aún, no existían todavía técnicas para secuenciar los nucleótidos de un gene o molécula de DNA, y tampoco era posible secuenciar el otro ácido nucleico relevante, el RNAm.

Estas restricciones generaban problemas de índole conceptual. Teóricamente, todo el mundo estaba de acuerdo en que una comparación o filogenia construida con base en secuencias de DNA o RNAm sería superior, esto es, proporcionaría mayor información, a una construida con secuencias de aminoácidos. La "degeneración del código genético" (el hecho de que para la mayoría de los 20 aminoácidos que componen a las proteínas exista más de un triplete o codón de RNA que lo codifique) ocasionaría la pérdida de información genética en las proteínas, pues cabía la posibilidad de que existieran "heterocigotos isosemánticos", o sea, que dos genes distintos en su secuencia de nucleótidos codificaran para la misma secuencia de aminoácidos y, por tanto, para efectos de la comparación de cadenas polipeptídicas, estos dos genes parecerían tener "el mismo significado"¹⁰. Se trataría, pues, de un tipo de

⁹ Una proteína es un tipo de macromolécula compuesta por una secuencia regular y constante de aminoácidos. La secuencia lineal de aminoácidos constituye la "estructura primaria" de una proteína. Las interacciones y conformaciones de esta secuencia de aminoácidos forman su "estructura secundaria", ejemplos de esta estructura secundaria son la "alfa-hélice" que se encuentra en amplios segmentos de muchas proteínas globulares, y la "beta-plegada" que constituye sobre todo estructuras en las proteínas fibrilares como las colágenas. La "estructura terciaria", en cambio, se refiere a la configuración tridimensional de la proteína. Los primeros trabajos sobre la evolución de la estructura terciaria fueron realizados de manera destacada por Dickerson (1971, 1971a). Por último, la "estructura cuaternaria" se refiere a la interacción de varias cadenas de aminoácidos en el caso de las proteínas (como la hemoglobina) que están constituidas por más de una de estas cadenas (llamadas oligoproteínas). Los análisis utilizados en la Evolución Molecular se refieren a la estructura primaria y, en segundo lugar, a la estructura terciaria de las proteínas.

¹⁰ Actualmente también se toma en cuenta que en genes que han divergido hace mucho tiempo, existe la posibilidad de que se acumulen "multiple hits" en un solo sitio. Esto es, que la homología entre dos genes de especies muy distantes aparentemente sea mayor que la de dos genes más cercanos debido a que en un solo

"cripticidad" que no sería detectada por los taxónomos moleculares¹¹. Pese a estas desventajas, se disponía exclusivamente de las técnicas de secuenciación de aminoácidos y estas fueron las que se utilizaron en los primeros estudios comparativos. La elaboración de árboles filogenéticos moleculares, en cambio, tuvo que esperar la solución completa del código genético, que dependía enteramente de los resultados de otra disciplina, la genética molecular.

En resumen, si bien la nomenclatura de Zuckerkandl y Pauling nunca tuvo un uso extendido entre los evolucionistas moleculares¹², el concepto de "moléculas informacionales" utilizado hoy en día tiene su origen en esa distinción basada en criterios lingüísticos. Más aún, persisten la mayoría de los argumentos sobre la superioridad de los estudios moleculares, a pesar de que la articulación del "programa" implícito en el trabajo de Zuckerkandl y Pauling ha tenido numerosos tropiezos y, de hecho, ha mostrado su inoperancia. Pese a ello, sus argumentos no fueron inútiles. Como veremos en el capítulo VI, fueron parte de la retórica que ayudó a separar a los evolucionistas moleculares de los organizmicos.

4.1.2 Técnicas y tipos de evidencia

En 1953 Frederick Sanger y su grupo del Laboratorio Cavendish de Cambridge publicaron la primera secuencia completa de una proteína, la insulina de bovino. El trabajo de Sanger abrió las posibilidades de secuenciación de proteínas cada vez más complejas y pronto comenzaron a publicarse secuencias de otras proteínas cortas. Pero si bien a inicios de la década de los sesentas era posible secuenciar proteínas de mayor peso molecular que la

nucleótido se pueden haber sufrido varias mutaciones, las cuales se detectarán como un solo cambio o a que, en ocasiones, esas mutaciones "regresan" ese sitio a la secuencia del gene ancestral.

¹¹ Este tipo de "cripticidad" no solamente sería indetectable para los taxónomos sino para la propia selección natural. La posibilidad de que existieran este tipo de mutaciones apareció independientemente en las tradiciones descriptivistas y en las tradiciones teóricas. En el caso de éstas últimas pasó a ser parte central de la Teoría Neutral y de la discusión entre neutralistas y seleccionistas. Estos temas se tocarán en los capítulos V y VI.

¹² La misma suerte corrió el término "química paleogenética" inventado por Zuckerkandl para designar el campo en el que trabajaban los primeros taxónomos moleculares.

insulina, la comparación de secuencias homólogas aún se encontraba seriamente limitada por el alto costo, la lentitud y la laboriosidad requerida por estas técnicas. Diversos grupos comenzaron a secuenciar proteínas homólogas en diferentes especies, pero la evidencia era todavía muy escasa y no siempre correspondía a las necesidades de los "químicos paleogenéticos".

La magnitud de estas restricciones, frente al potencial que significaba la utilización de "moléculas informacionales", se ejemplifica en la estrategia adoptada por Emile Zuckerkandl al llegar al laboratorio de Linus Pauling en Caltech. Zuckerkandl se había incorporado a este equipo en 1959, con la idea de estudiar algunas características de la hemoglobina, pero Pauling le sugirió comparar proteínas homólogas para estudiar los procesos evolutivos a nivel molecular (Zuckerkandl, abril 1995, comunicación personal). En el laboratorio de Pauling se habían investigado, en diferentes etapas, diversos aspectos de la estructura y la función de las hemoglobinas (ver Kay 1993), pero aún en 1960 no se tenía la secuencia completa de estas proteínas. Varios grupos de investigación (el de Brautnitzer, el de Hill y Konigsberg, y el de Ingram y Vogel), se encontraban determinando las secuencias de diferentes cadenas de la hemoglobina humana y de caballo, pero los métodos eran aún muy laboriosos y las hemoglobinas bastante más complejas que la mayoría de las proteínas¹³.

Ante esta situación, Zuckerkandl y Young, un estudiante de posgrado, decidieron utilizar una técnica más eficiente, si bien menos informativa y menos confiable. Esta técnica era conocida como "fingerprinting" de proteínas, y consistía en un análisis de los patrones de péptidos o "huellas" características de cada proteína en un espacio de dos dimensiones. Las "huellas" o manchas se obtienen mediante la hidrólisis (ruptura) parcial de la proteína con tripsina, seguida de electroforesis o cromatografía en papel (cromatografía en dos dimensiones), procedimiento que "separa" los diferentes péptidos en los que ha sido hidrolizada la proteína. Cada péptido forma una mancha característica en tamaño, forma y

¹³ La hemoglobina humana, por ejemplo, tiene un peso molecular de alrededor de 13 veces el de la insulina, y se encuentra formada por cuatro cadenas polipeptídicas. Cada una de las cadenas tiene un grupo hemo con un átomo de hierro, el cual efectúa la función óxido-reductora de la hemoglobina. El mantenimiento del grupo hemo, por tanto, es una de las características estructurales que explican la función de esta proteína.

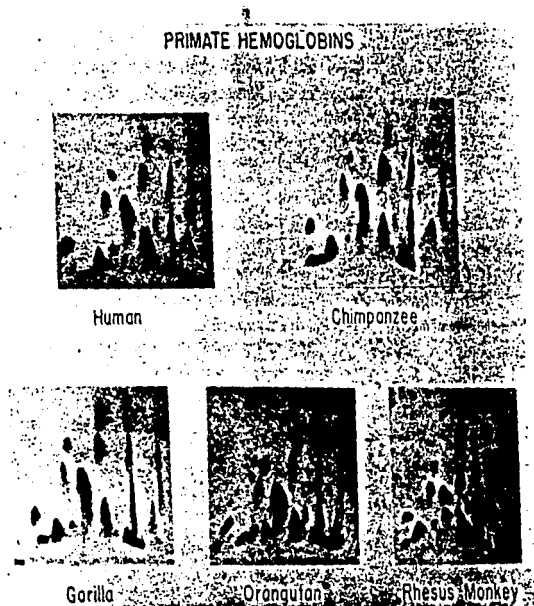


FIG. 2.—Tryptic peptide patterns of primate hemoglobins. The circled spot on the Rhesus monkey pattern represents phenylalanine added two and a half inches to the anodal side of the point of application of the peptide mixture.

FIGURA 3. EJEMPLOS DE "FINGERPRINTING"

posición en la superficie de papel y, por tanto, cada proteína se caracteriza por un patrón único de huellas (ver Figuras 3). La comparación entre diferentes proteínas se efectuaba simplemente superponiendo unos patrones de huellas sobre otros (Zuckermandl, Young y Pauling, 1960).

Con la técnica de "fingerprinting" el grupo de Caltech pudo hacer comparaciones "cualitativas" de la hemoglobina obtenida de diferentes primates (gorila, chimpancé, orangután, mono rhesus), de otros mamíferos, de varias especies de peces y de equinodermos. La técnica no proporcionaba información inequívoca¹⁴, pero sí permitía apreciar una tendencia a un mayor parecido global entre los patrones de las proteínas de especies cercanas. Los experimentos de Zuckermandl y Young, pues, tan solo confirmaban la potencialidad de las comparaciones de moléculas informacionales.

En los años siguientes (1961-1965) diferentes grupos de bioquímicos comenzaron a publicar secuencias parciales y finalmente secuencias completas de diferentes proteínas. Este auge se debía al desarrollo de variantes de la técnica de secuenciación de Sanger, como el llamado "método substractivo" de Edman, muy utilizado por los primeros taxónomos moleculares¹⁵. El método de Edman no

¹⁴ Las huellas presentes en el mismo lugar podían no representar péptidos iguales o podían contener más de un péptido, además, un solo péptido, debido a las alteraciones sufridas en el procedimiento, podría pararse en dos y dar lugar a dos huellas. Para colmo, una parte considerable de la molécula de hemoglobina no parecía hidrolizarse con los métodos utilizados y, por tanto, no existían huellas de estas regiones.

¹⁵ Las técnicas de secuenciación consistían, originalmente, de los siguientes pasos o subtécnicas: 1) Si la proteína tiene más de una cadena polipeptídica, las cadenas individuales son primero separadas y purificadas, 2) todos los grupos disulfuro (que unen dos cadenas) son reducidos y alquilados, 3) una muestra de cada cadena se somete a hidrólisis total y se determina su composición de aminoácidos, 4) en otra muestra de la cadena se identifican los aminoácidos del extremo amino y carboxiterminal, 5) la cadena polipeptídica intacta es fragmentada en una serie de péptidos más pequeños por hidrólisis enzimática o química, 6) los fragmentos resultantes se separan y se determina su composición y secuencia, 7) otra muestra de la cadena original se hidroliza parcialmente por un segundo procedimiento para fragmentar a la cadena en puntos en los que no fué cortada por el primer procedimiento (paso 5), y de nuevo se determina su composición y secuencia (paso 6), 8) Al comparar las secuencias aminoácidas de los dos grupos de fragmentos en los lugares en que se superlapan, los fragmentos pueden ser colocados en el orden adecuado para determinar la secuencia completa de la cadena, 9) se determinan las posiciones de los enlaces disulfuro y de los grupos amida de la cadena original. Al igual que en las técnicas de hibridación, cada uno de estos pasos puede permitir diversas variantes que son seleccionadas de acuerdo a las restricciones del contexto experimental al cual se adapta cada técnica concreta. Con la variante de Edman (paso 4) se identifica el aminoácido del extremo amino mediante una reacción con fenilisotiocianato, la cual deja intacta a la cadena para otra reacción. Cada aminoácido que ha reaccionado con el fenilisotiocianato se puede identificar por

solamente hizo más eficiente y menos costosa la secuenciación de aminoácidos, sino que pronto condujo a la automatización de todo el procedimiento¹⁶. La información sobre diversos caracteres moleculares se fué acumulando y se publicaron los primeros "atlas" o "bancos de datos" (ver, por ej. Dayhoff 1966).

En ese esfuerzo destacaron los proyectos que reunían secuencias de proteínas homólogas como el citocromo c y las globinas. En 1963 se contaba con las secuencias parciales o totales de unas 16 globinas, entre ellas las cadenas alfa, beta, gama, y delta de la hemoglobina humana. Estas secuencias habían sido obtenidas en diferentes laboratorios alrededor del mundo (ver más abajo). En cambio, el citocromo c de varias especies era secuenciado por el grupo de Emanuel Margoliash. A diferencia de los grupos que trabajaban secuenciando globinas, Margoliash era un conocido bioquímico que había enfocado sus intereses hacia el estudio de la evolución de las proteínas. Su trabajo buscaba adecuarse a las necesidades del nuevo enfoque molecular, y por ello secuenciaba los citocromo c de diferentes taxa representativos de la diversidad biológica. La información reunida por su grupo fue, por ello, la más adecuada para elaborar (junto con Walter Fitch en 1967) el primer árbol filogenético molecular.

4.2 Comparaciones moleculares: la búsqueda de explicaciones unificadoras

Con las primeras secuencias completas de proteínas, se pudieron realizar los primeros estudios comparativos. Estos no tenían por objeto la construcción de clasificaciones biológicas. Su objetivo se limitaba a mostrar la aplicabilidad y la potencialidad de las técnicas moleculares para la obtención de resultados con

cromatografía de gases, o alternativamente se determina el contenido de aminoácidos de la cadena antes y después de la reacción; a esta variante se le conoce como el método substractivo de Edman.

¹⁶ En algunos laboratorios bien equipados se contaba con analizadores automáticos que determinaban las proporciones y presencia de cada aminoácido. Estos analizadores funcionaban mediante la técnica de la cromatografía de gases. En 1967 Edman (Edman y Thompson 1967) publicó su trabajo sobre secuenciadores automáticos de aminoácidos. En estos aparatos se combinaba la reacción de Edman con los primeros analizadores de aminoácidos.

relevancia evolutiva. Varios grupos intentaron, por ejemplo, descubrir algún patrón de substitución de aminoácidos que pudiera explicarse a la luz de la teoría de la evolución (Zuckerkindl et al 1960, Ingram 1961, Zuckerkindl y Pauling 1963, 1965b y Margoliash y Smith 1965). Ese era el tipo de "generalizaciones" que podían elaborarse, pues el escaso número de secuencias conocidas impedía realizar lo que ahora se llaman "filogenias moleculares".

Los trabajos más influyentes de esa etapa se publicaron en 1965, en las memorias del Simposio sobre "Evolving Genes and Proteins" (Bryson and Vogel eds, 1965) organizado por Henry Vogel en Rutgers University, en Nueva York, el año anterior. En ese Congreso se reunieron los primeros taxónomos moleculares y algunos representantes de la biología evolutiva organísmica como Ernst Mayr y George Gaylord Simpson. Lo distintivo de esa reunión fue que la mayoría de los asistentes reconocían el concepto y la importancia de las moléculas informacionales. Presentaron, además, una buena cantidad de evidencias sobre la estructura y los patrones de cambio de estas moléculas, que habían acumulado en los años previos.

Zuckerkindl y Pauling presentaron en ese Congreso su trabajo del último lustro. Este se publicó en las memorias (Zuckerkindl y Pauling 1965b) y pronto se convirtió en una especie de gufa metodológica y conceptual para los miembros de la naciente comunidad (Ayala noviembre 1994, comun. personal). El artículo, considerado un "clásico" de la Evolución Molecular, fué producto del trabajo de Zuckerkindl durante su estancia en Caltech¹⁷, y contenía dos de las ideas más fructíferas para el desarrollo de la disciplina: la noción de mecanismos moleculares de la evolución y la hipótesis del reloj molecular.

4.2.1 La noción de mecanismos de la evolución molecular

¹⁷ Emile Zuckerkindl es, seguramente, el miembro más destacado de las tradiciones descriptivistas de la Evolución Molecular. Esta posición se debe, en gran parte, al trabajo integrador que comenzó a desempeñar a partir de 1960. Si bien su formación era típicamente experimental (había obtenido la maestría en bioquímica en la Universidad de Illinois y el doctorado en la misma especialidad en la Sorbona), Zuckerkindl pasó rápidamente a utilizar los resultados experimentales de otros grupos sobre secuencias de globinas, con el objetivo de elaborar comparaciones de proteínas homólogas que le permitieran establecer el curso y los mecanismos de la evolución a nivel molecular (Zuckerkindl 1987). Así pues, Zuckerkindl es lo que se llama un "biólogo teórico" al estilo de Crick (González 1994).

El análisis comparativo de las secuencias primarias de algunas proteínas parecía un buen camino para conocer los principios y mecanismos de la evolución de las moléculas biológicas (Zuckerkanndl y Pauling 1965a, 1965b). Pero a inicios de la década de los sesenta, la noción de mecanismos moleculares de la evolución se enfrentaba al escepticismo de dos comunidades científicas antagónicas: la de los biólogos organizmicos y la de los bioquímicos. Para los primeros, el nivel causal de la evolución se localizaba en los organismos individuales y por tanto los caracteres más apropiados para estudiar los mecanismos evolutivos eran aquellos que se encontraban "distantes" (G. G. Simpson) del nivel de los genes. Para los segundos, el concepto de mecanismo era aplicable solamente a procesos de "corta duración", esto es, procesos físico-químicos en que la causalidad es "inmediata".

La respuesta a ambos grupos exigía una redefinición de la idea de "mecanismo evolutivo", que debía legitimar el nivel molecular como un nivel causal apropiado para el estudio de la evolución biológica. El resultado, sin embargo, trajo consigo otras consecuencias: condujo a la idea de que existían mecanismos evolutivos específicos del nivel molecular y distintos o desacoplados de los que actuaban a nivel de los organismos. Con la Teoría Neutral esta idea pasó a ser parte central de la constitución de la Evolución Molecular y del debate entre neutralistas y seleccionistas (capítulos V y VI).

Entre los argumentos a favor de la utilización de moléculas informacionales, se encontraba la idea de Zuckerkanndl de que no existía una mayor concentración de factores causales evolutivos que en esas moléculas¹⁸. Más aún, Zuckerkanndl sostenía que el concepto de "información" podría reemplazar con ventajas el concepto de "causa" en el análisis de la evolución (ver el apartado 4.1.1 y la nota 6). La razón era que las moléculas informacionales cumplían un papel único en la determinación de las propiedades de los seres vivos en tres niveles distintos: el de la reacción bioquímica (de corto plazo), el del desarrollo ontogenético (de mediano plazo) y el del evento evolutivo (de largo plazo). La noción de mecanismo, pues, no tenía por qué reducirse a la noción de causalidad

¹⁸ En lo sucesivo me voy a referir a "las ideas de Zuckerkanndl" porque, a pesar de que éstas se encuentran en artículos escritos con Pauling, se trata de ideas que Zuckerkanndl desarrolló durante y después de su estancia en Caltech (Ayala nov. de 1994 y Zuckerkanndl nov. 1993, abril 1995, ambas comunicación personal).

inmediata con la que estaba familiarizado el bioquímico. La continuidad de los linajes biológicos estaba dada por la continuidad, a través de la sobrevivencia y la reproducción, de las moléculas informacionales:

"The factors of constancy that define the organism as a nontransient organization are all in the informational macromolecules, and in that sense the essence of the organism is there and not at any level of the environment of these molecules" (Zuckermandl y Pauling 1965b, p. 98).

El concepto de moléculas informacionales, pues, unificaba la causalidad inmediata con la preservación histórica de las estructuras biológicas. Pero sería erróneo pensar en Zuckermandl como un reduccionista ingenuo. Educado en la escuela francesa de la biología molecular, su visión del genoma era bastante más compleja que la de la mayoría de los genetistas moleculares¹⁹. Zuckermandl fué el primero en defender la idea de que los mecanismos de la evolución molecular no tenían por qué ser idénticos a los de otros niveles. Además, desde muy temprano (Zuckermandl 1963, 1964) se había especulado sobre el papel que los genes reguladores jugaban en la evolución y, más aún, sostenía que entre más lejos nos encontráramos del gene, mejor comprenderíamos el papel de la selección, pues la función de los genes se define en términos de las interacciones directas e indirectas con los productos de otros genes y con factores del medio ambiente. La selección natural ocurría solamente donde se llevaba a cabo una función, y al nivel del gene individual no existía una base para definir tal función.

La noción de "mecanismos de la evolución molecular" se convirtió en la base sobre la cual Zuckermandl caracterizó por primera vez a la nueva disciplina, que él llamó "química paleogenética". Esta no se restringía a la elaboración de clasificaciones filogenéticas. Su objeto consistía en el estudio de "los modos de transformación macromolecular retenidos por la evolución, los tipos de cambio en el contenido de su información,

¹⁹ La complejidad y los matices de la perspectiva de Zuckermandl han dado lugar a que su postura sea interpretada indistintamente como neutralista o seleccionista. El mismo Zuckermandl (1987) confiesa haber oscilado entre ambas posturas. Sin embargo, la idea de ubicar a Zuckermandl en uno u otro bando solo es comprensible si se adoptan ciertos supuestos: si se adopta una perspectiva adaptacionista, Zuckermandl parece un neutralista. Si se adopta una postura reduccionista como la de King y Jukes en 1969, entonces Zuckermandl es un seleccionista. En los próximos capítulos se aclararán estas nociones.

las consecuencias de estos cambios en la función molecular y en el organismo como un todo, y la historia evolutiva vista desde estas perspectivas" (*ibid.* p.99). Esta caracterización fué adoptada sobre todo por los miembros de las tradiciones provenientes de la biología molecular y la bioquímica, y posteriormente se complementó con el estudio de la variabilidad genética dentro de cada especie (variabilidad poblacional), problema que fué abordado sobre todo por los científicos pertenecientes a las tradiciones teóricas. En el siguiente capítulo se verá cómo ambos aspectos (evolución molecular en diferentes taxa y variabilidad genética poblacional) se conjugaron en la Teoría Neutral de la Evolución Molecular, que jugó un papel central en la consolidación del dominio de la Evolución Molecular. Consideremos ahora el tipo de datos y análisis sobre los que descansaba la noción de mecanismos moleculares desarrollada por Zuckerkandl.

4.2.2 El mecanismo de las restricciones funcionales

En 1965 Zuckerkandl contaba con las secuencias de 16 cadenas polipépticas de globinas, proporcionadas a él por otros grupos de investigación. La información sobre secuencias se producía a cuentagotas. Walter Schroeder, quien estaba a cargo de un laboratorio de bioquímica en Caltech, le proporcionó en 1960 muestras de la alfa-globina humana. Posteriormente, Schroeder también le facilitó la secuencia de mioglobina de ballena. Max Delbrück, quien acababa de regresar de Munich en 1960, le proporcionó la secuencia de los 30 aminoácidos del extremo amino-terminal de la cadena beta (también humana), obtenida en el laboratorio de G. Braunitzer; y L. Stryer le había proporcionado la secuencia de mioglobina de ballena corregida por Edmunson y Kendrew. Como señalé antes, gracias a la evolución de las técnicas de secuenciación de aminoácidos, en 1963 la información comenzó a fluir con mayor rapidez: los laboratorios de Schroeder y de R. J. Hill y J. Buettner-Janusch le proporcionaron el resto de las cadenas, excepto la de la hemoglobina de lamprea, proporcionada por V. Rudloff y la de carpa, proporcionada por Braunitzer (Zuckerkandl 1987, Zuckerkandl y Pauling 1965b)²⁰.

²⁰ El intercambio de materiales (en este caso proteínas) y de información, es una de las condiciones más importantes del trabajo en las tradiciones descriptivistas. Un ejemplo similar es el de la cooperación entre Fitch y Margoliash que veremos a continuación. Estos intercambios constituyen uno de los substratos

Una de las características más notorias que surgían al comparar esas secuencias era la existencia de sitios invariantes, esto es, sitios en los que no había ocurrido una sustitución aminoacídica en ninguna de las cadenas homólogas a pesar de que los linajes a los cuales pertenecían se hubieran separado hacia muchos millones de años. Este hecho había sido documentado también por otros grupos de investigación en otras proteínas como el citocromo c (por ejemplo, Margoliash 1963). El número de sitios invariantes en las globinas era de 11 aminoácidos (un 8% de la cadena total). Este número había venido decreciendo conforme se conocían nuevas secuencias, pero Zuckerkandl sostenía que no llegaría a cero. Al menos la histidina (Hys) llamada "proximal" y la Hys "distal" parecían ser necesarias para mantener en su sitio al grupo hemo, el cual contenía al átomo de hierro que era esencial para la función de las globinas²¹.

Para llegar a esa conclusión Zuckerkandl se apoyaba en dos tipos de datos. Unos eran los estudios de estructura terciaria de Perutz y Kendrew, que habían mostrado que esas dos histidinas eran los residuos más importantes en el mantenimiento del grupo hemo. Otros, eran los estudios clínicos moleculares, que a pesar de haber descrito una amplia de globinas mutantes no habían encontrado moléculas funcionales en las que estas histidinas hubieran sido substituidas. Estos últimos datos provenían de estudios epidemiológicos y de patología²². Zuckerkandl concluyó que las presiones de selección sobre estos dos aminoácidos eran bastante más fuertes que sobre el resto de los aminoácidos.

Más aún, la comparación de secuencias hacía ver que la mayoría de los aminoácidos podían ser substituidos sin que se alterara la función de la proteína. Los pocos residuos invariantes parecían estar relacionados con la estabilización de la estructura terciaria de la proteína. Así pues, Zuckerkandl concluyó que lo que se asociaba a la función de una proteína y que, por tanto, era

cognitivos y materiales más importantes en la consolidación de una disciplina (ver capítulo VII).

²¹ Las evidencias actuales le han dado la razón a Zuckerkandl. El número mínimo de sitios invariantes en las globinas es de 2.

²² Estos habían sido iniciados por Pauling durante la Segunda Guerra Mundial (ver Kay 1993), al proporcionar una explicación molecular de la anemia falciforme. En los años siguientes el grupo de Cambridge, a cargo de Max Perutz, había reunido un banco de hemoglobinas y globinas patológicas.

seleccionado, era la estructura terciaria, no la estructura primaria de la proteína²³. Lo que permite la función de una proteína es su estructura global, mantenida por las interacciones entre aminoácidos, y no la suma de las funciones de cada aminoácido individual. Varios aminoácidos podían ocupar un mismo sitio sin alterar la función de la proteína, aunque había ciertas restricciones: los aminoácidos invariantes y algunos otros aminoácidos que parecían intercambiarse por otros funcionalmente equivalentes. Sin embargo, no era posible asociar una sola propiedad o función (tamaño, carga, capacidad de formar puentes de hidrógeno, etc.) a un aminoácido, como con frecuencia se pretendía hacer; en lugar de ello, cada aminoácido parecía poder cumplir varias funciones. Los 20 aminoácidos formaban una red de propiedades que se sobrelapaban, y esta era la base del cambio extensivo en las secuencias de aminoácidos que ocurren sin que se produzca un cambio en las características fundamentales de la estructura terciaria y la función de una proteína.

Este mecanismo de "variabilidad estructural y conservación de la función" o de "restricciones funcionales", permitía explicar la diferencia entre las tasas de cambio de las globinas y del citocromo c. El número de residuos invariantes en el citocromo c era mayor (en ese momento se calculaba que un 50% de ellos lo eran) y, por ello, su tasa de evolución (substitución de aminoácidos) era menor a la de las globinas. No había razón para pensar en una tasa de mutación mayor en las globinas. La estabilidad de la estructura del citocromo c en diferentes linajes podía explicarse, más bien, en términos de los requerimientos funcionales muy restrictivos de esta proteína. Estas restricciones no eran solamente las del grupo prostético (que era también un grupo hemo, como en las globinas), sino las de sus interacciones con otras proteínas o coenzimas del aparato respiratorio celular en el que interviene el citocromo c. Esta proteína, además, parecía sufrir rearrreglos tridimensionales importantes al efectuar su función, por lo que debía tener propiedades cinéticas bien definidas para que el rearrreglo ocurriera de manera apropiada. Todas estas restricciones

²³ Estas conclusiones de Zuckerkandl se robustecían con las conclusiones similares obtenidas en el caso del citocromo c. Como he mencionado, el análisis de la estructura primaria de estas proteínas era estudiada en el laboratorio de Emanuel Margoliash, mientras que su estructura terciaria era estudiada por Richard Dickerson, de cuyo trabajo no me he ocupado en esta tesis. Ver Dickerson 1971, 1971a, 1992 (éste es un recuento autobiográfico) y Margoliash et. al. 1971.

funcionales, en suma, se traducían en una mayor conservación de su estructura a lo largo de la evolución de linajes muy distantes (ver Dickerson 1971, 1971a, Margoliash et al 1971).

El mecanismo de las restricciones funcionales era compatible con el mecanismo de la selección natural y, en especial, con la noción de "selección eliminativa" (ver capítulo V). Sin embargo, Zuckerkandl proporcionaba datos y argumentos que apuntaban en otra dirección. Estos hacían pensar en la especificidad de los mecanismos de evolución en el nivel molecular y su desacoplamiento con respecto a los mecanismos evolutivos a nivel del organismo. En especial, la alta tasa de sustitución de las globinas parecía ser una sería anomalía. Por ejemplo, la cadena alfa de la Hb humana difería en el 76% de sus aminoácidos de la Mb de ballena, pero la función y la estructura terciaria de ambas es muy similar. El mecanismo de las "restricciones funcionales" permitía explicar que lo que cuenta es un sistema de interacciones entre dos o más aminoácidos, y no la naturaleza química de cada aminoácido. Un cambio discreto podría hacer permisibles cambios que antes no lo eran, favoreciendo así la fijación de nuevas mutaciones. Además, una parte de las sustituciones serían posibles porque muchos de los aminoácidos presentes en las proteínas son similares en estructura y en propiedades químicas, y por tanto estos cambios representarían una pequeña modificación. Pero este tipo de explicaciones, que aludían a una enorme flexibilidad estructural a nivel molecular, se convirtieron poco después en argumentos centrales de la Teoría Neutral.

Algo similar ocurrió con la noción de mutaciones neutras o silentes. Zuckerkandl y Pauling (1965b) dudaban seriamente de la existencia de variaciones neutras. Sostenían que para que una mutación fuera realmente neutra tendría que mostrarse que el gasto energético de la célula al sintetizar esa proteína era igual al invertido en el alelo silvestre. Pero era innegable que su artículo presentaba argumentos que podían leerse en otro sentido⁴⁴. Es así como fué entendido por muchos evolucionistas moleculares, especialmente los provenientes de tradiciones experimentales como ellos. Pese a que la intención de Zuckerkandl y Pauling era

⁴⁴ Estos argumentos son los que he descrito en el párrafo anterior. El hecho de que la selección no actuara sobre cada aminoácido individual, sino sobre regiones funcionales, sugería que esas funciones las podían cumplir diferentes secuencias codificadas por genes distintos pero selectivamente equivalentes.

presentar una visión compleja de la acción de la selección natural a nivel molecular, su artículo se convirtió en uno de los elementos más importantes en la construcción de la Teoría Neutral (ver King y Jukes 1969).

Los mecanismos que propuso Zuckerkandl constituyeran explicaciones integradoras de varios tipos de datos: los del análisis comparativo de las secuencias de aminoácidos de diferentes globinas, los de los estudios sobre estructura terciaria de la hemoglobina (Hb) y la mioglobina (Mb) realizados por Perutz y Kendrew y los de la tasa de evolución molecular (medida como sustitución de aminoácidos). Los descriptivistas se encuentran en buena posición, en las disciplinas biológicas, para efectuar esta integración de resultados mediante explicaciones o mecanismos unificadores. El argumento de Zuckerkandl a favor de un nivel causal predominante era que los caracteres observados a nivel del organismo se encuentran determinados simultáneamente por muchos genes. Ello no descartaba, sin embargo, que cualquier cambio en esos caracteres se encontraba determinado por mutaciones discretas en genes individuales, y que es sobre esos cambios sobre los que se espera que actúe la selección natural (*ibid.* p.101-102). La postura de Zuckerkandl, pues, reflejaba su defensa de una estrategia de investigación reduccionista centrada en la utilización de las nuevas técnicas moleculares y sus resultados, que no necesariamente lo comprometía con un reduccionismo explicativo²⁵.

4.2.3 La hipótesis del reloj molecular

Los mecanismos explicativos de Zuckerkandl cristalizaron en una de las hipótesis que mejor ha caracterizado el desarrollo de la Evolución Molecular: el reloj molecular. Al igual que los mecanismos moleculares propuestos por Zuckerkandl, esta hipótesis pronto se encontraría en el centro del debate entre neutralistas y seleccionistas.

A inicios de este siglo, los bioquímicos que utilizaron

²⁵ Es importante enfatizar este hecho (al que volveré en el capítulo VII): el enfoque molecular de la evolución no implica la adopción de una postura reduccionista frente al problema de las unidades de selección. Ello se puede expresar así: una estrategia de investigación reduccionista no implica que se sostengan explicaciones reduccionistas (ver el ejemplo de Sarkar 1989 sobre las estrategias de investigación en el desciframiento del código genético, y Sarkar 1991 para una clasificación de los tipos de reduccionismo).

proteínas como caracteres taxonómicos se percataron de que éstas se comportaban como cualquier otro carácter anatómico. Un análisis de las diferencias entre proteínas cuya función y características químicas eran similares (esto es, homólogas), permitía construir clasificaciones que coincidían con las clasificaciones tradicionales. Reichert y Brown (1909, citado en Zuckerkandl 1987) concluyeron, por ejemplo, que las propiedades cristalográficas de las hemoglobinas variaban en las diferentes especies, y que los miembros de un género o familia compartían con frecuencia estas propiedades, las cuales no eran compartidas por los miembros de otros taxa. Nutall (1904), por su parte, utilizó las reacciones serológicas entre especies como una medida de su cercanía filogenética, y en la década de los sesenta el grado de reacción serológica entre dos especies era considerado como un carácter taxonómico más (Kaplan y Wilson 1964).

Los estudios de Zuckerkandl con la técnica de fingerprinting (Zuckerkandl et. al 1960) permitían inferir que la estructura primaria de las hemoglobinas variaba en función (al menos aproximada) de la distancia filogenética entre las especies de que provenían. Otros estudios comparativos realizados por Zuckerkandl y por otros grupos (Margoliash 1963, Zuckerkandl y Pauling 1965, etcétera) también mostraron que existía una proporción entre el tiempo pasado desde que dos organismos habían compartido un ancestro común y el número de diferencias en las secuencias de proteínas homólogas. La relación entre ambos parámetros tenía implicaciones prácticas en la elaboración de árboles filogenéticos. Pero ésto no era todo. El análisis comparativo del citocromo c en diferentes taxa (Margoliash y Smith 1965), y de las diferentes cadenas de globinas (Zuckerkandl y Pauling 1965) mostraron que ésta relación, llamada tasa de evolución molecular, era constante para cada proteína y se mantenía así en los diferentes linajes.

La constancia de la tasa de evolución molecular, o hipótesis de reloj molecular²⁶, era explicable mediante los mecanismos de la evolución molecular propuestos por Zuckerkandl. Cada proteína tenía restricciones funcionales propias, que permanecían prácticamente constantes a lo largo de toda su evolución y que, por tanto,

²⁶ Muy poco tiempo después de que Zuckerkandl y Pauling se refirieran a ella en 1962 (sin ese nombre), la adoptaron evolucionistas moleculares como Jukes (1963), Sarich y Wilson (1967a, b, 1973), y por supuesto Kimura (1969) siguiendo a King y Jukes (1969).

determinaban el número de cambios que podría soportar sin alterar su función. Pero esta hipótesis contradecía la observación de los evolucionistas tradicionales en el sentido de que las tasas de evolución morfológicas mostraban una enorme variación.

Para los biólogos organísmicos la evolución era un proceso demasiado complejo y variable, conectado con demasiados factores, como para que existiera una relación simple y constante entre el tiempo de divergencia y el cambio al nivel molecular. Algunos taxa mostraban una tasa de cambio morfológico acelerada, mientras otros (como los llamados "fósiles vivientes") se caracterizaban por la conservación de caracteres ancestrales. Mayr, por ejemplo, (citado en Zuckerkandl y Pauling 1965b p.138) afirmaba que la evolución de dos linajes después de su divergencia podía ocurrir a diferentes velocidades e, incluso, podía ocurrir a diferentes velocidades en los diferentes sistemas de los organismos (por ejemplo, podría darse un desarrollo acelerado del sistema nervioso en uno de los linajes y no en el otro). Otro de los más importantes evolucionistas, G. G. Simpson, había destacado que "un carácter puede cambiar rápidamente en un grupo de organismos y lentamente, si es que cambia, en otros. En el mismo grupo de organismos, en otro periodo de su historia, el carácter puede cambiar a una tasa enteramente diferente. Dentro de un grupo dado, un carácter puede evolucionar rápidamente mientras otro permanece estático. El análisis del cambio morfológico ha enfatizado la irregularidad del proceso evolutivo" (citado en Sarich y Wilson 1967 p. 142).

Las observaciones de la evolución en el nivel de los organismos, y el carácter impredecible de la evolución orgánica parecían darle la razón a Mayr y a Simpson. De hecho, en 1963, Zuckerkandl mismo había lanzado la conjetura de que si dos organismos eran similares a nivel morfológico, también serían similares en la mayoría de las secuencias de sus polipéptidos, y viceversa. De ser cierto lo anterior, la evidente heterogeneidad en las tasas de cambio morfológico debería reflejarse en la heterogeneidad de las tasas de cambio molecular. En 1965, sin embargo, con un mayor número de secuencias de proteínas disponibles, y tras el análisis comparativo de éstas en diferentes linajes, la conjetura pareció refutada. Lo que era sorprendente era la constancia de las tasas de evolución molecular en los diferentes linajes, independientemente de los cambios o de la conservación de los caracteres morfológicos. Esto es, había un desacoplamiento

entre las tasas de cambio de los dos niveles²⁷.

Zuckerkanndl, quien (como señalé) se había interesado en el papel de los genes reguladores en la evolución, pudo dar una explicación a ese desacoplamiento entre las dos tasas en 1965: los cambios visibles a nivel morfológico serían el resultado de cambios en los genes reguladores, que representan una proporción menor de los genes de una especie²⁸. La constancia en la tasa de evolución sería una característica de los genes estructurales, cuya tasa de evolución estaba determinada por las restricciones funcionales de la proteína que codificaban. Algunos de los cambios rápidos que se observaban en ciertos linajes, como el de los homínidos, podrían deberse a cambios en el control de la actividad génica (*ibid.* p. 147). A esto se añadía el hallazgo de Zuckerkanndl y otros de que el cambio funcional de una cadena polipeptídica no se encontraba en relación con los cambios de su secuencia primaria. Un buen número de sustituciones conservativas de aminoácidos, que preservaban algunas de las funciones del aminoácido original, podían traducirse en cambios funcionales indetectables. Mientras que en otras ocasiones la sola sustitución de un aminoácido podía ocasionar un cambio funcional radical:

"Therefore an abnormally rapid change in phenotype along a given evolutionary line need not imply an abnormally high rate of evolutionary effective amino acid substitutions even in those proteins that are most directly involved in the evolutionary change. It is the type rather than the number of amino acid substitutions that is decisive. [...] But, if for bringing about significant functional changes, the emphasis is on type rather than on number of amino acid substitutions, periods of rapid evolutionary change need not be expressed by a substantial increase in rate of amino acid substitution at the polypeptide level" (*ibid.* p. 148).

Pero de esto se seguía una consecuencia heterodoxa que, independientemente de las intenciones de Zuckerkanndl, apuntaló la postura anti-seleccionista: los cambios que se observan en las secuencias de aminoácidos no son necesariamente cambios

²⁷ Como veremos, el desacoplamiento de las tasas de evolución molecular y morfológica es uno de los puntos centrales del debate entre neutralistas y seleccionistas y de la retórica a favor de la construcción de una disciplina evolutiva exclusivamente centrada en el nivel molecular (capítulo VI).

²⁸ Posteriormente esta idea de que los genes estructurales y reguladores evolucionan a tasas diferentes fué defendida en la discusión acerca de la evolución de los homínidos por Alan Wilson y su grupo (Wilson *et al.* 1974, Wilson 1975, King y Wilson 1975).

adaptativos. Por el contrario, los cambios que ocurren a una tasa regular son aquellos que modifican escasamente las funciones de la proteína, esto es, los llamados cambios "isogenéticos" o "conservativos" que poco tiempo después se llamarían "neutrales" o "casi neutrales".

La tasa básica de sustitución de cada proteína expresaría el grado de plasticidad de la relación entre la función molecular estrechamente delimitada, y la secuencia o estructura primaria. Si la plasticidad fuera grande, la tasa de cambio observada en la proteína sería alta, porque una proporción relativamente mayor de las sustituciones serían "ligeramente ventajosas" (expresión que cambiaría en la Teoría Neutral a "casi neutras"). Este sería el caso de las globinas. Por el contrario, si las restricciones funcionales de una proteína fueran mayores, su tasa de cambio sería baja, pues una proporción mayor de las sustituciones serían desventajosas. Este sería el caso del citocromo c, proteína que a lo largo de su evolución preserva una gran cantidad de sitios invariables. Por encima de esta "tasa básica" se encontrarían aquellos pocos cambios que afectan significativamente la función (por ejemplo, los de genes reguladores o los de aminoácidos "invariables"). Dicho de otro modo: el reloj molecular expresa la tasa básica de evolución de una proteína, la cual es independiente de los cambios adaptativos (funcionales) que sufre dicha molécula, pues expresa la proporción constante de su estructura que puede cambiar sin alterar su función.

Así pues, por varios caminos fueron quedando ligadas la hipótesis del reloj molecular, el mecanismo de las restricciones funcionales y la "hipótesis neutra" que iba desarrollándose en las tradiciones descriptivistas (Fitch, nov. de 1994, comunicación personal) de manera independiente a su desarrollo posterior en la genética de poblaciones (Kimura 1968a, 1969). El reloj molecular, como veremos, se integró poco después como la principal evidencia a favor de la Teoría Neutral en la versión de King y Jukes de 1969 (ver capítulos V y VI).

El concepto de reloj molecular es una de las aportaciones más importantes de las tradiciones descriptivistas a la constitución de la Evolución Molecular. Dicho concepto implica la autonomía o desacoplamiento de los mecanismos de evolución molecular con respecto a los mecanismos de la evolución a nivel de organismos. Por ello, constituyó un poderoso elemento de disputa entre la nueva

comunidad de evolucionistas moleculares y la de los evolucionistas tradicionales. Por un lado, las aplicaciones (prácticas) de la hipótesis del reloj molecular condujeron a serios debates contra los paleontólogos en torno a los tiempos de divergencia de algunas especies²⁹. Por otro, las implicaciones (conceptuales) del reloj molecular (el desacoplamiento de los mecanicismos de evolución molecular y organísmico), fueron parte de la retórica que legitimó la separación entre ambas comunidades (ver capítulo VI).

4.3 Las primeras filogenias moleculares

La construcción de filogenias moleculares constituye uno de los objetivos más visibles en la Evolución Molecular³⁰. La construcción de dichas filogenias involucra prácticas y métodos típicamente descriptivistas. Sin embargo, la utilización de técnicas provenientes de la biología molecular dotó de un carácter específico al trabajo de los taxónomos moleculares. Ya me referí, por ejemplo, a la legitimación de una estrategia reduccionista en un campo dominado hasta entonces por los enfoques interdisciplinarios. En este apartado me referiré a algunos aspectos de la construcción de la primera filogenia molecular y al desarrollo de algunos de los primeros criterios cuantitativos de clasificación molecular (Fitch y Margoliash 1967), los cuales ilustran lo específico de estas tradiciones.

Como ya mencioné, el grupo de Emanuel Margoliash se había dedicado desde inicios de los sesenta a la obtención de secuencias de proteínas con fines evolutivos. Hacia 1967 Margoliash contaba

²⁹ El más importante de estos debates fué, sin duda, el que enfrentó a Sarich y Wilson (1967, 1971) contra los paleoantropólogos, en torno a los tiempos de divergencia del hombre y el chimpancé. Este debate tuvo serias implicaciones en la constitución de una comunidad respetable de evolucionistas moleculares, pues adquirió una gran notoriedad en los medios masivos de comunicación. En el capítulo VI me referiré brevemente a él, pero por su complejidad y sus aristas socio-culturales ha quedado prácticamente fuera de este trabajo.

³⁰ Para quienes forman parte de esta disciplina las dos actividades centrales son la elaboración de este tipo de filogenias, y el estudio de la variabilidad genética en las poblaciones naturales, problema que se abordará en el próximo capítulo. Recientemente, por ejemplo, se han creado dos nuevas revistas en la Evolución Molecular que se enfocan, precisamente, a este tipo de resultados, y que se anaden a las dos revistas existentes (*Journal of Molecular Evolution*, de 1971, y *Molecular Biology and Evolution* de 1983). *Molecular phylogenetics and evolution* se enfoca a la publicación de filogenias moleculares, mientras que *Molecular Ecology* se enfoca a los estudios de genética de poblaciones moleculares.

con unas 20 secuencias completas de citocromo c. Las conclusiones de los primeros análisis comparativos de esas secuencias (por ejemplo, en Margoliash y Smith 1965), eran muy similares a las de Zuckerkandl y Pauling (1965b). Hasta entonces, sin embargo, nadie había intentado elaborar un árbol filogenético utilizando exclusivamente la información de un conjunto de moléculas homólogas.

4.3.1 Criterios de clasificación cuantitativos

La utilización de secuencias de moléculas informacionales en la construcción de árboles filogenéticos está ligada a la evolución de técnicas experimentales adecuadas para obtener evidencias ("información") y al desarrollo de criterios de clasificación cuantitativos. Los caracteres que se comparan son cuantitativos o discretos: por ejemplo, el número de sitios invariantes entre dos secuencias, o inversamente, el número de sustituciones, inserciones y deleciones que explican las diferencias entre ellas. Este carácter discreto o cuantitativo constituía, como hemos visto, una de las "ventajas" más notables que, según los taxónomos moleculares, tenían los caracteres moleculares sobre los caracteres morfológicos.

La naturaleza de los caracteres moleculares facilitaba que las decisiones que usualmente toma un taxónomo al elaborar una clasificación se apegaran a criterios cuantitativos explícitos, asociados con una supuesta mayor "objetividad". El uso de esos criterios no es exclusivo de las tradiciones moleculares; a partir de las clasificaciones de Linneo se han preferido los caracteres que se pueden asociar a un parámetro cuantitativo, tales como el número, posición o longitud de una estructura (ver, por ejemplo, Foucault 1966 [1989]). De manera independiente al desarrollo de la taxonomía molecular, en la taxonomía "tradicional" se dió el surgimiento de la llamada escuela feneticista o de taxonomía numérica, la cual desarrolló criterios cuantitativos similares (ver Hull 1988). Sin embargo, los caracteres moleculares resultaban especialmente adecuados a este fin. En este apartado me voy a referir a algunos de los criterios cuantitativos desarrollados por Margoliash y Fitch en 1967, haciendo ver que a estos les subyacen decisiones metodológicas sumamente atrincheradas en las prácticas científicas. En el capítulo VI volveremos a estos criterios,

considerados como argumentos de la "superioridad" de la taxonomía molecular.

La primera pregunta que Margoliash debió contestar para validar el uso del citocromo c como un carácter pertinente para sus comparaciones evolutivas (y luego clasificaciones), era si éste era un carácter "homólogo", cuando se le encontraba en diversas especies. Recuérdese que éste es uno de los problemas centrales de las tradiciones descriptivistas en la biología. ¿Cómo tener la "certeza" de que las moléculas que Margoliash comparaba compartían un "ancestro común" en el pasado evolutivo? Lo que él tenía era un conjunto de sustancias que se caracterizaban laxamente como "citocromo c de tipo mamífero" (aunque no provinieran de mamífero). Este grupo de moléculas compartía una serie de características funcionales. Una de esas características era que todas estas moléculas se inactivaban al usar un tipo de enzimas específicas de mamífero (de ahí su nombre); otra, era el papel que todas ellas parecían jugar en el transporte de oxígeno durante la respiración. Sin embargo, la similitud de funciones no implica necesariamente homología, como señalé en el capítulo I.

A la similitud en la función se sumaba una similitud de tipo estructural. En todas las secuencias de citocromo c de Margoliash existía una alta proporción (aproximadamente 50%) de aminoácidos o sitios que permanecían invariantes en los distintos linajes. Parecía altamente improbable que esta convergencia estructural se hubiera producido por azar. Este era un argumento análogo al de la taxonomía tradicional: ahí se supone que entre más evidencias independientes se tienen acerca del origen común de dos estructuras, es menos probable que su similitud se deba a un proceso de evolución convergente. La diferencia con ese criterio estaba en que, con la proporción de 50% de sitios invariantes, Margoliash dió la primera respuesta cuantitativa a un problema clásico de la taxonomía. De este modo, sustituyó la estrategia interdisciplinaria de los taxónomos por una estrategia basada en la adopción de un solo tipo de criterios, los estadísticos.

El criterio cuantitativo de homología entre dos moléculas ha variado desde que Margoliash se refirió al citocromo c. En la actualidad se considera que dos moléculas son homólogas si tienen al menos el 30% de similitud en sus secuencias; la determinación de ésta cifra se hace con base en cálculos sobre la probabilidad de la convergencia por azar de dos estructuras de ese tipo, y

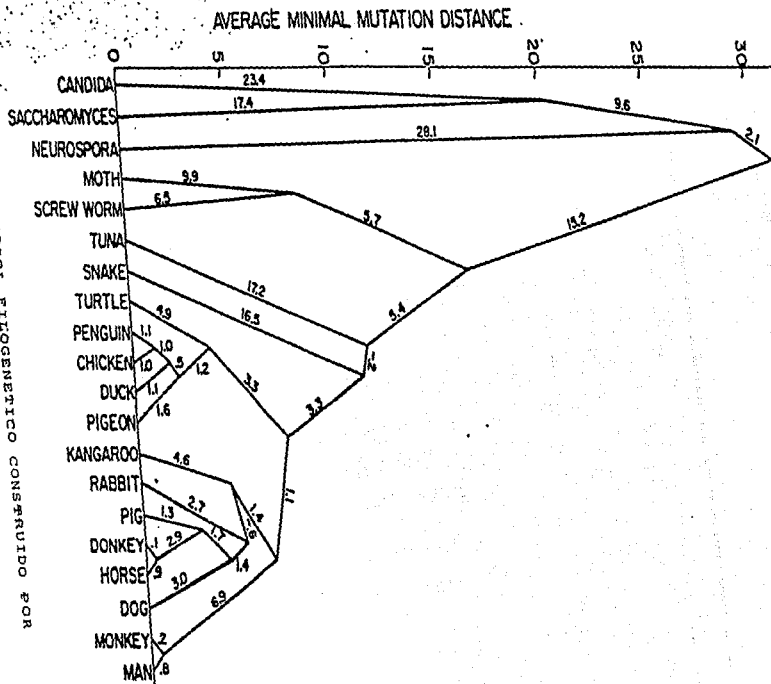
constituye la base de un criterio regular y explícito que no puede aplicarse a los caracteres orgánsmicos. Sin embargo esta cifra tiene un componente convencional y puede variar de acuerdo a los diferentes autores y según el tipo de proteína.

Veámos otro de los criterios que se introdujeron en la construcción de las primeras filogenias moleculares. Una vez resuelto el problema de si las diferentes proteínas englobadas con el nombre de "citocromo c" eran homólogas, parecía posible construir árboles filogenéticos con base en los datos de similaridad de sus secuencias, medida como el número de sitios invariantes entre dos secuencias. Sin embargo, existía una restricción sumamente importante que ya he mencionado: el desconocimiento del código genético completo. Hasta no conocer con exactitud qué triplete o tripletes codificaban para cada aminoácido, no podía determinarse el número de sustituciones nucleotídicas (1, 2 ó 3) necesarias para que ocurriera una sustitución aminoacídica. El desconocimiento del código genético impedía, también, calcular la probabilidad de que hubiera ocurrido una sustitución al nivel del gene que no se expresara al nivel de la proteína. Este segundo problema se evitaría si se contara con secuencias de DNA, pero recuérdese que las únicas secuencias disponibles eran las de aminoácidos. Ambos problemas se asociaban a la llamada "degeneración del código genético".

Una vez conociendo el código genético podría calcularse un parámetro necesario que Fitch bautizó como "distancia mínima" de mutación (Fitch y Margoliash 1967). Este era el número mínimo de cambios en el DNA que se requerirían para explicar la substitución de un aminoácido por otro en una secuencia homóloga. La adopción de este parámetro para medir la distancia entre dos secuencias de aminoácidos incorpora uno de los supuestos más atrincherados en las tradiciones descriptivistas (y en la ciencia en general): el principio de parsimonia. La discusión filosófica en torno a la adecuación de este supuesto, así como las diferentes formas que adquiere el supuesto al combinarse con diferentes criterios de clasificación, no es el objetivo de esta sección, pero quisiera destacar que este es uno de los supuestos más socorridos en la construcción y elección de árboles filogenéticos en la Evolución Molecular (respecto a la justificación y los problemas derivados de este supuesto, ver Sober 1991).

El primer árbol molecular que incorporó criterios taxonómicos

FIGURA 4. ARBOL FILOGENETICO CONSTRUIDO POR
FITCH Y MARCOLLIASH EN 1967



cuantitativos fué resultado de la combinación de distintos tipos de información: secuencias de aminoácidos, código genético, y cálculos probabilísticos). La construcción de este árbol fué posible gracias al trabajo conjunto de Walter Fitch y Emanuel Margoliash (ver la Figura 4)³¹. Fitch había desarrollado un programa computacional o algoritmo para la elaboración de árboles filogenéticos. Sin embargo, dos problemas limitaban la aplicación de su programa: la determinación del código genético y la ausencia de secuencias de proteínas.

En 1967, sin embargo, ambos problemas desaparecieron -al menos parcialmente. Por un lado, Gobind Khorana, quien era su colega en la Universidad de Wisconsin, concluyó junto con otros grupos la determinación del código genético. Fitch tuvo un acceso rápido a la información, que utilizó para desarrollar el concepto de "distancia mínima mutacional" al que ya me referí. Con este parámetro, Fitch pudo proporcionar una estimación cuantitativa de las distancias evolutivas. Por otro lado, su encuentro con Margoliash tuvo por resultado que éste le proporcionara la secuencia de 10 cadenas nuevas de citocromo c, provenientes de diferentes especies. Estas secuencias se sumaban a las 10 secuencias previamente publicadas de citocromo c, lo cual hacía de ésta la molécula de la cual se contaba con el mayor número de secuencias homólogas (20 en total).

Esta información permitió la aplicación del programa de Fitch. A inicios de 1967 él y Margoliash escribieron un artículo clásico, "Construction of Phylogenetic Trees" en el cual no solamente se elaboraba y utilizaba por primera vez un criterio cuantitativo de la distancia entre dos especies usando datos moleculares, sino que se introducían ya los problemas característicos de las tradiciones descriptivistas que, desde entonces, preocuparían también a los taxónomos moleculares. Uno de estos problemas era la elección del árbol más adecuado entre aquellos que es posible construir a partir de un mismo conjunto de datos. El criterio introducido por Fitch para resolver el problema fué también cuantitativo: el mejor árbol era aquel que reducía al mínimo la desviación standard de la suma

³¹ Fitch se había formado, al igual que Margoliash, como experimentalista. Se había doctorado en bioquímica en Berkeley, en 1958. En 1960 se incorporó a la Universidad de Wisconsin, donde tiempo después conoció a Margoliash (a fines de 1966 o inicios de 1967), quien asistía a un seminario y estaba a punto de mudarse a la Universidad de Northwestern en Illinois. Fitch, noviembre de 1992 y nov. 1994, comunic. personal).

de las distancias mínimas de mutación. De nuevo, a este criterio le subyacía el principio de parsimonia.

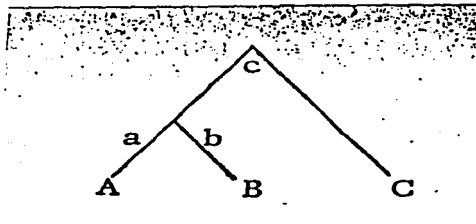
Me voy a referir brevemente al procedimiento que siguió Fitch para adoptar este criterio. Ello tiene la intención de hacer ver, por un lado, el tipo de supuestos matemáticos, metacientíficos y prácticos que se adoptan en la construcción de filogenias moleculares y, por otro, las ventajas y desventajas de este enfoque frente al enfoque taxonómico tradicional.

4.3.2 Los problemas y ventajas de las filogenias moleculares

La elaboración del árbol filogenético de Fitch y Margoliash (ver la Figura 4) requirió de un método para calcular las distancias mínimas de mutación. La distancia de mutación entre dos citocromos c se definía como el número mínimo de nucleótidos que necesitarían ser alterados para hacer que el gen de uno de los citocromos codificara al otro citocromo. Si se cuenta con la secuencia de tres proteínas homólogas hipotéticas, A, B, y C, y sus distancias mínimas de mutación (ver Figura 5), existen dos problemas fundamentales: ¿qué par se debe unir primero? y ¿cuáles son las longitudes de a, b, y c?

El primer problema se resuelve eligiendo el par con la distancia de mutación más pequeña. El segundo problema se resuelve a partir de una reconstrucción exacta de las distancias de mutación, en que las sumas de $a+b$, $a+c$, y $b+c$ sean precisamente esas distancias (ver Figura 5). Cuando se utiliza más información que la proveniente de tres proteínas, se sigue el mismo procedimiento, solamente que en un inicio cada proteína se asigna a un "subconjunto" y entonces, en cada ciclo, se unen dos proteínas para crear subconjuntos cada vez más inclusivos. El proceso se sigue hasta que todas las proteínas pertenecen a un solo conjunto. Un árbol filogenético no es mas que una representación gráfica del orden en que se arreglan los diferentes subconjuntos (Margoliash y Fitch 1967 p. 280).

Sin embargo, existe un problema práctico que debe enfrentarse antes de llevar a cabo el procedimiento anterior, y que consiste en lo que actualmente se llama "alineamiento" de las secuencias. Para medir la distancia de mutación entre dos cadenas una computadora realiza una comparación de los valores de mutación de aminoácidos homólogos (es decir, el número de cambios de nucleótidos requeridos



Mutation Distances

	B	C
A	24	28
B		32

Fig. 1. Calculation of observed mutation distances. The upper apex represents a hypothetical ancestral organism that divided into two descending lines, one of which subsequently also divided. Thus we have three present-day species, A, B, and C. The number of observable mutations that have occurred in a particular gene since the A and B lines of descent diverged are represented respectively by a and b . The number of mutations that separate the lower apex and C is represented by c . The sums of $a + b$, $a + c$, and $b + c$, then, are the mutation distances of the three species as currently observed.

FIGURA 5. CALCULO DE LAS DISTANCIAS MINIMAS DE MUTACION (Fitch y Margoliash 1967)

para esa sustitución). Sin embargo, las cadenas de citocromos provenientes de diferentes especies varían en su longitud, es decir, en el número de aminoácidos que las componen. Esto se debe a las deleciones e inserciones que pueden haber ocurrido a lo largo de su evolución en distintos linajes. Así pues, ¿cómo alinear cada par de cadenas de manera que se conserve la mayor cantidad posible de homología? Fitch y Margoliash adoptaron un criterio pragmático. Alinearon a las cadenas tomando en cuenta la coincidencia de los aminoácidos que sostienen el grupo hemo, que es fundamental para el funcionamiento de esta proteína. Resultó que las deleciones ocurrían solamente en los extremos de las cadenas. En donde se encontraba una deleción, no se asignaba un valor de mutación.

Se adoptó, como parámetro, que el citocromo c tenía una longitud de 110 aminoácidos y, por lo tanto, para medir la distancia de mutación entre dos cadenas se sumaban 110 distancias. Sin embargo, antes de eso había que producir otros criterios, ya que en donde había una deleción, no se asignaba un valor de mutación. El criterio consistió en que las distancias de mutación mínimas en realidad eran promedios: la distancia entre una cadena de 110 aminoácidos y una de 106 era el número de diferencias multiplicado por $110/106$ y, por tanto, no era un número entero. Esto generaba, entre otros, un problema especial: el criterio que permitía a Margoliash y a Fitch elegir el "mejor árbol" era el que tenía la menor desviación standard, aunque éste parámetro estadístico no se aplicara a promedios. La solución fue aún más pragmática: consistió simplemente en colocar entre comillas esta "desviación standard". El mejor de los árboles construídos era aquel que buscaba minimizar el porcentaje de la "desviación standard".

Las primeras filogenias moleculares, incluida la filogenia construída con base en las secuencias de citocromo c, coincidían con las de los árboles filogenéticos y las clasificaciones más aceptadas. La topología del árbol obtenido por Margoliash y Fitch (1967) coincidía en lo general con la topología reconocida en las clasificaciones tradicionales, si bien era "imperfecto" pues presentaba a algunas especies más cercanas de lo que se les consideraba por otros medios como los de la paleontología. Sin embargo, considerando que se había analizado un solo producto génico, y que no se habían tomado más que decisiones de tipo "estadístico" (Margoliash y Fitch 1967 p. 283) los resultados

parecían sumamente promisorios. Era, pues, sobre todo en el carácter cuantitativo de los criterios de la taxonomía molecular, donde residían las ventajas de éste enfoque. Ello acercaría, sobre todo en esa primera etapa, a los taxónomos moleculares con la escuela de la taxonomía numérica (Fitch nov. 1992, comunicación personal).

Los árboles moleculares elaborados con esos criterios proporcionaban exclusivamente una topología de las relaciones entre taxa o entre genes. Pero si se adoptaba la hipótesis del reloj molecular, resultaba posible calibrar las distancias mutacionales comparando las longitudes de los brazos del árbol con el tiempo de divergencia calculado en el registro paleontológico. Ello condujo muy pronto a que se produjeran diferencias entre los taxónomos moleculares y los evolucionistas tradicionales en torno a los tiempos de divergencia de algunos grupos o especies. Entre esas disputas destaca la ya mencionada de Sarich y Wilson contra los paleoantropólogos, acerca del tiempo de divergencia entre el ser humano y el chimpanzé.

El atrincheramiento de la hipótesis del reloj molecular en la construcción de filogenias moleculares constituyó la primera advertencia del neutralismo que se estaba gestando en las tradiciones descriptivistas y experimentalistas. Pronto, el neutralismo formaría parte de las tradiciones teóricas de la genética de poblaciones.

FALTA PAGINA

143.a 144

CAPITULO V. LOS ORIGENES DE LA TEORIA NEUTRAL DE LA EVOLUCION MOLECULAR

5.0 Introducción

Bajo la concepción ortodoxa se supone que las disciplinas científicas se organizan alrededor de una teoría general (capítulo I). Esta teoría delimita el dominio de la disciplina: los problemas a resolver, las leyes para hacerlo y las posibles soluciones que reconoce la comunidad que conforma esa disciplina. La construcción de una teoría se considera, pues, como el ingrediente central en la consolidación de una disciplina. Contrariamente a esta idea, en los tres capítulos anteriores me he referido a un buen número de prácticas, problemas, métodos y objetivos que no se encontraban dirigidos a la construcción y articulación de una teoría general pero que, sin embargo, fueron ingredientes indispensables de la conformación de la Evolución Molecular.

En este capítulo me interesa reconstruir los orígenes de la Teoría Neutral de la Evolución Molecular (TNEM) la cual es, probablemente, la teoría más utilizada por los evolucionistas moleculares¹. Esto permitirá delimitar el papel que jugaron las tradiciones teóricas en la conformación de la disciplina de la Evolución Molecular. Mi tesis es que la construcción de la TNEM fue resultado de la integración de diferentes proyectos llevados a cabo de manera relativamente independiente en los tres tipos de tradiciones. La integración de resultados de los tres tipos de tradiciones constituye el dominio de la Teoría Neutral, pero no el dominio de toda la disciplina de la Evolución Molecular. Esto es, si bien las tradiciones teóricas jugaron (y han jugado) un papel predominante en el desarrollo de los modelos matemáticos de la TNEM, las tradiciones descriptivistas y experimentalistas también contribuyeron proponiendo mecanismos moleculares, explicaciones integradoras e hipótesis acerca del modo de acción de la evolución

¹ Véase la afirmación de James F. Crow (1985) en ese sentido: "The neutral theory accounts for a large number of facts that don't lend themselves to any other simple, quantitative theory. I believe that it will probably turn out to be correct for the great majority of molecular changes. It is certainly the starting point for development of a more comprehensive theory. Yet, I don't want to be overboard; there are doubts and inconsistencies to be removed. But its heuristic value has been abundantly proven, and I expect this to continue" (p. 17).

molecular. Sin embargo, algunos de los resultados y de los problemas de las tradiciones experimentales y descriptivistas, como el DNA satélite o la topología particular de las filogenias moleculares, no son parte del dominio de la TNEM pero sí del dominio de la disciplina.

Al referirnos a la TNEM como integración de diferentes tipos de resultados es necesario hablar de las dos versiones de la misma (Kimura 1968 y King y Jukes 1969), así como el papel diferente que cada una de ellas ha jugado en el desarrollo teórico de la disciplina, en el debate contra los seleccionistas y en la consolidación de la Evolución Molecular. Las diferencias entre ambas versiones guardan estrecha relación con los orígenes y formación de cada grupo². Kimura se había formado en una tradición de tipo teórico: la escuela clásica de la genética de poblaciones. Su objetivo era la construcción de modelos matemáticos. En cambio, el equipo de King y Jukes era tan heterogéneo como los argumentos de su artículo de *Science*: King era un genetista de poblaciones que destacaba por sus habilidades experimentales³, y Jukes pertenecía a una tradición experimental situada entre dos disciplinas en proceso de consolidación: la exobiología y la Evolución Molecular⁴. Su objetivo era proveer un conjunto de mecanismos que permitieran explicar e integrar los resultados recién obtenidos sobre la evolución a nivel molecular. Ambas versiones facilitaron la organización de los resultados de las otras tradiciones en un marco

² La caracterización de las tradiciones de las cuales provienen Kimura, King y Jukes, así como el tipo de argumentos desarrollados en ambas versiones de la Teoría Neutral se ha elaborado en Suárez y Barahona (en prensa).

³ En este capítulo buscaré ilustrar la función que cumplen en las tradiciones teóricas los experimentos y las investigaciones empíricas. Existen muchos ejemplos de experimentos de poblaciones que han realizado una cantidad considerable de experimentos. Entre ellos, destacan Sewall Wright (quien realizó experimentos con conejillos de indias, acerca de la estructura poblacional), Bruce Wallace (realizó experimentos sobre el efecto de la radiación en la adecuación de poblaciones de *Drosophila*), Richard C. Lewontin (realizó los clásicos experimentos para medir la variabilidad bioquímica presente en poblaciones naturales), y el propio Jack L. King (quien se enfocaba, hasta antes de 1969, en el efecto de las radiaciones en poblaciones de ratones). Todos estos experimentos comparten características sistémicas que los sitúan en tradiciones teóricas. Como mencioné en el capítulo I, los experimentos de las tradiciones teóricas se encuentran subordinados a los problemas que se infieren de los modelos teóricos desarrollados en estas tradiciones. Este tipo de experimentos no tienen una "vida propia", como ocurre con los de las tradiciones experimentales.

⁴ Jukes había publicado en 1966, con ayuda de la NASA, el primer texto "moderno" de lo que sería la Evolución Molecular (ver el capítulo VIII).

coherente y con gran poder explicativo. Pero, como haré ver en éste y los siguientes capítulos, el dominio de la TNEM no coincide completamente con el dominio de la Evolución Molecular.

5.1 La historia tradicional

Kimura publicó en 1968 lo que poco después llamó "la Hipótesis de la Mutación Neutral y de la Deriva Azarosa", según la cual la tasa de evolución a nivel molecular es igual a la tasa a la cual se producen mutaciones⁵. El objeto de dicha hipótesis era explicar una anomalía detectada en los datos sobre evolución de proteínas: la alta tasa de evolución a nivel molecular (Kimura 1968, 1980a, 1985, 1986). Esa tasa había sido calculada por una postdoctorante de Kimura, Tomoko Ohta, con los datos sobre evolución de proteínas de las tradiciones descriptivistas. Como hemos visto en el capítulo anterior, esos datos se habían obtenido gracias al desarrollo de las técnicas de secuenciación de aminoácidos y a la implementación de un programa empírico sobre la evolución de las moléculas informacionales.

La Teoría Neutral de la Evolución Molecular, sin embargo, ha sido comunmente interpretada como una teoría cuyo objetivo era extender y dar respuesta al debate entre la escuela clásica y la escuela balanceadora de la genética de poblaciones, debate que tuvo su punto más álgido en la década de 1955 a 1965⁶. Pero la idea de que la TNEM es una extensión de dicho debate resulta no solo insuficiente sino francamente incorrecta a la luz de un estudio histórico detallado. Por un lado oscurece el hecho de que existen dos versiones independientes y originales de la TNEM, y no solo la versión de Kimura favorecida por esta reconstrucción. Por otro, es indiferente a las múltiples fuentes empíricas y tipos de resultados

⁵ La ecuación que representa este resultado, $u=v$ (donde u es la tasa de evolución y v es la tasa de mutación) no se publicó, sin embargo, en el artículo original de Kimura sino hasta el año siguiente (Kimura 1969). Como haré ver, este dato apoya mi reconstrucción de los orígenes de la TNEM.

⁶ La mayoría de las escasas reconstrucciones históricas de la TNEM que se encuentran en la literatura han sido elaboradas por los protagonistas de ese debate (Ayala 1984, 1993 comunic. personal, Crow 1971, 1985, Lewontin 1974, Kimura 1980, 1986, Avise 1994). Entre ellas destaca la reconstrucción realizada por Richard C. Lewontin en su libro *The Genetic Basis of Evolutionary Change* (1974), a la cual me referiré constantemente pues la tomaré como base de la interpretación tradicional.

de los que se alimentó incluso la versión matemática de Kimura; estas fuentes van más allá de los datos empíricos obtenidos por los miembros de las tradiciones teóricas rivales⁷.

La historia usual, desarrollada ejemplarmente por Lewontin (1974), se aboca a explicar el origen de la versión formal desarrollada por Kimura, quien era un miembro destacado de la escuela clásica de la genética de poblaciones. Lewontin sostiene que los postulados de esa escuela subyacen a la TNEM, a la cual ha rebautizado como una "teoría neo-clásica". Desde el punto de vista de Lewontin la TNEM es una especie de respuesta de "un mal perdedor" en el debate que enfrentaba a las dos escuelas en torno a la magnitud de la variabilidad genética que se suponía se encontraba en las poblaciones naturales.

El debate había dividido a la comunidad de genetistas de poblaciones al iniciar la década de los cincuenta, generando programas y estrategias de investigación empírica subordinadas a los diferentes marcos teóricos en discusión; cada bando realizó experimentos diseñados conforme a sus expectativas sin que fuera posible, por más de quince años, cerrar el debate⁸. Fueron muy importantes, por ejemplo, los experimentos realizados por Wallace (1956, 1958) en el contexto de la escuela balanceadora, y por Muller y Falk (1961) en el marco de la escuela clásica. Pero, para la reconstrucción de Lewontin, los experimentos decisivos del debate y de la construcción de la teoría de Kimura fueron los realizados por tres grupos de investigación independientes: el grupo "inglés" (Harris 1966), el grupo de Chicago (Lewontin y Hubby 1966), y el grupo de Texas (Johnson et al 1966)⁹.

⁷ Una reconstrucción histórica más detallada de los orígenes de la TNEM se encuentra en Suárez y Barahona (1995), por lo que aquí presentaré solo de manera breve una versión que busca hacer justicia al papel de los diferentes tipos de tradiciones en el desarrollo de la teoría y en la consolidación de la Evolución Molecular.

⁸ Este es un ejemplo paradigmático de lo que Collins (1988) ha llamado "experimental regressa". Ver Lewontin (1974), Dietrich (1994) y Suárez y Barahona (en prensa) para un recuento de los diferentes experimentos realizados y de las interpretaciones alternativas que se le dió a los mismos.

⁹ Se ha dado una velada disputa por la primacía en la publicación de esos resultados. El orden de aparición de los tres artículos fué el siguiente: Harris publicó en febrero-marzo de 1966, el grupo de Texas publicó en julio de 1966, y Lewontin y Hubby en agosto de 1966. Pero aquí no termina la historia, pues los artículos de Lewontin y Hubby (el primero era Hubby y Lewontin 1966, en el que se describía el "programa metodológico", el segundo era Lewontin y Hubby 1966, con los

Los experimentos de los tres grupos se basaron en la utilización y adaptación de una técnica experimental desarrollada en la bioquímica: la electroforesis en gel de proteínas¹⁰. Los resultados revelaban una cantidad inusitadamente alta de polimorfismos genéticos. Pero si bien esos resultados significaban la derrota de la escuela clásica, la escuela balanceadora no tenía una respuesta satisfactoria ante la enorme magnitud de variabilidad descubierta. La historia usual dice que frente a esa gran cantidad de variabilidad revelada en las poblaciones naturales, la escuela clásica reaccionó en voz de Kimura postulando la "hipótesis neutra", esto es, sosteniendo la acción de la deriva génica en la fijación de numerosas mutaciones neutras o casi neutras y no reconociendo el papel de la selección balanceadora.

Dietrich (1994) ha cuestionado esta interpretación de los orígenes de la Teoría Neutral, a la cual ha llamado la "Tesis Histórica de Lewontin"¹¹. Apoyándome en su caracterización, se puede decir que, de ser correcta la Tesis Histórica de Lewontin, la teoría más importante de la nueva disciplina no sería más que una continuación de la genética de poblaciones y de la Síntesis Evolutiva. Ello tendría serias implicaciones para la concepción de disciplina que he buscado presentar. En particular, la Tesis Histórica de Lewontin implica la restricción de la dinámica

resultados sobre variabilidad) fué recibido por *Genetics* (marzo 30) antes que el artículo de Johnson et al (mayo 27) por *PNAS*. El retraso de *Genetics* enfureció a Lewontin quien un año después "olvidó" citar en un review sobre genética de poblaciones el trabajo del grupo de Texas, entonces liderado por Wilson Stone (Johnson et al 1966), y al cual había pertenecido Hubby. A partir de entonces Lewontin dejó de citar el trabajo de los texanos (véase, por ejemplo, Lewontin 1974), que rivalizaba de manera directa con el suyo pues ambos se enfocaban en especies de *Drosophila*. Harris, en cambio, analizó la variación genética en grupos humanos sanguíneos y esto parece explicar que su trabajo le preocupara menos a Lewontin. Con frecuencia solamente aparecen citados los textos de Harris (1966) y el de Lewontin y Hubby (1966). Poco tiempo después W. Stone falleció y el grupo texano se desmembró (Francisco Ayala, comunicación personal noviembre de 1994).

¹⁰ Para una historia detallada de esta técnica y de los artefactos necesarios para llevarla a cabo (llamados inicialmente "aparatos de Tiselius"), así como de su inserción en el desarrollo de la biología molecular, ver Kay (1988).

¹¹ Según Dietrich (1994), Lewontin le comunicó personalmente que al escribir esa reconstrucción histórica sólo pensó en la influencia que tuvo la TNEM en el debate entre las dos escuelas de la genética de poblaciones (p. 57). Ver al respecto, Abir-Am (1982), quien analiza críticamente las reconstrucciones históricas de los protagonistas "exitosos" en la biología molecular. La reconstrucción que presento en este capítulo (y en Suárez y Barahona 1995) sigue y profundiza los argumentos de Dietrich. Sin embargo, en este capítulo enfatizo el papel que tuvo la TNEM en la consolidación de la Evolución Molecular, aspecto que no se desarrolla en los artículos citados.

científica a la dinámica de las tradiciones teóricas. Sin embargo, precisamente lo valioso de esa interpretación reside en el análisis del papel que jugaron las tradiciones teóricas en el desarrollo de la Teoría Neutral.

5.1.1 El contexto teórico del debate

La importancia de las tradiciones teóricas en la genética de poblaciones ha sido siempre determinante (ver capítulo I). En esa disciplina el desarrollo de modelos matemáticos a partir de la década de los treinta (Fisher 1930, Haldane 1931, Wright 1931, ver Provine 1971), y hasta bien entrada la década de los sesenta (por ejemplo, Crow 1950, Muller 1950, Kimura 1955, Haldane, 1957, Kimura 1961, Kimura y Crow 1964), había ocurrido a un paso considerable. Sin embargo, este conjunto de tradiciones adolecía de una ausencia de datos empíricos sobre la estructura genética de las poblaciones y el comportamiento de los genes. La situación se ilustra en la siguiente cita de Lewontin:

"For many years population genetics was an immensely rich and powerful theory with virtually no suitable facts on which to operate. It was like a complex and exquisite machine, designed to process a raw material that no one had succeeded in mining. Occasionally some unusually clever or lucky prospector would come upon a natural outcrop of high-grade ore, and part of the machinery would be started up to prove to its backers that it really would work. But for most part the machine was left to the engineers, forever tinkering, forever making improvements, an anticipation of the day when it would be called upon to carry out full production" (Lewontin 1974, p.189).

El debate entre la escuela clásica y la balanceadora se enmarca en ese contexto, en que un buen número de problemas fundamentales solamente se podían responder teóricamente. El problema más importante de la genética de poblaciones se encontraba en esa situación: consistía en describir de manera suficiente la composición genética de las poblaciones, esto es, en decir en qué proporción se encontraba determinado genotipo en una población en un momento dado. Sin embargo, la necesidad de elaborar esta descripción contrastaba con lo que en realidad se podía contar. Lewontin (1974) caracterizó esta contradicción como una "paradoja

epistemológica"¹².

El problema, que no podía responderse empíricamente, sí podía reformularse de la siguiente manera: "Si pudiéramos examinar el genotipo diploide de un individuo típico elegido de una población con reproducción sexual, ¿en qué proporción de sus loci sería heterocigoto?" (Lewontin, 1974, p. 23). Esta pregunta simplificaba el problema original, pero su respuesta ya sería un gran avance en esa dirección. Aún así, los principios y técnicas de la genética mendeliana no permitían un ataque empírico directo, de modo que las respuestas se ordenaron a lo largo de un continuum de posturas que en sus extremos Theodosius Dobzhansky designó como las "escuelas" clásica y balanceadora (Dobzhansky 1955). En un polo, la escuela clásica (representada por James F. Crow y Herman J. Muller) respondía que para casi cada locus cada individuo de una población debía de ser homocigoto respecto a un gen-silvestre (wild-type gene). En el otro, la escuela balanceadora (representada por Dobzhansky y su alumno Bruce Wallace) argumentaba a favor de que los individuos de poblaciones con reproducción sexual eran heterocigotos para casi cada uno de sus loci.

¿De dónde provientan estas respuestas? Dedicaré mayor atención a la escuela clásica ya que a ella perteneció Kimura y supuestamente la TNEM es una extensión de ella. Dicha escuela tenía su núcleo en los modelos desarrollados por James Crow (de la Universidad de Wisconsin) y Herman Muller (de la Universidad de Indiana), en torno al concepto de carga genética, que había sido desarrollado por Haldane en 1937. El núcleo de ese concepto es la idea de que el daño que pueden causar las mutaciones deletéreas a la adecuación de una población no depende de la magnitud (s) de su

¹² La paradoja se explica porque la necesidad de elaborar una descripción enumerativa deriva de la naturaleza discreta de la herencia y, por tanto, de que las leyes del cambio evolutivo son "por necesidad, leyes de las proporciones cambiantes de clases discretas" (Lewontin 1974, p.21). A su vez, la posibilidad de enumerar clases genotípicas distintas depende (o al menos dependía por completo desde el trabajo de Mendel hasta el desarrollo reciente de la biología molecular), de que la sustitución de un alelo por otro en un locus determinado produjera un cambio lo suficientemente significativo a nivel fenotípico. Sin embargo, la demanda de los análisis mendelianos de trabajar con clases genotípicas discretas, se encuentra en contradicción con las diferencias fenotípicas cuasi-continuas que son la materia prima de la evolución. Es casi siempre imposible, por ejemplo, distinguir un individuo de otro de la misma especie en relación a una característica o a una combinación de características (tales como tolerancia a la temperatura o tamaño) dado el enorme sobrelapamiento de los grupos de genes (clases). Además, cuando las diferencias fenotípicas entre individuos son tan pequeñas, es imposible distinguir entre dos genotipos distintos debido a que hay caracteres, como la fecundidad y la viabilidad, altamente dependientes del entorno y de los accidentes morfogenéticos.

coeficiente (negativo) de selección, ni del tamaño poblacional (N), sino exclusivamente de la tasa (v) a la cual se producen esas mutaciones¹³.

La idea de carga genética estaba ligada a la demostración que R. A. Fisher había realizado en 1930 de que la eliminación de un alelo deletéreo de una población podía ser un proceso sumamente lento para la selección natural debido a los enormes tamaños poblacionales que él suponía en su modelo, y al hecho de que el alelo podía estar "oculto" a la selección como alelo recesivo. Esta demostración, junto con el principio de la carga genética, implicaba que todo aumento en la tasa de mutación sería dañino para la población, esto es, disminuiría su adecuación. Más aún, una mutación escasamente deletérea podría hacer mucho más daño en la población que una mutación sumamente deletérea debido a que la primera no sería "detectada" por la selección natural, mientras que la segunda sería rápidamente eliminada por la acción de este mecanismo. El papel predominantemente "eliminativo" que se le asigna a la selección natural es, de este modo, otro de los postulados típicos de la escuela clásica¹⁴. A partir de ambas ideas, que la mutación era un proceso básicamente dañino, y que la selección tenía una función predominantemente eliminativa de la variación, la escuela clásica concluía que la estructura genética de las poblaciones era predominantemente homocigótica.

La rivalidad entre ambas escuelas se exacerbó a raíz de su relación con una cuestión más polémica y de mayores implicaciones políticas y sociales: el efecto de las radiaciones atómicas en la tasa de mutación de las poblaciones humanas. En este marco cobraron especial interés los experimentos de Bruce Wallace (1956, 1958,

¹³ En Wallace (1981) se encuentra una clasificación completa de los modelos y nociones de "carga genética". En Dietrich (1994) y Suárez y Barahona (1995) se hace una reconstrucción detallada de los conceptos de carga genética de Crow y Muller. Es importante señalar que el concepto de carga genética no estaba libre de problemas, y en particular presentaba un "dilema" (el llamado "dilema de Haldane") para los evolucionistas: la variabilidad genética, materia prima de la evolución y de la acción de la selección natural, era el producto de un evento potencialmente peligroso para la adecuación de las poblaciones, la mutación. A pesar del dilema, la noción de carga genética y el concepto relacionado de "costo de la selección natural" (Haldane 1957) eran comúnmente aceptados por los genetistas de poblaciones que los utilizaban para resolver diversos problemas.

¹⁴ El papel eliminativo de la selección natural forma parte también de la postura de los evolucionistas moleculares como King y Jukes (1969) y como Zuckerkandl (ver el capítulo IV).

1981) y las conclusiones teóricas de Herman Muller. En 1956 Wallace, miembro de la escuela balanceadora, publicó unos asombrosos resultados experimentales, según los cuales el incremento en la tasa de mutación de *Drosophila* debido a la acción de diferentes tipos de radiaciones aumentaba ligeramente la adecuación de las poblaciones, contrariamente a lo que predecían los modelos de carga genética. Muller reaccionó fuertemente ante estos resultados (ver, por ejemplo, Muller y Falk 1961, Falk 1961) pues le parecía sumamente temible la posibilidad de que el aumento en la tasa de mutaciones genéticas sobre las poblaciones humanas pudiera verse como un suceso eventualmente positivo o, al menos, como carente de peligro¹⁵.

Motoo Kimura era, al igual que Muller, sensible a las implicaciones de los resultados experimentales de Wallace¹⁶. Esta preocupación se sumó al escaso interés que los genetistas de poblaciones le dedicaban a la cuestión que acaparaba la atención de Kimura: el papel de los procesos estocásticos en la evolución (ver más abajo)¹⁷. Pronto, Kimura dedicó sus esfuerzos a elaborar modelos de carga genética con Crow (por ejemplo, Kimura y Crow 1961, 1964). En 1964, Kimura y Crow publicaron un artículo clásico sobre las cargas genéticas. Este artículo constituye la principal evidencia a favor de la Tesis Histórica de Lewontin pues ahí, en el marco del debate entre la escuela clásica y la balanceadora, los autores plantearon el caso de las mutaciones

¹⁵ Carlson (1974) y Dietrich (1994) han destacado la postura de Muller en torno al problema de las radiaciones sobre la especie humana, así como el bien conocido compromiso de Muller con el proyecto eugenésico a partir de los años veinte. Muller sostenía que la tasa de mutaciones deletereas podía aumentar debido a nuestra exposición a radiaciones como las atómicas, y él proponía la realización de "hibridaciones periódicas" que tenderían a disminuir la frecuencia de esas mutaciones en las poblaciones humanas (Muller, 1950a, 1950b).

¹⁶ Kimura se incorporó a la Universidad de Wisconsin como estudiante de doctorado bajo la dirección de James Crow en 1954, después de una estancia de un año en la Universidad de Iowa (ver Kimura 1980, 1986, Provine 1986). Para entonces ya era investigador del recién creado Instituto de Genética de Mishima, que había sido fundado por el gobierno japonés para estudiar, entre otras cosas, las consecuencias genéticas del estallido de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki. Ni Muller ni Kimura estaban equivocados respecto al uso negativo que podían tener los resultados de Wallace en el contexto de la guerra fría. Muy pronto esos resultados sirvieron como base para que la Comisión Nacional de Energía Atómica de los Estados Unidos fijara límites "legales" de radioactividad (ver Dietrich 1994).

¹⁷ Como dice Provine: "...Kimura was in the curious position of being the world's expert in a [stochastic] process that, in the minds of most evolutionists, was of rather little importance in the evolutionary process as a whole" (Provine 1986, p. 469).

neutras como un supuesto que simplificaba los cálculos de su modelo. A este hecho, sin embargo, se le ha dado un peso histórico que no le corresponde mas que en retrospectiva, pues el caso de las mutaciones neutras era en ese contexto exclusivamente un supuesto matemático, y no una hipótesis sobre la existencia de ese tipo de mutaciones en las poblaciones naturales. El supuesto permitía que Kimura y Crow desarrollaran el caso más simple de un modelo de cargas genéticas en el que, con un coeficiente de selección igual a cero o cercano a cero, no existe carga genética alguna¹⁸.

El artículo de 1964 y la teoría de las cargas genéticas no fueron suficientes para desarrollar la TNEM. Así lo sugiere el hecho de que Crow no compartió la visión neutralista de Kimura cuando este la publicó en 1968, sino años después. Más aún, otros elementos centrales de la versión de Kimura de la teoría neutral no se tuvieron su origen en los principios de la escuela clásica.

5.1.2 Kimura y los procesos estocásticos

Entre los elementos que no formaban parte de la escuela clásica destaca el papel de los procesos estocásticos. No puede soslayarse la influencia que tuvieron los trabajos de Wright sobre el joven Kimura. Este había iniciado el estudio de los artículos de Wright en 1947, apenas después de graduarse de la Universidad de Kyoto¹⁹. En los años que siguieron, Kimura no sólo tuvo un aprendizaje autodidacta de las matemáticas que le permitiría comprender el trabajo de Wright, sino que publicó varios trabajos presentando soluciones y métodos originales para estudiar los procesos estocásticos.

Cuando Kimura viajó a Estados Unidos para doctorarse su primera intención fué ser estudiante de Wright en la Universidad de Chicago. Esto no fué posible porque Wright estaba a punto de retirarse, pero poco después de que Kimura llegó a la Universidad

¹⁸ Dietrich (1994) y Suárez y Barahona (1995), ha mostrado que el caso de las mutaciones neutras era, en 1964, solamente un supuesto simplificador en el desarrollo del modelo. Así lo ha narrado en varias ocasiones el propio Kimura (1980a, 1985, 1986).

¹⁹ Provine (1986) ha mostrado que Wright jamás fué un "neutralista" en el sentido de Kimura, y siempre se opuso a la idea de que la deriva génica pudiera jugar un papel autónomo como mecanismo evolutivo. Ello no excluye la influencia que efectivamente ejerció Wright sobre Kimura y que ha sido ampliamente documentada (Kimura 1980, 1986, Crow 1985, Provine 1986)

de Wisconsin, Wright también se incorporó como profesor retirado al Departamento de Genética. A partir de entonces Kimura tuvo como co-asesor a Wright (ver Kimura 1980, 1986, Provine 1986), y su tesis doctoral, "Procesos estocásticos en genética de poblaciones" (publicada en 1964), refleja la influencia de éste, así como su interés por modelar procesos estocásticos en la evolución. Kimura presentó una versión de este trabajo en el Simposio de Verano de Cold Spring Harbor de 1955, en el cual se mostraba ampliamente receptivo al papel que podían jugar en la evolución biológica mecanismos diferentes al de la selección natural.

Años después, en noviembre de 1967 Kimura le envió a Wright una copia de su artículo sobre la teoría neutral, solicitando su opinión. La respuesta de Wright sería la misma que mantendría en los años siguientes: el papel de la deriva génica en la evolución era temporal, sus reflexiones acerca de este proceso se habían apoyado en datos sobre mutaciones con efecto fisiológico, no mutaciones a nivel molecular. Wright reconocía que a nivel de sustituciones de nucleótidos o de aminoácidos era posible que se estuvieran fijando un gran número de mutaciones neutras, sin embargo, estas mutaciones que no afectaban la adecuación de los organismos no eran importantes para la evolución (ver Provine 1986).

Pese a sus diferencias, y al hecho de que Wright nunca aceptó el reconocimiento de precursor que le hicieron Kimura y sus alumnos (como Tomoko Ohta), la deuda de Kimura con Wright se encuentra en el interés que éste le despertó por el estudio de los procesos estocásticos y el desarrollo de herramientas matemáticas adecuadas para modelarlos. Ahora bien, esa es solamente una parte de la historia. No se han explorado, sobre todo, las conexiones entre el interés de Kimura por los procesos estocásticos y la construcción de la TNEM como una teoría diferente a las teorías biológicas desarrolladas hasta entonces. En general ha pasado desapercibido el hecho de que al modelar procesos genéticos estocásticos Kimura establecía un paralelismo con procesos físicos estocásticos:

"Evolution is a stochastic process of change in gene frequencies in natural population. Since the populations making up a species consist of many individuals and since evolution extends over a enormous periods of time, laws which govern the process of change are inevitably "statistical". In this sense, the genetical theory of evolution, as R. A. Fisher (1922) suggests, is comparable to the theory of gases. This analogy can be pushed further: Instead of considering populations as aggregates

of genes, we find it more convenient to consider populations as aggregates of gene frequencies (or ratios). This is similar to the situation in physics where the specification of the population of velocities is sometimes more useful than that of a population of particles ..." (Kimura 1955, p. 33).

La posibilidad de que a nivel molecular predominen mecanismos físicos de la evolución es parte de la formación y de los intereses teóricos de Kimura²⁰ y una de las marcas distintivas de lo que sería la nueva disciplina: la distinción entre dos niveles de organización biológica, uno de ellos molecular y en ese sentido, "físico" (ver la versión de King y Jukes más adelante). Esta distinción implicaba la acción de dos mecanismos evolutivos diferentes, idea que Kimura defendería a partir de 1968.

Como vimos en el capítulo anterior, la misma idea se desarrolló de manera independiente en las tradiciones descriptivistas, ligada a la hipótesis del reloj molecular y al mecanismo de las restricciones funcionales. Después de iniciado el debate contra los seleccionistas, Kimura se interesó cada vez más por esos estudios y desarrolló modelos que incorporaban la noción de restricciones funcionales; asimismo, Kimura adoptó la hipótesis del reloj molecular, que implicaba el desacoplamiento de las dos tasas de evolución (la molecular y la orgánsmica), como parte medular de sus argumentos a favor de la TNEM (ver Kimura 1983).

Si la idea de que actúan diferentes mecanismos de la evolución a nivel molecular y orgánsmico fué desarrollada de manera independiente por Kimura, en cambio la versión "descriptivista" de la misma fué un importante antecedente de la versión de King y Jukes de la TNEM, en donde se acentuó y marcó la ruptura con los seleccionistas.

²⁰ Las inquietudes de Kimura en su juventud eran cercanas a la física teórica: "The other topic which made a deep impression on me [at Kyoto University at the beginning of the 40's] was thermodynamics, taught by a young physics teacher [...]. What really impressed me was the fact that one could describe natural phenomena in mathematical terms starting from only a few basic principles" (Kimura 1986, p. 152). Otra cita similar, en la que se refiere a su relación con un primo político durante sus años de estudiante universitario, apunta en la misma dirección: "It so happened that he was a mathematical physicist working on quantum mechanics, serving as associate professor under the famous Yukawa [a Nobel laureate]. I used to talk at great length with him, discussing various topics in the natural sciences. Since my ambition was to do something in genetics like what the theoretical physicists were doing in physics, I listened to his stories with intense interest." (Kimura 1986, p. 153).

5.2 Las raíces experimentales de la versión de Kimura

Otro aspecto del trabajo de Kimura que es soslayado por la interpretación tradicional (Lewontin 1974) es el hecho de que las fuentes experimentales que utilizó Kimura fueron sumamente diversas. Kimura regresó a Japón en 1956 y en los siguientes años realizó varias estancias en Madison para trabajar con Crow. A partir de 1961, motivado por Herman Muller²¹, comenzó a utilizar datos de la biología molecular para elaborar sus modelos sobre la carga genética mínima. Kimura, por ejemplo, utilizó el trabajo de Noboru Sueoka sobre la variación del contenido de bases en el DNA (Kimura 1961). Sueoka señalaba la posible existencia de mutaciones neutrales. Un trabajo similar, también citado por Kimura, era el de Ernst Freese, quien también señalaba la posible existencia de mutaciones neutrales. En esa época, sin embargo, Kimura no creía que existieran mutaciones neutras, y fué hasta 1968 que Kimura volvió a citar a ambos autores con el objeto de apoyar su versión de la Teoría Neutral (ambos artículos fueron citados por la misma razón en King y Jukes, 1969).

Es claro, afirma Dietrich (1994), que este dato revela que Kimura estaba al tanto de los desarrollos en la biología molecular. Pero el dato histórico va más allá: la utilización de ese tipo de información lo distinguía tajantemente del resto de los genetistas de poblaciones, quienes en esos años seguían utilizando las técnicas de hibridación de la genética clásica.

El uso que hacía Kimura de los datos moleculares se incrementó en número y tipo en los años siguientes. Kimura no solamente utilizó los datos sobre proporciones de nucleótidos en el DNA, sino datos sobre la estructura de las proteínas, la tasa de evolución molecular y posteriormente sobre las restricciones funcionales y estructurales de las proteínas²². Sin embargo, la historia usual se refiere únicamente a los datos sobre variabilidad genética

²¹ Kimura había conocido a Muller en 1955 en el Simposio de Verano de Cold Spring Harbor. A partir de entonces mantuvieron una cercana relación por carta, aún en las épocas en que Kimura estaba en Japón. Ver Kimura 1980a, 1986.

²² Como veremos, en el caso de la versión de King y Jukes se acentuaba la diversidad de las fuentes experimentales utilizadas. No se trató solamente del número de evidencias incorporadas en la TNEM, sino de que estas evidencias eran de distintos tipos, pues eran el resultado del trabajo de diferentes tipos de tradiciones científicas. Solamente los datos sobre variabilidad genética eran resultado del trabajo en las tradiciones teóricas.

publicados en 1966 en el marco del debate entre la escuela clásica y la balanceadora²³. Describiré brevemente en qué consistían esos datos pues ejemplifican el sentido en el que la experimentación se encuentra subordinada a la construcción de teorías en las tradiciones teóricas. Posteriormente me referiré a los otros tipos de evidencia utilizados por Kimura en la construcción de la TNEM, los cuales provienen de tradiciones experimentales y descriptivistas de lo que sería la Evolución Molecular.

5.2.1 Los experimentos con electroforesis

Para resolver empíricamente el debate entre la escuela clásica y la balanceadora era necesario contar con una técnica y un diseño experimental que permitieran describir correctamente las características genotípicas de las poblaciones naturales²⁴. Los experimentos de Harris (1966), Lewontin y Hubby (1966) y Johnson et al (1966) a los cuales me referí antes, tenían ese objetivo explícito. Con esos experimentos el desequilibrio entre desarrollo teórico y datos empíricos, que caracterizaba a la vieja maquinaria teórica de la genética de poblaciones, comenzó a modificarse. Ello fue posible gracias a la utilización de una técnicas experimental originaria de la biología molecular.

Los experimentos que se habían realizado en el marco del debate utilizaban las técnicas de cruzamiento de la genética clásica. En cambio, en los experimentos sobre variabilidad genética de 1966 se utilizó una técnica que no había sido usada en la genética de poblaciones: la electroforesis de proteínas²⁵. Esta

²³ Este sesgo subraya la idea de la TNEM como una continuación de las teorías y modelos de la genética de poblaciones.

²⁴ En Hubby y Lewontin (1966) y en Lewontin (1974) se describen los objetivos y dificultades que debía superar una metodología experimental para resolver "de una vez" el debate. Ambos textos son ejemplos paradigmáticos de la subordinación de los experimentos a la construcción y elección entre teorías en las tradiciones teóricas. Hubby había publicado dos años antes un artículo sobre diferencias entre proteínas utilizando el método de la electroforesis; su intención original era realizar estudios de fisiología genética. Lewontin se dió cuenta de las potencialidades de la técnica para la solución del debate y se trasladó a la Universidad de Chicago con la intención de trabajar con Hubby, quien se encontraba ahí (ver Dietrich 1994, para más detalles acerca de la relación entre Hubby y Lewontin).

²⁵ Los experimentos de 1966 ilustran uno de los mecanismos más comunes de interrelación entre tradiciones y consolidación de disciplinas: el uso y adaptación de técnicas desarrolladas en otras tradiciones y con otros fines, para la solución

técnica había sido adaptada en cada uno de los grupos, el inglés, el de Chicago y el texano, para cumplir una nueva función en un nuevo contexto teórico. Los experimentos, si bien estaban subordinados a la resolución de la vieja pregunta de la cantidad de variabilidad presente en las poblaciones, representaron un cambio cualitativo con respecto a los anteriores: por primera vez en el seno de la controversia se diseñaron experimentos que aprovechaban la acelerada evolución técnica de la biología molecular, proceso al cual he llamado "molecularización de la biología". La adaptación de procedimientos experimentales no solamente incluía el uso de la electroforesis, sino la utilización de un banco de información de numerosas reacciones enzimáticas, también acumulado en tradiciones de tipo experimental.

Lewontin (1974), uno de los protagonistas de este intento, caracterizó esa serie de experimentos como un "programa metodológico" completo que hizo explícitos los requerimientos que debía satisfacer cualquier técnica para enumerar eficazmente los genotipos presentes en las poblaciones²⁶. La solución al problema debía provenir de la genética molecular. Solamente los cambios en las secuencias de DNA reflejados en la sustitución, delección o adición de un aminoácido en una cadena proteínica podrían satisfacer los requerimientos del programa metodológico. La secuencia de aminoácidos de una proteína es un fenotipo que indica los cambios que ocurren en el gene que codifica esa proteína. Esa idea, como vimos, había sido expresada en el concepto de moléculas informacionales: la secuencia primaria de un gen o una proteína era el registro de su historia evolutiva.

Una sustitución alélica podría detectarse comparando esas secuencias, debido a que provoca un cambio fenotípico discreto a

de problemas teóricos específicos. Ver capítulo VII.

²⁶ Los requerimientos metodológicos para el diseño de tales experimentos se exponen originalmente en Hubby y Lewontin (1966), pero posteriormente Lewontin (1974) los elaboró con mayor claridad: "1. Las diferencias fenotípicas causadas por la sustitución de un alelo por otro en un solo alelo deben ser detectables como una diferencia no ambigua entre individuos. 2. Las sustituciones alélicas en un locus deben ser distinguibles en sus efectos de las sustituciones alélicas en otros loci. 3. Todas, o al menos una fracción muy grande, de las sustituciones alélicas en un locus deben ser detectables y distinguibles cada una de las otras, independientemente de la intensidad o el rango de sus efectos fisiológicos. 4. Los loci que sean susceptibles de este enfoque deben representar una muestra aleatoria de genes con respecto a sus efectos fisiológicos y con respecto a la cantidad de variación genética que exista en el locus". (Lewontin 1974, p.96).

nivel de la secuencia de aminoácidos de una proteína²⁷. Lo importante, para los genetistas de poblaciones, era que la detección del efecto de esa sustitución alélica no dependiera de los efectos fisiológicos o morfogenéticos del medio ambiente sobre el genoma total del organismo, pues se observarían directamente los productos génicos. Además, la genética molecular permitía establecer la relación entre un gen y una proteína, lo que hacía posible detectar genes sin variantes y superar las limitaciones de los análisis mendelianos.

La solución ideal al problema hubiera sido la comparación de las secuencias aminoacídicas de diferentes proteínas, tal y como en ese momento comenzaban a hacer los descriptivistas moleculares. Mejor aún hubiera sido comparar directamente diferentes secuencias de DNA correspondientes a los genes de diversas proteínas. Sin embargo, ninguna de esas soluciones era accesible con las técnicas de los años sesenta. La secuenciación de los aminoácidos de una proteína era un objetivo que como vimos ya se había logrado, pero que requería de procedimientos extremadamente costosos y laboriosos para determinar una sola secuencia proteínica²⁸. Así pues, era prácticamente imposible aplicar esas técnicas en los cientos de individuos y en los diferentes tipos de proteínas que requería la solución al problema. Respecto a la secuenciación directa del DNA, ni siquiera existía como posibilidad técnica en los años sesenta. Incluso en 1974 Lewontin no se atrevía a formularla como una posibilidad²⁹. Así pues, era necesaria una técnica capaz de detectar sustituciones aminoacídicas en las proteínas, pero que permitiera un examen razonablemente rápido y no costoso de grandes números de individuos y de muchas proteínas.

²⁷ La excepción la constituían los cambios redundantes o silentes en el DNA (como los llamaba Zuckerkandl). Sin embargo, Lewontin (1974) consideraba estos cambios como "irrelevantes" para el problema. El desarrollo de la Evolución Molecular y de la TNEM mostró que estos cambios no son irrelevantes.

²⁸ El tipo de restricciones técnicas que enfrentaron los genetistas de poblaciones fueron las mismas que enfrentaron los descriptivistas como Zuckerkandl y Pauling, y como Margoliash y Fitch, en su intento por comparar secuencias moleculares. Pero la magnitud de las limitaciones era mayor para los teóricos, pues no solamente necesitaban comparar secuencias de dos especies diferentes, sino muchas secuencias de diferentes individuos de una población.

²⁹ Fue hasta 1980 que Maxam y Gilbert desarrollaron una técnica eficiente para secuenciación de DNA. Aun así la técnica seguía siendo lenta y costosa para llevar a cabo proyectos de la magnitud requerida.

Las técnicas serológicas parecían una opción establecida, sin embargo también enfrentaban dificultades¹⁰. La alternativa consistió en utilizar una técnica que utilizara las diferencias fisicoquímicas entre aminoácidos. Esta técnica fue la de la electroforesis en gel, que detectaba los cambios en la carga neta de los aminoácidos y, por tanto, podía ser utilizada para separar diferentes proteínas¹¹.

Los primeros resultados publicados fueron los de Harris (1966), quien había estudiado diez enzimas humanas de la población inglesa, elegidas al azar. El promedio de heterocigosis que obtenía en la población inglesa era de 0.099. Este era un resultado bastante más alto del polimorfismo que cabía esperar, aún bajo la hipótesis balanceadora. El trabajo del grupo de Chicago fue más amplio. Incluyó 18 tipos distintos de proteínas en 43 cepas de laboratorio de Protophila pseudocobocura, provenientes de 5 poblaciones naturales. Con una excepción, todos los loci variables detectados por Lewontin y Hubby (1966) se encontraban en más de una cepa de más de una población, y los resultados eran sorprendentes si se tomaba en cuenta que se trataba de cepas mantenidas por cruzamiento de unos pocos individuos por 75 generaciones. Un tercio de los loci resultaban polimórficos (39% calculado en 1966b, 35% en los cálculos de Lewontin 1974), y el individuo promedio resultaba heterocigoto para un octavo de sus loci, lo cual era similar a los resultados obtenidos por Harris. Los resultados de Johnson, et al (1966), apuntaban en la misma dirección: un 40-50% de los loci de Protophila ananassae eran variables para dos o más alelos.

Los tres grupos descubrieron una cantidad de variabilidad genética mayor a la esperada. Más aún, Lewontin y Hubby (1966)

¹⁰ La primera dificultad es que era imposible distinguir los heterocigotos de los homocigotos. La segunda es que las reacciones de antígeno-anticuerpo contra sustituciones de un solo aminoácido difieren cuantitativamente, no cualitativamente. Así pues, sería imposible detectar con precisión las diferentes secuencias y más bien se establecerían "diferencias de grado" en un continuum del carácter variante.

¹¹ La técnica consistía en exponer a un campo electromagnético un homogenado de proteínas de diferentes individuos de una población. Las proteínas migran en un campo electromagnético a una velocidad que depende de su tamaño y carga eléctrica, las cuales a su vez dependen de su secuencia aminoacídica. Al migrar en el gel las proteínas forman bandas que se hacen visibles al utilizar diferentes técnicas de tinción. Las proteínas que se deseaban comparar en diferentes individuos se tían mediante su reacción con alguna enzima específica (para eso se requerían los bancos de enzimas), y las variaciones en la localización de las bandas indicaban variaciones en la estructura de las proteínas de diferentes individuos de una población.

reconocían que su metodología tenía una serie de sesgos que hacían pensar que estos altos valores eran una subestimación de la variabilidad presente en las poblaciones naturales³². Esa enorme cantidad de variabilidad genética descubierta en las poblaciones naturales, no solucionó al debate sino que presentó un nuevo dilema:

"If we postulate weak selective forces, we cannot explain the observed variation in natural populations unless we invoke much larger mutation and migration rates than are now considered reasonable. If we postulate strong selection, we must assume an intolerable load of differential selection in the population" (Lewontin y Hubby 1966b p.607).

Los experimentos con electroforesis no proporcionaban elementos suficientes para decidir qué tipo de "fuerzas" (mecanismos) explicaban el exceso de variabilidad. Tal y como Lewontin y Hubby lo planteaban, la solución de nuevo se enmarcaba en la controversia entre la escuela clásica y la balanceadora. Los autores barajaban la hipótesis "neutralista" como una de las posibles explicaciones de los sorprendentes resultados, pero esta hipótesis fué rápidamente desechada. El grupo de Texas (Jonhson et. al. 1966) especulaba de manera similar en torno a los mecanismos que podrían explicar la gran cantidad de polimorfismos descubiertos. Brevemente enumeraban las siguientes posibilidades:

"...genotypic variation which is essentially neutral with respect to adaptation under present conditions, heterotic effects on a per-locus basis, functional association with a heterotic link group such as polymorphic inversion system, or chance association with a heterotic block of loci but with functional neutrality of the enzyme variation" (subr. mio p. 121).

En resumen, la controversia entre la escuela clásica y la balanceadora no se había resuelto. Los experimentos diseñados para resolver la disputa no la habían resuelto. Muy pronto se vió que

³² Por ejemplo, el método de la electroforesis no podría detectar todas las sustituciones de aminoácidos ya que solamente un 26-28% de estas provocaría un cambio en la carga eléctrica de la proteína. Además, las cepas de moscas utilizadas habían perdido seguramente una parte de la variabilidad presente en las poblaciones naturales, pues eran el producto de cruces entre pocos individuos en el laboratorio. Las cepas originales, además, provenían de muestras pequeñas de la población y, por tanto, existía la posibilidad de que no fueran totalmente representativas de la población en su conjunto. Por último, en los cálculos matemáticos Lewontin y Hubby habían decidido excluir los dos loci con una sola variante (Lewontin y Hubby 1966).

los resultados podían interpretarse desde una postura muy diferente a la de cualquier escuela seleccionista: la Teoría Neutral de Kimura, King y Jukes.

5.2.2. Las otras fuentes experimentales de Kimura

Pese a la importancia de los experimentos con electroforesis, el artículo en el que Kimura presentó su versión de la TNEM no tenía por objeto explicar la alta variabilidad genética descubierta en las poblaciones. El núcleo de la propuesta de Kimura en 1968 era, mas bien, explicar la alta tasa de evolución a nivel molecular (esto es, la tasa de fijación de mutaciones medida como substitutiones de pares de nucleótidos por genoma por generación). Según Kimura ésta se explicaba si se aceptaba que la gran mayoría de las mutaciones a nivel molecular eran selectivamente neutras, lo que implicaba que se fijaban en las poblaciones por la acción de un mecanismo estocástico, la deriva génica³³. La originalidad de Kimura estaba en esos dos puntos: hasta entonces los genetistas de poblaciones no consideraban importante la existencia de mutaciones neutras (o lo que es lo mismo, se pensaba que todas o la inmensa mayoría de las mutaciones eran adaptativas o deletéreas³⁴. Y hasta ese momento se había restado importancia al papel de la deriva génica como mecanismo evolutivo³⁵.

³³ Como mencioné, a pesar de que en el artículo de 1968 no se encuentra la ahora famosa y simple ecuación ($u=v$) de la TNEM, Kimura sostenía explícitamente ese resultado: "...for such a [neutral or nearly neutral] mutant gene, the probability of fixations (that is, the probability by which it will be established in the population) is roughly equal to its initial frequency [...]. This means that any alleles may be produced at the same rate per individual as they are substituted in the population in evolution" (Kimura 1968a, p. 625).

³⁴ Véase la siguiente cita de Mayr: "Entirely neutral genes are improbable for physiological reasons. Every gene elaborates a 'gene product', a chemical that enters the developmental stream. It seems unrealistic to me to assume that the nature of the particular chemical (enzyme or other product) should be without any effect whatsoever on the fitness of the ultimate phenotype. A gene may be selectively neutral when placed on a particular background in a particular temporary physical and biotic environment. However, genetic background as well as environmental change continually in natural populations and I consider it therefore exceedingly unlikely that any gene will remain selectively neutral for any length of time" (Mayr 1963, p. 207. Citado en Provine 1986, p. 470).

³⁵ Gould (1983) ha hecho el proceso de "endurecimiento" de la Síntesis Evolutiva después de la década de los cuarenta. Este proceso consistió, en una paulatina restricción de los mecanismos evolutivos a la selección natural. Esto implicó la predominancia de las explicaciones adaptacionistas y la eliminación de

El artículo de Kimura de 1968 muestra que los experimentos de variabilidad genética no fueron las únicas evidencias en la construcción de la TNEM y más aún, que otras fuentes experimentales tuvieron en ese momento un papel más importante. Años después Kimura (1980a, 1986) narró el camino por el cual llegó a la Teoría Neutral. Esos recuentos autobiográficos coinciden con el contenido original de su versión de la TNEM y con la idea de que las evidencias necesarias para construir su teoría provinieron de los tres tipos de tradiciones. Cito a continuación la muy conocida reconstrucción de Kimura (1980) sobre el origen de su teoría:

"I would like to tell you now how I came to propose the neutral theory of molecular evolution (Kimura 1968). This was not in the main line of collaborative work with Dr. Crow, but rather it was my spontaneous creation in Mishima. In 1967, I asked Tomoko Ohta, who had just joined my group as a postdoctoral fellow, to read relevant articles in the book "Evolving Genes and Proteins" (ed. Bryon and Vogel, 1965) and to supply me with some estimates of the rate of aminoacid replacements in the actual course of evolution. This she did very efficiently. When I extrapolated the aminoacid rates to the whole DNA of the mammalian genome, I was surprised to note that it amounted to at least one base substitution every two years. I realized that this rate is more than a hundred times higher than the corresponding estimate previously given by Haldane (1957), based on his concept of "cost of natural selection", that in the standard rate evolution one mutant substitution occurs every 300 generations on the average. This led me to consider seriously the possibility that at the molecular level mutant substitutions in evolution were mainly caused by random fixation of selectively neutral or nearly neutral alleles. I had great respect for Haldane's insight, and I accepted his concept of cost, or the substitutional load as I later called it (Kimura 1960), believing that it enables us to estimate the amount of selection involved in adaptive evolution. At any rate a large fraction of mutations due to base substitutions did not seem to me to be selected efficiently. Also, it occurred to me that most of the alleles responsible for enzyme polymorphisms which had started to be revealed shortly before that time were selectively neutral and that they were maintained in the population by the balance between mutational input and random extinction. Here, my previous work with Jim (Crow) on the number of alleles maintained in a finite population was helpful" (subrayado mío, Kimura 1980, p. 5-6)

Este recuento coincide con el título del artículo de 1968 ("Evolutionary Rates at the Molecular Level"), con la bibliografía citada ahí por Kimura y con el contenido del mismo. Los datos obtenidos en los años anteriores en las tradiciones descriptivistas sobre secuencias primarias de proteínas (capítulo IV), fueron los

otro tipo de fuerzas como mecanismos causales de la evolución. En particular, la deriva génica se vió relegada a procesos evolutivos excepcionales.

datos de donde partió Kimura para detectar la anomalía de las altas tasas de evolución molecular. Kimura y Ohta utilizaron los datos publicados del primer Simposio sobre Evolución Molecular (Bryson y Vogel 1965) para obtener por primera vez tasas evolutivas moleculares. Estas constituyeron el punto de apoyo central para la propuesta de la Teoría Neutral.

Para situar este hecho en un contexto más preciso es conveniente recordar que la Evolución Molecular es una disciplina que estudia dos fases distintas del proceso de evolución molecular: la variabilidad genética en las poblaciones, materia prima de la evolución; y la evolución misma de las moléculas informacionales en los distintos linajes de organismos. Distintos grupos de investigación atienden cada uno de esos procesos, y así fué desde el inicio de la disciplina. Lo que he llamado tradiciones descriptivistas y experimentales se enfocaban al estudio de la evolución de las macromoléculas informacionales, mientras que las tradiciones teóricas se abocaban al estudio de la variabilidad genética poblacional. Esto quiere decir que los datos en los que Kimura notó la anomalía que lo llevaría a su versión de la TNEM fueron datos generados fuera de su tradición y, por tanto, fuera de la discusión entre la escuela clásica y la balanceadora. Solamente en los años que siguieron Kimura y sus colaboradores en Mishima (especialmente Ohta) profundizaron en la afirmación de que la TNEM era no solo compatible con los datos sobre variabilidad genética poblacional, sino que ésta era una fase (un corte sincrónico) de la evolución molecular (el proceso diacrónico).

¿En qué sentido sí se relacionaba la explicación de Kimura con los postulados de la escuela clásica? La anomalía consistía en que al extrapolar al contenido de DNA total de los mamíferos, el promedio de las tasas de sustitución de aminoácidos en tres proteínas, el resultado era una tasa de sustitución nucleotídica sumamente elevada, aproximadamente un par cada dos años. Esta tasa de evolución molecular contradecía las predicciones de los modelos de cargas genéticas y en particular las ideas de Haldane³⁶.

³⁶ "This figure is in sharp contrast to Haldane's well known estimate that, in heretelic evolution (standard rate evolution), a new allele may be substituted in a population roughly every 300 generations. He arrived at this figure by assuming that the cost of natural selection by generation (the substitutional load in my terminology) is roughly 0.1, while the total cost for one allelic substitution is about 30 [...]. Thus, the very high rate of nucleotide substitution which I have calculated can only be reconciled with the limit set by the substitutional load by

Es en este sentido que la versión de la TNEM de Kimura puede llamarse una teoría "neoclásica", dado que el concepto de cargas genéticas y el modelo de Kimura y Crow de 1964 constituyeron el contexto en el que Kimura planteó su explicación de la alta tasa de evolución molecular proponiendo, ahora sí, la existencia de las mutaciones neutras no solo como un supuesto simplificador de sus cálculos. Sin embargo, el fenómeno a explicar no formaba parte de los programas empíricos de la genética de poblaciones, y es en este otro sentido que la versión de Kimura no es una "mera extensión" de la escuela clásica. La explicación era compatible con los datos sobre variabilidad genética obtenidos en 1966, pero estos no fueron los datos con los cuales Kimura detectó la anomalía y en 1968 ocuparon un lugar secundario³⁷.

La propuesta original de Kimura se fué afinando a lo largo de la discusión contra los seleccionistas y conforme se incorporaron nuevas evidencias. En 1971, por ejemplo, Kimura reconoció que las mutaciones neutras no contitufan la mayoría de las mutaciones que se fijaban a nivel molecular, sino la mayoría de aquellas que se fijaban. Este cambio lo acercó a la postura de King y Jukes (ver el siguiente apartado). También en ese año (por ejemplo, Kimura y Ohta 1971), Kimura adoptó la hipótesis del reloj molecular (esto es, la constancia de las tasas de evolución molecular), desarrollada por Zuckerkandl, como la principal evidencia a favor de su teoría, haciendo a un lado la alta tasa de evolución molecular.

La construcción de la versión de Kimura (1968) arroja resultados interesantes sobre la construcción de teorías en biología: su publicación marcó una ruptura con la tradición teórica de la genética de poblaciones, si bien el mecanismo que propuso provenía de su experiencia en esa tradición. Las anomalías que

assuming that most mutations produced by nucleotide replacement are almost neutral in natural selection" (Kimura 1968, p. 625).

³⁷ La hipótesis de Kimura podía explicar la gran cantidad de variabilidad poblacional, pero solamente después de explicar las altas tasas de evolución, Kimura se refirió brevemente a los resultados de Lewontin y Hubby (1966) y Harris (1966): "The fact that neutral or nearly neutral mutations are occurring at a rather high rate is compatible with the high frequency of heterozygous loci that has been observed recently by studying protein polymorphisms in human and *Drosophila* populations" (Kimura 1968, p. 625)

conducen a una nueva teoría con frecuencia no provienen de los programas experimentales de las tradiciones teóricas, sino muchas veces de otro tipo de explicaciones e hipótesis integradoras (tradiciones descriptivistas) o fenómenos y mecanismos causales (tradiciones experimentales).

5.3 La versión de King y Jukes

La diversidad de evidencias y fuentes experimentales se acentuó aún más en la versión de Jack L. King y Thomas H. Jukes de la TNEM. Con la excepción de Crow (1985), los genetistas de poblaciones han sido indiferentes a esta versión, pese a que ésta ha sido de mayor importancia para los descriptivistas y experimentalistas, y pese a que el desarrollo de la teoría de Kimura ocurrió sobre todo en la dirección que ellos plantearon. La versión de King y Jukes se enfocaba a explicar los datos producidos por los descriptivistas y los experimentalistas en la última década. Así, desde un punto de vista histórico y filosófico esta versión ilustra con mayor claridad que la de Kimura dos funciones centrales de la construcción de teorías en biología: la integración de diversos tipos de evidencias y la propuesta de mecanismos causales capaces de explicar los procesos biológicos. En cierto sentido la versión de King y Jukes hace ver que la teoría de las cargas genéticas no fué indispensable para la construcción de la TNEM. De hecho, esta versión era más cercana a los enfoques integradores de Zuckerkandl y Pauling (1965b) que a las tradiciones teóricas de la genética de poblaciones³⁸.

El artículo publicado en *Science* tenía un carácter muy diferente al de la corta nota de Kimura de *Nature*. No solamente el título era provocativo ("Non-Darwinian Evolution"), sino que el contenido se presentaba como una propuesta alternativa ante la explicación seleccionista de la evolución a nivel molecular. King y Jukes retomaron la solución matemática de Kimura al problema de la alta tasa de evolución molecular, pero criticaron la teoría de las cargas genéticas basados en trabajos recientes de Maynard Smith

³⁸ Ayala (1994 comunic. personal) sostiene que lo fundamental del argumento de King y Jukes ya había sido dicho por Zuckerkandl, a quien la mayoría de los experimentalistas y descriptivistas consideran el "teórico" de la Evolución Molecular.

y Sved. En su versión de la TNEM, la solución de Kimura era uno más de los argumentos a favor de los mecanismos evolutivos estocásticos a nivel molecular. King y Jukes fueron los primeros en incorporar fenómenos recientemente estabilizados en las tradiciones experimentales como el DNA-satélite, además de utilizar los datos publicados sobre el código genético y las secuencias de proteínas llevadas a cabo por los taxónomos moleculares. El resultado no fué un modelo matemático como el de Kimura, sino una explicación mecanicista causal de la evolución a nivel molecular.

5.3.1 La ruptura con los seleccionistas

El punto de partida de King y Jukes era una crítica explícita a las explicaciones adaptacionistas del seleccionismo; esta incluía tanto a evolucionistas tradicionales como George G. Simpson y Ernst Mayr, como a los nuevos "químicos de proteínas" representados por Zuckerkandl y Pauling (1965) y por Margoliash y Smith (1965). La crítica a la postura seleccionista incluía, en un lugar destacado, lo que después Gould (1980) llamó explicaciones extrapolacionistas, al sostener que los mecanismos que explicaban la evolución a nivel molecular eran distintos a los mecanismos seleccionistas que actuaban a nivel de la forma, la función y el comportamiento de los organismos. Como veremos en el siguiente capítulo, esta fué la piedra de toque de los evolucionistas moleculares para reclamar un territorio propio, autónomo del de los evolucionistas organísmicos.

La propuesta de King y Jukes era que a nivel molecular la mayoría de las mutaciones se fijaban por procesos estocásticos como la deriva génica. Pero, a diferencia de Kimura, esa propuesta no resultaba de la elaboración de un modelo formal sino de los resultados como los de Zuckerkandl y Pauling (1965) y Margoliash y Smith (1965), obtenidos a través del análisis comparativo. El mecanismo de evolución de las proteínas era el mismo que habían propuesto Zuckerkandl y Pauling en 1965³⁹: las sustituciones en la

³⁹ Recuérdese que esto no hacía de Zuckerkandl un neutralista. Su propuesta era (y es) un tipo de seleccionismo no reduccionista. En primer lugar, la unidad de selección de la proteína no son necesariamente los aminoácidos individuales, sino los pequeños grupos de éstos que cumplen una función en ciertas zonas de la proteína. En segundo lugar, la flexibilidad estructural puede no alterar la función

secuencia de aminoácidos no necesariamente alteran la función de la proteína. ¿Cuál era, entonces, la aportación original de King y Jukes en 1969? El siguiente pasaje responde lo anterior:

"Thus, two views are expressed regarding the number and distribution of amino acid replacements in the evolution of homologous proteins. The first is that of the protein chemist, who sees the replacements as being related solely to function. The external regions of the protein molecule are less restricted with respect to change than are the internal regions, which must often be occupied by hydrophobic side chains. Certain residues are invariant because they are essential to enzymatic function. It is the necessary properties of the protein that dictate its primary structure. This view tends to push DNA, as the driving force in evolution, into the background.

The second view, to which we subscribe, is that the protein molecule is continually challenged by mutational changes resulting from base substitutions and other mutational events in DNA. Natural selection screens these changes. The fact that some variable amino acid sites are more subject to change than others in a set of homologous proteins is an expression primarily of the random nature of point mutations and only secondarily of protein function." (King y Jukes 1969, subr. mio p. 791)

Así pues, a diferencia de los "químicos de proteínas" (como Margoliash y Fitch 1965, o Pauling y Zuckerkandl 1963, 1965), King y Jukes identificaban al DNA y a los cambios mutacionales (el genotipo) como la "fuerza motora" del proceso de evolución⁴⁰, restando importancia al mecanismo de las restricciones funcionales que descansaba en las proteínas (esto es, el fenotipo). Para decirlo en términos de la discusión actual: propusieron un nivel causal del proceso evolutivo y ese nivel era el de los genes (vistos como moléculas de DNA). A diferencia de Zuckerkandl, la suya era una explicación reduccionista. King y Jukes hacían notar, por ejemplo, que tanto los "químicos de proteínas", como los arquitectos de la Síntesis, parecían creer, en contra de su propio conocimiento del mecanismo de la selección natural, que las necesidades funcionales del organismo son las que moldean el proceso de evolución a nivel molecular, y no al revés. Por ejemplo:

de una proteína debido a que cada aminoácido cumple con un conjunto de funciones que pueden ser cumplidas por otro(s) aminoácido(s). Por último, para Zuckerkandl la selección de una estructura es un proceso contextual en el que intervienen las restricciones funcionales de una proteína o de una región de una proteína, e incluso los procesos por los cuales esa proteína se sintetiza (mecanismos regulatorios, etc), de los cuales se conocía poco.

⁴⁰ La idea de que la selección natural es una "fuerza" ajena a los organismos ha sido muy criticada (por ej. Lewontin 1978, Oyama 1988, Griffiths y Gray 1994).

"We cannot agree with Simpson that DNA is a passive carrier of the evolutionary message. Evolutionary change is not imposed upon DNA from without; it arises from within. Natural selection is the editor, rather than the composer, of the genetic message. One thing the editor does not do is to remove changes which it is unable to read. [...] natural selection is the composer of the genetic message, and DNA, RNA, enzymes, and other molecules in the system are successively its messengers" (Simpson 1965 citado en King y Jukes 1969 p. 788).

La infortunada cita de Simpson a la que hacían referencia tenía tonos lamarckianos si bien, paradójicamente, estos resultaban de una excesiva confianza en el mecanismo de la selección natural⁴¹. El papel restringido que King y Jukes le asignaban a la selección natural a nivel molecular se parecía al papel que le asignaban los miembros de la escuela clásica: éste era estrictamente eliminativo, puesto que la mayoría de las mutaciones debían ser deletéreas.

Las evidencias que King y Jukes presentaron a favor de ese mecanismo fueron diversas: provenían tanto de las nuevas tradiciones descriptivistas y experimentalistas como de la genética molecular. Una de las más importantes era un análisis estadístico que utilizaba los últimos datos de las tradiciones experimentales de la genética molecular para mostrar que el contenido de aminoácidos de las proteínas se encontraba determinado por el código genético, y no al revés. Esto significaba que el código genético no era el resultado evolutivo de las necesidades funcionales de las proteínas sino, más bien, que la proporción de cada aminoácido presente en las proteínas indicaba la frecuencia esperada si se tomaba en cuenta la degeneración del código. Si esto era así, los aminoácidos codificados por un mayor número de codones se encontrarían presentes con mayor frecuencia en las proteínas. Los valores de las frecuencias observadas eran muy cercanos a las frecuencias esperadas por King y Jukes de acuerdo a una distribución determinada por el código y no por necesidades funcionales. Y entonces se seguía, según los autores, que la estructura de las proteínas no estaba regida por la acción de la selección natural.

El análisis comparativo de las hemoglobinas, del cual existían numerosos estudios, parecía confirmar también el mecanismo

⁴¹ En el capítulo siguiente volveré al adaptacionismo de los arquitectos de la Síntesis como uno de los ingredientes que jugaron en su contra en el debate contra los neutralistas.

que proponían King y Jukes:

"[...] no other proteins are known to have a comparable variability of molecular structure. This variability occurs despite the fact that all of these polypeptide chains are of approximately the same length. The oxygen dissociation constants of various mammalian hemoglobins do not vary significantly. These considerations make it appear that most of the interspecies differences between the hemoglobins are functionally neutral" (King y Jukes 1969, p. 791).

Otra de las evidencias, que ha sido fundamental en el desarrollo de la TNEM y que posteriormente adoptó Kimura, era la constancia de las tasas de evolución molecular. King y Jukes sostenían que esa constancia se explicaba desde el análisis de Kimura, respecto a que la tasa de fijación de mutaciones neutras o casi neutras depende exclusivamente de la tasa de su ocurrencia. A diferencia de la evolución por selección natural, la evolución neutral no dependería del tamaño de la población ni de las fluctuaciones ambientales. Así, bajo esta hipótesis, era entendible que para cada proteína existiera una tasa de cambio casi constante. Recuérdese que esta hipótesis había resultado de los trabajos de Zuckerkandl y Pauling, quienes la habían bautizado como la "hipótesis del reloj molecular". Estos habían reconocido, de entrada, su carácter anómalo en el marco seleccionista.

Ahora bien, según King y Jukes la magnitud (constante) de la tasa de evolución de cada proteína dependería, ahora sí, de sus restricciones funcionales. Una proteína con escasas restricciones tendría una tasa de mutación muy alta, mientras que una proteína que cumple una función de suma importancia sería una proteína altamente conservativa, con una tasa de evolución muy baja. Las desviaciones de la tasa de evolución en un determinado linaje indicaban la acción de fuerzas selectivas en ese periodo de la evolución, esto es, la ocasional intervención de fuerzas como la fluctuación ambiental.

5.3.2 Los nuevos argumentos y la integración de tradiciones

Las evidencias de King y Jukes incluían los nuevos fenómenos construidos en las tradiciones experimentales y los resultados de las tradiciones descriptivistas. Su objetivo era mostrar que una serie de evidencias dispersas sobre la evolución a nivel molecular podían ser explicadas sencillamente con su teoría. Esas evidencias

constitúan un vasto conjunto de datos, muchos de ellos analizados estadísticamente. Si bien ya mencioné algunas de las más importantes, me referiré a otras que hacen ver las diferencias con la versión de Kimura y que destaca el hecho de que la versión de King y Jukes estaba abocada a explicar los procesos de evolución de las macromoléculas informacionales y, en ningún sentido, la alta variabilidad genética de las poblaciones descubierta en 1966. King y Jukes corrigieron los cálculos de la tasa de mutación molecular de Kimura, y criticaron la propia teoría de las cargas genéticas de Haldane apoyándose en trabajos recientes de Maynard-Smith y Sved. Definitivamente el debate teórico entre la escuela clásica y la balanceadora no estaba entre sus preocupaciones.

La corrección que hicieron King y Jukes del cálculo de la tasa de evolución molecular de Kimura fué posible con los nuevos datos sobre la estructura del genoma. El dato más importante era la reciente evidencia sobre el DNA-satélite (Britten y Kohne 1968), un fenómeno que ningún evolucionista o genetista habría esperado antes de 1968. Si se tomaba en cuenta la existencia del DNA-satélite, esto es, de secuencias altamente repetidas sin ninguna función⁴², la tasa de evolución molecular ya no resultaba tan alta. Las tasas de evolución molecular eran compatibles, decían Kimura y Jukes, tanto con una interpretación seleccionista como con una de tipo neutralista; la anomalía que apoyaba la hipótesis neutral era, más bien, la constancia en las tasas de evolución molecular.

La hipótesis de King y Jukes permitía hacer predicciones y explicar de manera sencilla algunas evidencias dispersas de la genética y la Evolución Molecular⁴³. El análisis de la degeneración del código genético, junto con la hipótesis de la fijación de mutaciones neutras, permitía predecir que los cambios de nucleótidos en la tercera posición del codón debían ocurrir con mayor frecuencia. La explicación es que estos cambios son sinónimos

⁴² Que el DNA-satélite no cumpliera ninguna función adaptativa al no codificar ninguna proteína funcional, era un supuesto del que partían King y Jukes. Sin embargo, estaban tanto o más justificados en adoptarlo que lo que estaban los seleccionistas en asumir que el DNA-satélite sí tenía una función aún no descubierta.

⁴³ Con la idea de que la teoría de King y Jukes "explicaba" y "predecía" ciertas evidencias no me refiero a un modelo de explicación nomológico-deductiva. Este punto es importante, pues el tipo de explicaciones causales reduccionistas (por mecanismos) que desarrollaron King y Jukes ilustra la integración de tradiciones no-teóricas en la construcción de la TNEM.

con mayor frecuencia y, por ello, tienden a ser neutrales (ibid. p. 790). Una de las evidencias a favor de esta predicción era la del gen mutador de Treffers, un gen que produce en las bacterias la tendencia a sustituir pares de A-T por pares de G-C. El efecto del gen, aparentemente, es sustituir pares A-T que se encuentran en la tercera posición del codón, produciendo así mutaciones predominantemente neutras. Miles de esas mutaciones se acumulan en los cultivos bacterianos sin que ello parezca afectar su viabilidad. Así pues, una gran cantidad de cambios a nivel del DNA se pueden acumular en la tercer posición sin que ello tenga repercusiones en el fenotipo y en la adecuación de las poblaciones bacterianas.

Otra de las diferencias entre la versión de King y Jukes y la versión original de Kimura era que los primeros sostenían que la mayoría de las mutaciones debían ser letales o ligeramente desventajosas, por lo que serían eliminadas por la selección natural, mientras que el segundo inicialmente propuso que la mayoría de las mutaciones que ocurrieran debían de ser neutras. Para King y Jukes, solamente un 5-10% de las mutaciones que ocurren pueden ser neutras o casi neutras, pero esta minoría constituiría la gran mayoría de las poblaciones que finalmente quedan fijadas a nivel molecular en las poblaciones. Posteriormente, también en este punto Kimura cambió de opinión, acercándose a la postura de King y Jukes.

Así pues, en los años que siguieron a la publicación de Kimura (1968), este autor modificó sustancialmente sus argumentos a favor de lo que llama la "hipótesis neutra". Este cambio fué motivado en gran parte por el desarrollo de la versión de King y Jukes. Si bien la versión matemática de Kimura es ampliamente utilizada en los grupos de genética de poblaciones, el trabajo que realizaron en una primera etapa King y Jukes tuvo, seguramente, mayores consecuencias para la consolidación de la Evolución Molecular. Por un lado, su versión de la teoría integraba y unificaba bajo un mecanismo causal los resultados de muy diferentes tradiciones. Por otro, su propuesta provocativa y de abierta ruptura con los evolucionistas tradicionales marcó el inicio de la consolidación de un territorio exclusivo para la Evolución Molecular (ver el siguiente capítulo).

Es claro que la incorporación de resultados empíricos a la vieja maquinaria teórica de la genética de poblaciones no bastó para la construcción de una nueva teoría. Hicieron falta nuevos

tipos de evidencia molecular para la construcción de la TNEM, lo cual no ocurrió como una mera incorporación de nuevos datos en las discusiones y problemas tradicionales de la genética de poblaciones. La propuesta de la TNEM requirió, más bien, de la producción autónoma de objetos científicos en los otros dos tipos de tradiciones de lo que iba a ser la Evolución Molecular, las tradiciones experimentalistas y las descriptivistas.

¿En que consistieron estos "objetos científicos novedosos"? Básicamente en problemas, técnicas y fenómenos o mecanismos causales. Bajo la concepción tradicional de la filosofía de la ciencia los "nuevos" datos moleculares se considerarían todos del mismo tipo: subordinados a la construcción y elección entre teorías. Sin embargo, en los tres capítulos anteriores he mostrado que las prácticas de las tradiciones experimentales y descriptivistas no se encuentran subordinadas a ese fin.

Si bien no puede negarse la estrecha relación y la continuidad relativa de los enfoques teóricos de la escuela clásica y de la versión de la TNEM de Kimura (1968), y de Kimura y Ohta (1968, 1971), los resultados de una investigación histórica y científica llevan a la conclusión de que, al menos en este caso, el cambio teórico no puede explicarse a partir, exclusivamente, de la dinámica interna de las tradiciones teóricas.

Respecto a la relación entre teoría y disciplina, en la Evolución Molecular conviven dos marcos teóricos a partir de la publicación de las dos versiones de la TNEM, el neutralista y el seleccionista. A pesar de ello, la disciplina muestra una sorprendente cohesión en torno a los problemas y los medios adecuados para resolverlos. Algunos fenómenos que forman parte del dominio de la disciplina (como el DNA-satélite) no se han incorporado en ninguno de esos dos marcos. Y el número y diversidad de técnicas utilizadas y de información molecular acumulada no tienen por único objeto la articulación de alguna de las dos teorías, sino la construcción de filogenias moleculares o la comprensión de los mecanismos locales que explican las restricciones funcionales y estructurales de las macromoléculas.

Sin embargo, pese a que el dominio de la Evolución Molecular no se restrinja al dominio de las dos teorías alternativas, el papel que juegan las tradiciones teóricas y las teorías en la conformación de una disciplina es sumamente importante. En estas

tradiciones ocurre una gran parte de la integración de resultados de una disciplina mediante la construcción de teorías generales. Esto, por supuesto, contribuye a la cohesión del dominio de una disciplina heterogénea como la Evolución Molecular.

Más aún, como señalé en el capítulo I, otra función central de las tradiciones teóricas es la delimitación de programas de investigación empírica mediante los cuales se puedan resolver problemas que surgen de la articulación de las teorías. Como veremos en el siguiente capítulo, buena parte de los problemas discutidos entre neutralistas y seleccionistas se refieren a la "correcta" determinación de las variables incluidas en ambas teorías. Así, las teorías no solo articulan los resultados del trabajo de los otros tipos de tradiciones, sino que guían la investigación futura de las tradiciones teóricas.

176

CAPITULO VI. LOS NUEVOS OBJETOS Y LAS VIEJAS DISCIPLINAS: EL DEBATE ENTRE NEUTRALISTAS Y SELECCIONISTAS

6.0 Introducción

El debate entre neutralistas y seleccionistas, que comenzó con la publicación de las dos versiones de la Teoría Neutral de la Evolución Molecular (TNEM), aún continúa. Los evolucionistas moleculares utilizan la Teoría Neutral, más que a ninguna otra teoría alternativa, para elaborar hipótesis, cálculos y explicaciones. Pero mientras que para los neutralistas la TNEM es la hipótesis que describe el proceso de la evolución molecular de las poblaciones y linajes, para los seleccionistas se trata de una útil hipótesis nula que permite desarrollar programas empíricos. Es significativo, por ello, el hecho de que las mismas evidencias moleculares han sido utilizadas por las dos comunidades en disputa como argumentos a su favor.

Hoy en día la mayoría de los evolucionistas moleculares consideran al debate como una cuestión de "pesos relativos" que consiste en determinar la proporción de los cambios genéticos que se fijan en las poblaciones por la acción de la selección natural y/o por procesos estocásticos. En un principio, sin embargo, el núcleo del debate se situó más bien en la mera posibilidad de que existieran mecanismos evolutivos moleculares que estuvieran desacoplados de los mecanismos que actúan a nivel del organismo. En el camino, los argumentos y evidencias de cada bando se han afilado a tal punto que la sofisticación matemática ha dejado fuera a los evolucionistas tradicionales.

No es mi interés predecir el desenlace del debate ni elaborar un balance detallado de los argumentos de cada bando¹. Lo que me interesa en este capítulo es destacar el papel que cumplió en los años setenta el debate entre neutralistas y seleccionistas en la consolidación de la Evolución Molecular como disciplina autónoma. Este papel fué el siguiente: al defender la existencia de

¹ Por supuesto, menos aún me interesa ponerme de lado de alguno de los dos bandos.

mecanismos evolutivos específicos del nivel molecular, los neutralistas tuvieron que sostener (muchas veces de manera implícita) la existencia de niveles de organización ontológicamente discernibles. Al hacerlo, condujeron a los seleccionistas a debatir en el terreno molecular, lo cual marcó tanto una separación entre los objetos de estudio de la Evolución Molecular y los de la biología evolutiva tradicional, como una especialización de los evolucionistas moleculares en las prácticas y argumentos de lo que sería la nueva disciplina. Este proceso se encuentra a la base de la separación definitiva de los evolucionistas moleculares respecto a sus disciplinas de origen (la genética molecular, la genética de poblaciones y la bioquímica, entre otras), y respecto a las disciplinas que tradicionalmente se habían ocupado de los procesos evolutivos (la sistemática, la paleontología, y en general la biología evolutiva). El debate, pues, puso en riesgo la anhelada unidad de la biología evolutiva que se había logrado gracias a la Teoría Sintética de la evolución en los años cuarenta (Smocovitis 1992)².

En efecto, el debate ha sido uno de los efectos centrales de la molecularización de la biología que impulsó una reorganización de la estructura disciplinaria de este campo. El debate, pues, no impactó únicamente a la genética de poblaciones, ni puede verse exclusivamente como una reacción al programa adaptacionista de los evolucionistas tradicionales, como lo han querido ver algunos autores (Lewontin 1974, Avise 1994). La fractura y reacomodo de las disciplinas biológicas ha significado que la Evolución Molecular ganó un terreno propio que incluye un conjunto de prácticas científicas, objetivos y medios para llevarlos a cabo, así como una identidad socio-profesional que se expresa en el reconocimiento público de la disciplina, en sus interacciones con otras instituciones sociales, en sus revistas, sociedades y congresos.

² Es importante señalar que un debate análogo al de neutralistas y seleccionistas se inició también en esos años entre los evolucionistas de la Síntesis y quienes sostenían la teoría de los equilibrios puntuados publicada por Eldredge y Gould en 1972. Esta teoría se refiere al desacoplamiento de los mecanismos de la micro y la macroevolución (los procesos que ocurren a nivel de poblaciones o a nivel de especies y taxa superiores respectivamente). Por tanto, ambos debates son causantes de la fractura de la Síntesis si bien, como señala Smocovitis (1992), el reto más serio provino del nivel molecular y la teoría neutral.

6.1 Las nuevas y las viejas disciplinas: la dimensión socioprofesional

Hasta aquí me he referido a la producción relativamente autónoma de resultados en los tres tipos de tradiciones que conformaron a la Evolución Molecular, pero no he ahondado en el proceso de integración de éstas tradiciones para conformar una nueva disciplina. Si bien la adaptación de técnicas experimentales en las tradiciones teóricas y descriptivistas, y el uso de información descriptiva en las tradiciones teóricas, promovieron la integración de las diferentes tradiciones, esas interacciones fueron, hasta 1968, limitadas. La construcción de la TNEM constituyó, en cambio, un suceso que tuvo la importante función de integrar de manera coherente una buena parte de las evidencias dispersas que se habían producido en las diferentes tradiciones en torno al proceso de la evolución molecular. Pero si bien la TNEM logró integrar los resultados obtenidos en diferentes tradiciones en los años anteriores, pronto se enfrentó a la reacción de los seleccionistas. El inicio y la continuación del debate entre neutralistas y seleccionistas muestra, pues, que una disciplina como la Evolución Molecular no se articula exclusivamente alrededor de una teoría y que tenemos, por tanto, que buscar otros factores que expliquen su consolidación como una estructura cohesionada.

En las siguientes secciones abundo en la tesis de que el debate entre neutralistas y seleccionistas catalizó la conformación de la Evolución Molecular apoyándome en algunas de las ideas que Biagioli (1993) ha desarrollado en otro contexto y que, como veremos, resultan fructíferas en la concepción de las disciplinas como integración de tradiciones.

6.1.1 La inconmensurabilidad como "especiación" de disciplinas

La posición de Biagioli (1993) se inserta en una de las discusiones centrales de la historia y la filosofía de la ciencia en las últimas tres décadas: la discusión acerca de la noción de inconmensurabilidad de Feyerabend y Kuhn introducida en los años sesenta. Varios autores (Hacking 1983, 1993, Biagioli 1993, Laudan 1994) han señalado que la noción original de inconmensurabilidad defendida por Kuhn era fundamentalmente de tipo lingüístico, pese a que su noción de paradigma pretendía incorporar aspectos

conceptuales y sociales de la ciencia. Esta inconmensurabilidad lingüística se refería a las diferentes teorías sostenidas por comunidades rivales³.

La noción de inconmensurabilidad ha jugado un papel central en la historización del problema del cambio científico; asimismo, ha llamado la atención sobre los aspectos sociológicos de este proceso. Sin embargo, la versión teórica de esta noción conlleva serias limitaciones para el estudio del cambio científico que va más allá del cambio de teorías. Hacking (1983, 1992a), por ejemplo, ha llamado la atención sobre la notable continuidad de los fenómenos, técnicas y, en general, los objetos de las "ciencias de laboratorio". Esa continuidad ocurre pese a la discontinuidad de las teorías que explican dichos objetos.

En el caso que aquí presento, el debate entre neutralistas y seleccionistas, es claro que persiste una continuidad de los objetos respecto a los cuales discuten esos dos grupos. La línea divisoria que separa a neutralistas y a seleccionistas no impide ni la comunicación entre ellos, ni el hecho de que compartan un grupo de problemas asociados al dominio de la disciplina. Sin embargo, el debate produjo una ruptura disciplinaria entre los evolucionistas organicistas y los moleculares, no sólo una ruptura teórica. Es aquí donde resulta sugerente la idea de Biagioli (op. cit.) de que la inconmensurabilidad que ocurre con frecuencia durante el cambio científico es de tipo socio-profesional, y que el análisis diacrónico de su construcción es el más adecuado para comprender en qué sentido este proceso actúa más como un mecanismo de cambio científico que como un obstáculo al mismo.

La idea de identidad socio-profesional se puede adecuar fácilmente al caso que me ocupa. La identidad de los miembros de una comunidad se puede encontrar asociada a teorías, paradigmas o disciplinas. Es la construcción de la identidad socioprofesional

³ Este no es el lugar para entrar a la importante discusión de los supuestos sobre la naturaleza del conocimiento científico que se esconden detrás de la noción de inconmensurabilidad entre teorías. Hacking (1983) se refiere a otros tipos de inconmensurabilidad y señala que la propuesta original de Kuhn tiene que ver con la idea (incorrecta) de que todas las prácticas científicas se encuentran subordinadas a la construcción de teorías. En Laudan (1994) se estudian las conexiones de la noción de inconmensurabilidad lingüística con los supuestos del positivismo lógico. Kuhn ha modificado su propuesta original y en la actualidad habla de una inconmensurabilidad de categorías léxicas y sistemas clasificatorios. Ver Hacking (1993) para un análisis de la propuesta actual de Kuhn y una propuesta propia. Biagioli (1993), en cambio, ha propuesto mejor un análisis diacrónico de la inconmensurabilidad socio-profesional.

asociada a la Evolución Molecular la que me interesa reconstruir, si bien la identidad socioprofesional de neutralistas y seleccionistas fué, como haré ver, una importante mediación de ese proceso. Recurriendo a una analogía biológica, el debate entre neutralistas y seleccionistas constituyó uno de los "mecanismos" más eficientes de la especiación de disciplinas en la biología evolutiva, la cual resultó en la conformación de la Evolución Molecular.

Esta analogía biológica se basa en la metáfora utilizada por Biagioli (1993). Según él, la aparición de inconmensurabilidad entre tradiciones y disciplinas puede ser comparada con el proceso de especiación biológica, en el cual se construye una barrera reproductiva entre los miembros de diferentes especies. De la misma manera en que la "esterilidad" (de los híbridos) evita que los caracteres de una especie en formación sean absorbidos o mezclados con los de la especie original, la inconmensurabilidad socioprofesional, que es una especie de "esterilidad intelectual" entre identidades socio-profesionales, es una barrera a la "cruza" intelectual e implica una ruptura de la comunicación. Así pues, Biagioli sostiene que la inconmensurabilidad cumple un papel productivo en la especiación de comunidades⁴.

La manera en que Biagioli presenta su metáfora, sin embargo, debe ser corregida para ser más fructífera, al menos en el caso que yo considero: en biología la esterilidad de los híbridos es el resultado de los diferentes mecanismos de aislamiento reproductivo entre poblaciones, y no la causa que impide la hibridación (Dobzhansky *et. al* 1979, p.173). En las poblaciones biológicas los diferentes mecanismos de aislamiento (ecológico, etológico, mecánico, esterilidad de los híbridos, etcétera) pueden ser favorecidos por la selección natural y verse como etapas en la construcción de una barrera reproductiva entre dos poblaciones que dan lugar a dos especies diferentes. En ese sentido podríamos hablar de "mecanismos de aislamiento intelectual" para llevar a cabo una mejor disección del proceso de construcción de la

⁴ Véase la conclusión similar a la que llega Bechtel (1993 y capítulo VII de esta tesis), respecto a que la "desintegración" de la ciencia (en contra del ideal de la unificación de la ciencia), que tiene como efecto la formación de nuevas y más especializadas disciplinas, es un mecanismo eficiente de cambio científico ya que contribuye a una mayor eficacia en el aprendizaje y en el uso de las prácticas y habilidades científicas adecuadas a cada dominio científico.

incomunicación entre dos comunidades científicas. Sin embargo, el uso que le doy a la palabra "mecanismo" en este contexto debe ser interpretada de manera laxa, pues me refiero más bien a un conjunto de factores de distintos tipos e importancia. El cambio científico no es un tipo de proceso que pueda explicarse mediante "mecanismos".

Ahora bien, la metáfora de la especiación da cuenta de que los factores o "mecanismos" de aislamiento intelectual son simultáneamente factores de consolidación de una identidad socioprofesional asociada a una disciplina. Pero esto puede explicarse de mejor manera con el modelo que reconoce la existencia de los tipos de tradiciones científicas. Las tradiciones son de por sí autónomas ya que, como hemos visto, consisten en grupos de prácticas y habilidades desarrolladas alrededor de diferentes tipos de objetos o fines epistémicos. Así pues, si bien es importante considerar, como Biagioli lo hace, el proceso de construcción de inconmensurabilidad entre dos comunidades, en el modelo de tradiciones no necesitamos hablar de "esterilidad intelectual". Esto es, entre tradiciones ya existe un tipo de barrera que nos es más útil para comprender la incomunicación y las diferencias socioprofesionales entre dos comunidades. Se trata de una inconmensurabilidad de prácticas y de objetos (para una idea similar ver Hacking 1992a).

Así pues, los factores que contribuyen a consolidar a una disciplina y a delimitar la identidad socioprofesional de los miembros de una nueva disciplina se encuentran estrechamente conectados con las prácticas, fines y objetos diferentes que son el resultado de su trabajo, y que los van separando de los de otras comunidades. Siguiendo las metáforas biológicas, es como si dijéramos que las especies son las constructoras de sus propios nichos (Lewontin 1978). Este proceso ocurre cuando algunos grupos comienzan a enfocar su trabajo en dominios diferentes a los de su tradición o cuando varios grupos utilizan un conjunto de artefactos y técnicas experimentales que son distintos a los utilizados en sus disciplinas de origen. Pero, indiscutiblemente, un factor especialmente eficaz para producir barreras socioprofesionales entre dos comunidades es, como haré ver, el de los debates teóricos entre grupos que comparten (al menos parcialmente) el mismo dominio.

La inconmensurabilidad, desde esta perspectiva, es algo más

que un problema de incomunicación lingüística. Es un ingrediente central en la consolidación de una nueva disciplina que sea relativamente independiente de las demás disciplinas. Esto es, conlleva la construcción de una separación entre dos o más comunidades y no solo se refiere a teorías y a conceptos sino a cosas y también a barreras sociales⁵. Una de esas barreras sociales consiste en que las disciplinas científicas se encuentran arregladas en una jerarquía aún en nuestros días, si bien esa jerarquía es muchas veces implícita y sutil. Si bien las disciplinas a las que me referiré forman parte de la misma comunidad científica global, el contexto científico-social les asigna un status diferente. En función de la posición que ocupan en esa jerarquía social, las disciplinas gozan de diferentes dosis de reconocimiento y recompensas (credibilidad, poder en la toma de decisiones políticas, financiamiento) en el sistema global científico. Ello no quiere decir que los debates se resuelvan a favor de una disciplina o identidad socio-profesional "debido" al lugar que ella ocupe en la jerarquía social y científica. El status social de una disciplina depende de sus logros en un contexto que es simultáneamente científico y social; los "logros" son piezas importantes del resultado del debate.

6.1.2 El territorio de los seleccionistas

¿Qué jerarquías y territorios socio-profesionales estaban en juego con la propuesta de la TNEM? ¿Cómo es que el debate entre neutralistas y seleccionistas catalizó la formación de una barrera intelectual entre los nuevos evolucionistas moleculares y los evolucionistas orgánicos? ¿Qué privilegios y recompensas estaban en juego y cómo se generó una incomunicación parcial entre ambas comunidades? A continuación presentaré el terreno que estaba en juego en el debate entre neutralistas y seleccionistas, lo cual nos permitirá ir respondiendo las preguntas anteriores.

Comenzaré con una caracterización esquemática de los dos

⁵ Dice Biagioli: "Historical cases of scientific change indicate that the breakdown of communication does not need to be directly caused by the different linguistic structures of the competing paradigms. Rather, it is often associated with instances of trespassing professional or disciplinary boundaries and violating socioprofessional hierarchies. On the other hand, we find instances in which communication was maintained across radically different positions when the practitioners shared comparable socioprofessional identities" (*ibid.*, p. 215).

bandos. Por lo general, los miembros de las tradiciones experimentales y descriptivistas fueron, a partir de los orígenes de la disciplina en los sesenta, los más proclives a aceptar la presencia de mutaciones neutras y la acción de mecanismos especiales de evolución molecular⁶; en cambio, los genetistas de poblaciones, miembros de tradiciones teóricas, eran más afines a la postura seleccionista⁷. Por esta vía los neutralistas, comunmente formados en disciplinas de la biología molecular, conformaron una comunidad "separatista" pero simultáneamente "invasora" del territorio científico y social de los biólogos evolucionistas. Por otra parte, con la aparición de tradiciones teóricas neutralistas existosas (en especial la escuela de Kimura), el neutralismo comenzó a predominar incluso en el terreno tradicionalmente seleccionista de la genética de poblaciones. Después de dos décadas de debate los seleccionistas que quedaron en el campo de la genética de poblaciones, que en un principio eran más cercanos a los evolucionistas organísmicos, han formado generaciones de ellos dedicados exclusivamente a la evolución molecular y separados, en la práctica y en su identidad social, de los evolucionistas tradicionales u organísmicos. Sin embargo, la incommensurabilidad socio-profesional entre evolucionistas moleculares y organísmicos no es una barrera absoluta de incomunicación, sino una saludable autonomía que asigna territorios (nichos) diferentes a cada disciplina y que cada comunidad respeta.

A partir de la década de los cuarenta, los evolucionistas organísmicos había utilizado como una de sus principales herramientas retóricas la supuesta unidad de la biología alrededor de la Teoría Sintética. Gracias a la Síntesis la biología podía considerarse como una ciencia madura y autónoma de la física, pero

⁶ El ejemplo temprano de Freese (1962) y Susoka (1962), citados en 1968 por Kimura y en 1969 por King y Jukes, ilustra este punto. O el caso mismo de Thomas H. Jukes. También Walter Fitch (1994 comunicación personal) y hasta cierto punto (como hemos discutido) Zuckerkandl.

⁷ Dentro de las excepciones está el teórico James F. Crow, que se alineó con los seleccionistas al inicio del debate pero rápidamente pasó al bando de los neutralistas (ver Crow 1985). Otra excepción es la de Roy Britten, que a pesar de ser experimentalista ha sido uno de los más tenaces defensores del seleccionismo (recuérdese su búsqueda por una función adaptativa para el DNA-satélite). En la actualidad puede decirse que los genetistas de poblaciones seleccionistas son, casi todos, descendientes de la escuela balanceadora. Destacan Richard C. Lewontin, Francisco J. Ayala y John Gillespie.

a la vez como una ciencia respetada y compatible con ella. Llegar a ese lugar, sin embargo, había sido el resultado de un largo y difícil proceso, que en realidad solamente se había completado en las versiones de los llamados arquitectos de la Síntesis (Mayr, Stebbins, Dobzhansky). La Síntesis le dió a la biología una explicación mecánico-causal de la evolución, la selección natural, y una base material de este proceso, el gene (Smocovitis 1992)".

La biología evolutiva, según los arquitectos de la Síntesis, se convirtió en un eje que reunía a las heterogéneas disciplinas biológicas en una ciencia "unificada". Supuestamente, a partir de ésta disciplina central la biología se convirtió en un campo con status similar al de la física y la química, pero que era capaz de preservar su autonomía respecto a esas ciencias que habían intentado englobarla. A partir de entonces, sin embargo, el discurso de la biología evolutiva mantuvo un delicado equilibrio con esas ciencias. Por un lado requería imitarlas en sus métodos y explicaciones. Por otro, necesitaba mantener un lugar autónomo de ellas (ver Greene 1994). El proceso mediante el cual la biología evolutiva imitó a la física newtoniana e intentaba ganar un lugar en la jerarquía científica ha sido descrito por Smocovitis (1992) de la siguiente manera:

"The alignment of the material basis with the mechanical cause of evolution bore close resemblance to Newtonian mechanics. The gene, which after the work of Morgan and his group became an entity that functioned as the particle of heredity, became the unit of evolutionary change, and selection would become the primary driving force to propel evolutionary change. [...] Dobzhansky had drawn heavily, consciously, on the "classical" genetics of the Morgan school, which, in its mechanistic and materialistic nature, most closely resembled 'classical' physics" (*ibid.* p. 22-23).

* El trabajo de Smocovitis (1992) reúne una caracterización detallada del proceso de consolidación de la biología evolutiva, que comprende la formación de una identidad socio-profesional de los biólogos construida alrededor de la Síntesis Evolutiva. Mi idea de que los evolucionistas organizmicos tenían "mucho que defender" ante los evolucionistas moleculares descansa en gran parte en su investigación. Recientemente, el análisis historiográfico y sociológico sobre la Síntesis y los "arquitectos" (Simpson, Mayr, Dobzhansky, Stebbins..) se ha enriquecido con otros trabajos (Harwood 1993, 1994, Sarkar 1992a, Greene 1994, Smocovitis 1994).

* En realidad, la Síntesis nunca fué "completa" ni "unificó" a la biología. En primer lugar, las diferencias de prácticas y objetos que caracterizan a las diferentes disciplinas biológicas conducen a que mucho de lo que se realiza en diversas disciplinas no tenga que ver directamente con los postulados de la Síntesis. En segundo lugar, muchos actores quedaron "fuera" de la Síntesis, como ha hecho ver, por ejemplo, Gould (1983).

Por otra parte, el argumento para mantener su autonomía respecto de la física se centraba en destacar la metodología comparativa de la biología y el mecanismo de la selección natural. Este último podía ser el principio unificador de las ciencias biológicas que, simultáneamente, conservaba suficiente "teleología" como para no ser una cualidad estrictamente física.

Ese delicado equilibrio en el que se colocó la biología evolutiva, entre el respeto y apego a la física y la defensa de su autonomía (ver Greene 1994), iba a estar a la base de sus debilidades en la discusión con los evolucionistas moleculares, como veremos más adelante. Más aún porque en las dos décadas anteriores a la Síntesis las presiones a favor de la reducción de la biología a la física habían sido muchas y de distinto origen¹⁰. Las presiones fisicalistas, y no las presiones metafísicas o vitalistas, fueron las más peligrosas para la legitimidad de las explicaciones de la biología evolutiva pues provenían de campos científicos y filosóficos prestigiados. En un contexto predominantemente positivista las disciplinas no experimentales, como la sistemática, resultaban sospechosas.

Este contexto, en el cual prevalecía el "estilo pragmático" y la tendencia a la especialización, se acentuaba en el sistema científico universitario en los Estados Unidos¹¹. Cuando la biología evolutiva se articuló en los años cuarenta alrededor de prácticas experimentales y de observación, así como de los modelos cuantitativos de la genética de poblaciones, los evolucionistas tuvieron por fin una identidad socioprofesional y un territorio académico que se propusieron cuidar.

Los arquitectos de la Síntesis (Mayr, Simpson, Stebbins y

¹⁰ Por mencionar las dos más importantes: la creencia en la progresividad del proyecto de la unidad de la ciencia, fuertemente impulsado por los neopositivistas (Nagel); y la ausencia de apoyo financiero a la biología no experimental. Ambas presiones tuvieron su pico más alto en la década de los treinta. Smocovitis (1992) señala que ni Ernst Mayr ni Ledyard Stebbins fueron capaces de obtener apoyo financiero del proyecto de Biología Experimental de la Fundación Rockefeller en los años treinta.

¹¹ Los rasgos que señala Harwood (1993, 1994) sobre el contexto científico y social norteamericano coinciden con el análisis de Smocovitis (1992) en este aspecto. Harwood (1993) ha reconstruido con detalle cómo el sistema universitario norteamericano era más flexible y pragmático que el sistema alemán, entre otras cosas facilitaba la tendencia a la especialización, al actuar como canal de los intereses locales o de grupos (los agricultores, el gobierno, las fundaciones filantrópicas) que financiaban las universidades, y al inaugurar el sistema de "materias optativas" en las universidades (Harvard 1869).

Dobzhansky) se convirtieron en los principales defensores de la unidad y el status autónomo de la biología (Smocovitis 1992, Greene 1994), tema recurrente de discusión y explicable si se toma en cuenta la situación en que se colocó la biología evolutiva: compatible y dependiente de la física, pero distinta de ella. Así pues, antes de que se publicara la TNEM las cuestiones que preocupaban a los evolucionistas tradicionales (Simpson 1964, Mayr 1965) en relación a la posible incorporación de la biología molecular en los problemas evolutivos eran "que se abriera una brecha entre los niveles molecular y organicismo de la evolución que pusiera en peligro tanto el poder unificador de la biología evolutiva, como la autonomía de la biología con respecto a las ciencias físicas" (Dietrich 1994, p. 22 subr. mfo).

Ante los embates de la biología experimental Mayr desarrolló la idea de que en el seno de la biología conviven dos "biologías" distintas por la naturaleza de sus explicaciones y de sus métodos, pero complementarias, la biología de causas últimas y la biología de causas próximas. En 1964 Simpson y Mayr asistieron al Congreso sobre "Evolving Genes and Proteins" en la Universidad de Rutgers, en donde manifestaron su precaución ante la proliferación de los estudios moleculares de la evolución. En 1968, antes de la explosión del debate, Mayr sostenía lo siguiente:

"No one will question the immense importance of molecular phenomena but they are not the only aspect of biology[...]. Let us not be misunderstood, there is no conflict between molecular biology and organismic biology (including systematics). But it must be emphasized that each level of integration poses its own specific problems, requires its own methods and techniques, and develops its own theoretical framework and generalizations. This has been clearly recognized and frequently stated by the foremost leaders of molecular biology (Mayr 1968, p. 597 subr. mio).

Sin embargo, cuando la Teoría Neutral de Kimura, King y Jukes salió a la luz, el enfoque "plural" que habían mantenido Mayr y los demás evolucionistas ya no pudo sostenerse. La Teoría Neutral cuestionaba el poder de la selección natural a nivel molecular y sometía a la evolución molecular a las reglas del azar y de las características físico-químicas y funcionales de las proteínas. La biología molecular, en lugar de restringirse "a sus propios problemas, métodos y técnicas", había invadido el territorio de los biólogos organicísticos. Esto era más de lo que los evolucionistas tradicionales podrían permitir, pues la TNEM ponía en peligro la

identidad que los evolucionistas se habían construido alrededor de la convicción de que su disciplina era el eje articulador de toda la biología. Para colmo, tales preocupaciones se agudizaron cuando los taxónomos moleculares comenzaron, por esos mismo años, a cuestionar algunas de las afirmaciones y clasificaciones de los taxónomos tradicionales (ver especialmente Sarich y Wilson 1967).

Es cierto que los evolucionistas de entonces ya no estaban indefensos. En la década de los sesenta la creencia en la selección natural culminó en las doctrinas panselccionistas más extremas. De hecho, ese fué el clímax de un proceso que Gould ha llamado el "endurecimiento de la Síntesis" (Gould 1983). Así pues, los evolucionistas tradicionales se enfrentaron a los neutralistas y a los evolucionistas moleculares cuando se encontraban en el punto más alto de su hegemonía. El problema es que si bien ello representó una ventaja al inicio, a la larga se convirtió en un obstáculo para su postura, no solo porque los neutralistas podían ridiculizar sus explicaciones adaptacionistas, sino porque la postura seleccionista era demasiado inflexible como para reconocer la acción de otros mecanismos a nivel molecular.

6.1.3 El territorio de los neutralistas

Los neutralistas, en cambio, no tenían la necesidad de validar la científicidad de sus disciplinas y tradiciones de origen. Provenientes la mayoría de ellos de tradiciones experimentales, el punto del cual partían era que sus técnicas y métodos de análisis eran cercanos a los de la física y la química. Para la mayoría de ellos la superioridad de sus prácticas experimentales y de sus métodos cuantitativos sobre los de los evolucionistas tradicionales era un hecho¹². El modelo matemático de Kimura era tan elegante como cualquier modelo físico, el mecanismo de la deriva génica tenía el carácter probabilístico de las explicaciones de la cinética de gases, y las evidencias sobre la estructura y función molecular llevaban a los evolucionistas a un nivel material más

¹² Existen muchos trabajos que han destacado el papel de la física (de su discurso, de su prestigio, de su tecnología, etcétera) en los orígenes de la biología molecular. Destacan Abir-Am 1982, y Fox Keller 1990.

fino que el del gene de Morgan, que era la base material de las explicaciones de la Síntesis. La "superioridad" de su enfoque se convalidaba en un contexto social y científico que, como señalé arriba, era sumamente favorable a la especialización y a la experimentación. El estilo "práctico" de las universidades norteamericanas (Harwood 1993), el auge de la biología molecular en el mundo anglosajón en la década de los sesenta (Stent 1968), y el privilegiado apoyo financiero que recibían los evolucionistas moleculares de fundaciones filantrópicas y de grandes programas e instituciones gubernamentales como la NASA (Jukes 1966, Smocovitis 1992), eran suficientes para alimentar su optimismo.

Ello explica que durante los primeros diez años del debate los neutralistas se encontraron a la ofensiva. El logro más importante de los neutralistas en esos años consistió en llevar a los seleccionistas a su propio terreno: el de los procesos de evolución de las macromoléculas informacionales. Sin embargo, todos los fundadores de la Evolución Molecular, fueran neutralistas o seleccionistas, sentían también el peso de invadir un territorio ajeno, hasta entonces desconocido. Ya hemos visto, por ejemplo (capítulos II y III), cómo Britten y sus colegas del grupo de Washington buscaban que sus resultados experimentales fueran compatibles con la teoría de la selección natural y con la multitud de evidencias construídas a su alrededor. De hecho, todos los taxónomos moleculares utilizaban como referencia de la utilidad de sus técnicas los árboles construídos por los taxónomos tradicionales. Los evolucionistas moleculares entraron, pues, con respeto al campo de la biología evolutiva.

Esta situación cambió en pocos años. En Zuckerkandl y Pauling (1965b) ya se advertía cierta confianza de los autores para intervenir en el campo de la biología evolutiva proponiendo mecanismos específicos de evolución molecular. En ese artículo los autores exponían por primera vez el mecanismo que después defenderían como propio King y Jukes (1969): la flexibilidad estructural y la conservación de la función en las proteínas.

Más aún, en 1969 King y Jukes defendían la existencia de niveles de organización ontológicamente discernibles, a los cuales correspondían mecanismos de evolución diferentes. King y Jukes no cuestionaban que la forma, función y comportamiento de los organismos pudiera explicarse por la acción de la selección natural, pero demandaban un mecanismo propio y diferente para la

evolución a nivel molecular. Al hacerlo, exigían un territorio en el que solamente sus técnicas experimentales eran apropiadas. Sus formas, por cierto, no eran las más amables. King y Jukes, por ejemplo, habían elegido el título de su artículo con la intención de provocar al *establishment* evolucionista. A pesar de que el artículo fué rechazado por los dos árbitros a los que inicialmente fué sometido, finalmente fué publicado tras una revisión en la que consiguieron preservar el título herético (ver Dietrich 1994). Además, la batería de argumentos moleculares de King y Jukes fué una respuesta para quienes pensaron que la TNEM era reconciliable con las teorías tradicionales de la genética de poblaciones. Después de que King y Jukes criticaron la teoría de las cargas genéticas en la que se basaba Kimura (1968), resaltó más la fuerza de los resultados, las técnicas y el enfoque de la biología molecular para luchar contra los seleccionistas.

6.2 Neutralistas y seleccionistas: en torno a diferentes tipos de explicación

La mayoría de los evolucionistas moleculares (Crow 1985, Dickerson 1993 com. personal, Ayala 1994 com. personal, Fitch 1994 com. personal) e historiadores (Dietrich 1994, Smocovitis 1992 implícitamente), coinciden en que fué el artículo de King y Jukes el que desató el debate entre neutralistas y seleccionistas, si bien los genetistas de poblaciones contestaron preferentemente al artículo de Kimura de 1968 (Lewontin 1974, Ayala y Gilpin 1974, Tracey y Ayala 1974, Ayala 1984). Más que centrarme en la explicación alternativa que proporcionó la TNEM a la evolución molecular, voy a situar el artículo de King y Jukes como un manifiesto que pugnaba por nuevas reglas del juego y por un territorio propio, esto es, por la existencia de un dominio propio para una nueva disciplina. Tales demandas requirieron una defensa por parte de los seleccionistas, la cual eventualmente los condujo a especializarse en los procesos de la evolución molecular y a "desprenderse" de la biología evolutiva tradicional. Es en este sentido que el debate entre neutralistas y seleccionistas, y en especial el artículo de King y Jukes, marcó la aceleración de la ruptura entre las dos comunidades. El artículo, de entrada, ponía en peligro la tan preciada "unidad" de los arquitectos de la

Síntesis:

"Patterns of evolutionary change that have been observed at the phenotypic level do not necessarily apply at the genotypic and molecular levels. We need new rules in order to understand the patterns and dynamics of molecular evolution. [...] Evolutionary change at the morphological, functional, and behavioral levels results from the process of natural selection, operating through adaptive changes in DNA. It does not necessarily follow that all, or most, evolutionary change in DNA is due to the action of Darwinian natural selection" (*ibid* p. 788).

La virulencia desatada por el debate se debió, como ha señalado Dietrich (1994), a que los seleccionistas no reconocieron que la propuesta de Kimura, King y Jukes se refería a la evolución molecular y no negaba el papel de la selección natural a nivel orgánico. Este hecho nos indica que lo que preocupaba a los seleccionistas era que la teoría neutral estaba ligada a la formación de un dominio autónomo para la Evolución Molecular, lo cual implicaba, por cierto, también la formación de un territorio socialmente independiente. Este, y no otro, era y ha sido el punto del debate: el desacoplamiento de los mecanismos que explican la evolución biológica en diferentes niveles de organización. Como vimos, los evolucionistas tradicionales tenían bastantes razones históricas para defender un territorio cuya característica distintiva era, precisamente, la unidad de la biología con base en la unidad de las explicaciones evolutivas. En cambio, en la concepción de King y Jukes el DNA era la "fuerza motora" de la evolución, el nivel causal pertinente para explicar ese proceso a nivel molecular. Y, como molécula, el DNA se encontraba sujeta a las mismas leyes del azar que las moléculas de la física y la química.

La agresividad del artículo de King y Jukes contra la vieja guardia, y la intención abierta de invadir su territorio, se expresó en su ataque directo a las ideas de G. G. Simpson y Ernst Mayr. Sin embargo, el amplio ataque debía sostenerse en algo más. Los neutralistas se armaron de un conjunto coherente de argumentos que se convalidaban en un contexto ampliamente favorable al enfoque molecular. King y Jukes utilizaron una amplia gama de resultados experimentales de los años anteriores para defender no solamente su versión de la TNEM sino, más allá, la autonomía de los mecanismos de la evolución molecular.

6.2.1 La "superioridad" del enfoque molecular

La postura de King y Jukes no era gratuita; se apoyaba en los resultados de los últimos años y en el cambio de actitud de los evolucionistas moleculares hacia su propio trabajo. Contaron, en un inicio, con el impulso proveniente del prestigio de la biología molecular, de su énfasis en la metodología experimental, en las descripciones cuantitativas y en el uso y desarrollo de nuevas técnicas experimentales. Los éxitos de la molecularización de la biología en el campo de la herencia habían rendido los frutos más visibles y fueron esos los que utilizaron los evolucionistas moleculares (ver Fox Keller 1990).

El concepto de moléculas informacionales (capítulo IV), jugó un papel determinante en la delimitación del dominio y el territorio de los nuevos evolucionistas. Para los evolucionistas moleculares ese era el objeto de la biología molecular, el **elemento central de un dominio que debía estudiarse con sus nuevas técnicas moleculares para poder comprender los mecanismos evolutivos que subyacen a la adaptación del fenotipo.** Pero ese dominio no era "neutro": constituía uno de los principales argumentos a favor de la superioridad de su enfoque y, por tanto, dotaba de una especial **identidad socioprofesional** (caracterizada por un alto status y prestigio) a los evolucionistas moleculares. Se trataba, entonces, de estudiar el genotipo (el DNA) y los productos fenotípicos inmediatos, las moléculas ejecutoras del mensaje genético (las proteínas), y no los caracteres alejados de la "clave" de la vida.

La sensación de que el enfoque molecular era "superior" al enfoque organísmico se expuso primero con timidez y luego abiertamente (ver por ejemplo Zuckerkandl y Pauling 1965a y el análisis del capítulo anterior). Antes que en otro lugar la retórica de la superioridad se expresó en las tradiciones descriptivistas, lo cual era de esperarse puesto que sus problemas eran muy similares a los de la biología evolutiva tradicional. De alguna manera, esa cercanía de los "nichos" de ambas tradiciones las llevó a competir tempranamente. Recordemos que el grupo de Washington, por ejemplo, al principio (1961-1962) se limitaba a **comprobar la utilidad de sus técnicas comparando sus resultados con los obtenidos por los taxónomos tradicionales.** Hacia 1964, en cambio, sus afirmaciones a favor de la superioridad de una comparación "directamente" genética utilizando las técnicas de hibridación eran ya frecuentes. Entre las ventajas anunciadas por

el grupo de Washington se encontraban la posibilidad de distinguir las diferencias genotípicas y fenotípicas entre dos especies, así como la posibilidad de elaborar una taxonomía bacteriana que superara las dificultades del enfoque morfológico. La ventaja más repetida por los miembros de ese grupo era, sin lugar a dudas, la posibilidad de cuantificar las homologías genéticas entre especies.

En esos años, sin embargo, las "ventajas anunciadas" estaban lejos de ser una realidad. Ni las técnicas de hibridación eran lo suficientemente sensibles como para diferenciar con éxito -sin ayuda de estudios orgánicos- las diferencias genotípicas y las fenotípicas, ni tampoco tenían el poder de resolución necesario ni la eficiencia como para elaborar una taxonomía procarionte. Ciertamente, a partir de la década de los ochenta se han realizado taxonomías bacterianas cada vez más precisas, pero ello ha sido posible gracias a la utilización de otro tipo de técnicas moleculares, las de secuenciación de ácidos nucleicos. Veinte años antes esos objetivos eran aún inalcanzables, por lo que su anuncio tenía más un tono propagandístico y de buenos deseos. Pronto, el uso de las técnicas de hibridación en la taxonomía se restringió a algunos grupos de aves (ver Avise 1994) y otros problemas, pese a la retórica de Bolton y Britten. Respecto a la posibilidad de cuantificar homologías, volveré a esta "ventaja" más adelante.

Otras técnicas experimentales que tuvieron mayor éxito en problemas taxonómicos y de comparación fueron las técnicas de secuenciación de aminoácidos a las que me he referido en el capítulo IV. Emile Zuckerkandl desarrolló a partir de la década de los sesenta una perspectiva evolucionista más compleja que la del resto de sus colegas, asociada a la noción de restricciones funcionales. Su defensa sofisticada del mecanismo de la selección natural, sin embargo, no impidió que él también fuera un defensor de la "superioridad" del enfoque molecular. En su artículo sobre las moléculas informacionales (Zuckerkandl y Pauling 1965a), al cual me he referido ampliamente, los autores exhibían una amplia batería de argumentos a favor de un ataque al problema de la evolución enfocado en la evolución de los ácidos nucleicos y las proteínas. Para ello, habían clasificado a las moléculas biológicas en tres tipos: semántidas, episemántidas y asemántidas (capítulo IV). El paso de las semántidas a las episemántidas implicaba la pérdida de información, y por ello era preferible trabajar con las primeras (ácidos nucleicos y proteínas). Pero había muchas otras

"ventajas" al concentrarse en estas moléculas: dado el carácter discreto de las mutaciones a nivel molecular, sería más fácil aplicar criterios cuantitativos de comparación entre moléculas homólogas. Esa cuantificación de las diferencias permitiría, además, establecer las relaciones entre dos especies con base en la información de un sólo gen, a diferencia de los caracteres poligénicos utilizados tradicionalmente por paleontólogos, embriólogos y otros evolucionistas organísmicos. Por último, al tratar con genes y proteínas se estaría trabajando con las estructuras directamente involucradas en los mecanismos de la evolución.

Pese a lo comunes que suenan esos argumentos sobre la "superioridad" del enfoque molecular en el contexto científico actual, prácticamente cada una de las "ventajas" que señaló Zuckerkandl tienen hoy día su contraparte. Como mencioné en el capítulo IV, los biólogos aún no se ponen de acuerdo en lo que significa la "información" en los seres vivos. Para algunos autores, la información no se pierde sino que se incrementa conforme se asciende en los niveles de organización biológica¹³. Respecto a la esperanza de realizar filogenias basadas en un solo gen, ésta se ha abandonado por completo: en la actualidad se considera que las mejores clasificaciones moleculares son las que toman en cuenta una mayor cantidad de información, proveniente de diferentes tipos de moléculas. De hecho, las taxonomías moleculares más completas complementan sus resultados con datos provenientes de la taxonomía organísmica. En cuanto al enfoque cuantitativo de los estudios moleculares, éste se ha conservado, definitivamente, como uno de los principales argumentos a favor del enfoque molecular. El resultado del debate, sin embargo, sí condujo a la aceptación de algo quizás más importante: que los evolucionistas moleculares habían localizado un nivel de organización, el nivel molecular, que podía ser estudiado de manera relativamente autónoma a los otros niveles en que ocurre la evolución biológica. Esto se concretiza en el elemento central de su dominio: las moléculas informacionales.

Así pues, el contexto científico y social de la biología era favorable al enfoque molecular. Gran parte de la legitimidad de los evolucionistas tradicionales había provenido de su adopción, en los

¹³ Ver la amplia discusión sobre este tema en Brooks y Wiley (1986), capítulo 2. Y en Oyama (1988) para una perspectiva distinta.

años cuarenta, de metodologías experimentales en sus diversas tradiciones. Pero en ese terreno los evolucionistas moleculares les llevaban la ventaja. Ellos se habían formado en disciplinas predominantemente experimentales (Britten en la biofísica, Margoliash, Zuckerkandl y Fitch en la bioquímica), y su característica peculiar era la de haber adoptado y desarrollado técnicas exitosas para invadir el nicho de los evolucionistas. De entrada, su perfil era ofensivo y los evolucionistas organicistas pronto lo entendieron así. El "golpe maestro" se anunció en los trabajos de Zuckerkandl, pero con la teoría de Kimura, King y Jukes lo que hasta entonces se limitaba a la "superioridad" de unas técnicas experimentales y de una estrategia reduccionista en un contexto científico y social favorable a las prácticas experimentales, se convirtió en una brecha que reclamaba un territorio propio: un nivel de organización molecular, ontológicamente discernible del nivel organicista, en el cual operaban mecanismos de evolución específicos y similares a los de la física.

6.2.2 Las dos posturas después de la TNEM

El debate entre seleccionistas y neutralistas ha recorrido un camino similar al del debate entre la escuela clásica y la balanceadora. Cada bando ha interpretado de manera diferente los resultados del otro, ha afinado los suyos propios y ha desarrollado análisis cada vez más finos y complejos. Este debate puede ser visto como una defensa de los evolucionistas organicistas de la unidad de las explicaciones evolutivas y como una ofensiva de los neutralistas respecto a que a nivel molecular predominan los mecanismos estocásticos. Si bien desde muy temprano los arquitectos de la Síntesis reconocieron que una teoría de la evolución debía aceptar la existencia de mutaciones neutras y de mecanismos estocásticos, la pregunta era en que proporción actuaba cada mecanismo:

"The question that must be asked here is: to what extent do the observed changes in molecules, particularly changes in the amino acid sequences of proteins, represent adaptive shifts in response to changing environments, and to what extent have they resulted from neutral mutations and random drift?" (Stebbins y Lewontin 1972, p. 25).

Conforme la propia TNEM evolucionó (debido especialmente al impulso de la escuela de Kimura), el énfasis de los neutralistas también se trasladó de sostener la existencia de mutaciones neutras a la defensa de que la mayoría de las mutaciones a nivel molecular se fijan por mecanismos estocásticos¹⁴. La pregunta central era, entonces, en qué proporción actuaba cada uno de los mecanismos evolutivos. Ello llevaría a decidir si la selección natural jugaba un papel determinante a nivel molecular y, por tanto, "universal" en la biología.

En los primeros años del debate los seleccionistas, que en este caso eran los arquitectos de la Síntesis o sus alumnos directos, repitieron una y otra vez un limitado grupo de argumentos. El primer seleccionista que contestó el reto de Kimura, King y Jukes, fué Rollin C. Richmond (Richmond 1970), un alumno de F. J. Ayala y T. Dozhansky. Los artículos de los seleccionistas tendrían, en esta primera etapa, el mismo tenor que el artículo de Richmond: ninguno presentaba una formulación global de la postura seleccionista, sino una respuesta local y poco especializada a cada argumento de los neutralistas (por ejemplo, Stebbins y Lewontin 1972)¹⁵.

Los argumentos contra la teoría de las cargas genéticas pronto ganaron aceptación entre todos los involucrados y, por tanto, no

¹⁴ Kimura, sobre todo en su trabajo con Ohta, pasó de sostener la predominancia de mutaciones estrictamente neutras a la de mutaciones casi neutras o escasamente deletéreas. Según Crow (1985) hubiera sido, entonces, más preciso hablar de la "teoría de la evolución por mutación y deriva génica", en lugar de la "teoría neutral". Pero, como el propio Kimura sostuvo: "One possibility would be to rename the theory to the 'mutation-random drift theory', but the term 'neutral theory' is already widely used and I think it better not to change horses in midstream. I want the reader to realize that 'neutral theory' is shorthand for 'the theory that at the molecular level evolutionary changes and polymorphisms are mainly due to mutations that are nearly enough neutral with respect to natural selection that their behavior and fate are mainly determined by mutation and random drift'. I also must emphasize that the theory does not deny the occurrence of deleterious mutations" (Kimura 1983, p. xii, citado en Crow 1985, p. 8-9).

¹⁵ Incluso en 1985 Crow podía afirmar lo siguiente: "Kimura's [1983, *The Neutral Theory of Molecular Evolution*] book presents the arguments for the neutral theory forcefully and vigorously, with abundant mathematical and experimental evidence. There is nothing comparable written in support of a selectionist interpretation. No one has presented the other side with comparable thoroughness and ingenuity. It has been suggested that this is unfortunate; a strong theory should withstand the most searching criticism, and be the stronger for it." (Crow 1985, p. 2-3 subrayado mío). La respuesta seleccionista a esta demanda de Crow, de una presentación coherente y completa de su postura, quizás sea el libro recientemente publicado por John Gillespie (1991). Gillespie parece ser, hasta ahora, el único teórico seleccionista capaz e interesado en contestar global y propositivamente a los neutralistas desarrollando modelos formales.

tuvieron una importancia crucial en el debate. King y Jukes (1969) habfan cuestionado la validez de los modelos de cargas genéticas basándose en los trabajos de Sved y sus colegas (1967) y Maynard-Smith (1968), quienes sostenían que tales modelos partían del supuesto de que la selección natural actúa sobre los loci individuales, supuesto que no parece cumplirse en las poblaciones naturales. Pronto, Kimura mismo comenzó a apoyarse más en los argumentos moleculares desarrollados por King y Jukes (ver Kimura 1983), relegando hasta cierto punto el marco de la escuela clásica. En este viraje de Kimura fueron también importantes los trabajos de Maynard-Smith (1968), Sved *et. al.* (1967) y Lewontin (1971) entre otros, quienes mostraban que la selección natural actuaba sobre grupos de genes en interacción o sobre los organismos o poblaciones de organismos como un todo. Por esos años, la idea de que la teoría de las cargas genéticas estaba plagada de supuestos poco realistas llevó a Lewontin a concluir:

"The theory of genetic loads in its classical form is a biologically naive set of calculations that has created a vast confusion in the field by erecting a host of pseudoproblems. The theory is elegantly simple in its apparatus, and so it appeals to the formal minded, but its unexamined assumptions imply do not relate to the real world of organisms in most cases" (Lewontin 1971, p. 67).

Así, en 1983 el mismo Kimura afirmó que la teoría de las cargas genéticas era cuestionable. Pero los argumentos moleculares a favor de la TNEM eran bastante más dañinos contra los seleccionistas. Por ejemplo, uno de los argumentos de King y Jukes a favor de que la fuerza motora de la evolución era el DNA y el código genético, era la alta correlación estadística entre las frecuencias esperadas de aminoácidos y las frecuencias observadas en una muestra de 53 proteínas (ver capítulo V). Los evolucionistas organicistas contestaron una y otra vez que la estructura del código reflejaba la estructura de las proteínas debido a que el código mismo era producto de la evolución por selección natural:

"No one suggests that on the average over a heterogenous collection of proteins and species, particular aminoacids should be in excess or deficiency. Indeed, if there were some general necessity for a particular aminoacid to be very frequent in most proteins, the code probably would have evolved to take account of this physicochemical necessity" (Stebbins y Lewontin 1972 p. 33, subrayado mio).

Sin embargo, como varios autores hicieron notar, el asunto

semejaba la discusión bizantina en torno a qué es primero, el huevo o la gallina. El problema con la postura de los evolucionistas tradicionales es que parecía (como King y Jukes habían notado en 1969 con respecto a Simpson), que el aparato genético se había modificado "para" favorecer ciertas estructuras fenotípicas, lo cual sugería tonos lamarckianos en la explicación de la evolución molecular. De este modo el panselccionismo actuaba en contra de los evolucionistas de la Síntesis, en un contexto en el que el mecanismo de la selección natural defendido por los evolucionistas ya parecía demasiado "determinista"¹⁶.

El adaptacionismo se manifestaba en otros aspectos. Según los seleccionistas la decisión de si una mutación era neutra con respecto a la selección no podía tomarse exclusivamente al detectar cambios sinónimos o silentes en el DNA debidos a la degeración del código. La función de un nucleótido o de un aminoácido se delimitaba en un contexto que es, cuando menos, el de la célula. Richmond (1970) y Stebbins y Lewontin (1972), por ejemplo, señalaron que para que una sustitución de un aminoácido por otro fuera "verdaderamente neutra" los diferentes RNAT de ambos aminoácidos deberían encontrarse en las mismas cantidades en el citoplasma y la síntesis de cada RNAT debería consumir la misma cantidad de energía. Según ellos no podían determinarse los efectos de una sustitución presuponiendo que se conocen todas las funciones posibles que un nucleótido o aminoácido puede cumplir. En medio de la disputa se le llamó a esta la "falacia de la omnisciencia" de los neutralistas (ver Stebbins y Lewontin 1972). La falacia consiste en suponer que se conoce todo lo que puede conocerse acerca de la adaptabilidad de esos caracteres. Esto es, "si no puedo ver el valor adaptativo de una diferencia de caracteres es porque seguramente no son adaptativos y por tanto no fueron influidos por la selección natural". Los evolucionistas organísmicos, sin embargo, caían en la falacia diametralmente opuesta con su adaptacionismo, el cual aplicaban a priori a

¹⁶ Gould (1983), al referirse al "endurecimiento de la Síntesis", ha captado con gran intuición el contexto social y político en que el mecanismo de la selección natural comenzó a ser visto como un mecanismo "determinista" que parecía excluir el papel de la contingencia histórica y del azar. No es casual que al mismo tiempo que se inicia el debate entre neutralistas y seleccionistas se iniciaron debates similares entre otras comunidades y la de los evolucionistas tradicionales. Destaca, por supuesto, el debate protagonizado por el mismo Gould en torno a los mecanismos de la macroevolución, al que me referí en la nota 3.

cualquier estructura al presuponer que por su sola presencia una substitución indica que ha actuado la selección natural (Stebbins y Lewontin 1972, Gould y Lewontin 1979).

Los argumentos neutralistas a los que contestaron los seleccionistas eran más numerosos. Sin embargo, los dos puntos en los que se centró poco a poco la disputa fueron el de la constancia de las tasas de evolución molecular (el reloj molecular), y el de las restricciones funcionales de las proteínas. Kimura, quien pronto tomó la batuta de los neutralistas, los retomó de Zuckerkandl, King y Jukes, y desarrolló su teoría en esa dirección (Kimura y Ohta 1971, 1973, 1974). Como una teoría del proceso de la evolución molecular, la TNEM proporcionó una explicación elegante de la constancia de la tasa de evolución y un mecanismo, la deriva génica, del reloj molecular (Kimura 1987). El mecanismo planteado por primera vez por Zuckerkandl y Pauling permitía explicar que algunas proteínas o regiones de ellas tuvieran una tasa de evolución más alta que otras. Las moléculas con menos restricciones funcionales evolucionan más rápido que las que tienen mayores restricciones de este tipo, y la proporción de cada proteína que presenta restricciones funcionales es aproximadamente constante a lo largo de toda su historia, lo cual explica su tasa constante y específica de evolución (Kimura y Ohta 1974, ver Gillespie 1992).

La reacción de los seleccionistas a la hipótesis del reloj molecular fué inmediata. La constancia de las tasas de evolución molecular iba en contra de la indeterminación del proceso evolutivo a nivel organizmico. Las tasas de evolución morfológica variaban incluso en los mismos grupos de organismos o linajes (Simpson 1953). Se suponía, pues, que las tasas de evolución a nivel molecular deberían reflejar las aceleraciones y detenciones del proceso evolutivo de los organismos debidas a los accidentes de la selección natural y al cambio azaroso del medio ambiente. Más allá de la constancia o no de las tasas (lo cual podría tener un uso práctico en la elaboración de filogenias), lo que implicaba el reloj molecular era el desacoplamiento entre la tasa de cambio morfológico y la tasa de cambio molecular, así como la acción de un mecanismo estocástico de evolución molecular. Las desviaciones que pronto se encontraron a la constancia o exactitud del reloj molecular eran explicadas por los neutralistas aludiendo al mecanismo de las diferentes restricciones funcionales de cada

proteína y de diferentes regiones de la misma proteína. Este mecanismo, aunque no eliminaba por completo la acción de la selección natural, daba amplia entrada a las mutaciones neutras y casi neutras en las zonas o proteínas con escasas restricciones funcionales. Tales mutaciones se fijarían, por tanto, gracias a la deriva génica. Sus argumentos apuntaban fuertemente al **desacoplamiento** de las explicaciones evolutivas organizmicas y moleculares y a la necesidad de un territorio para la Evolución Molecular que rompería la preciada unidad de los arquitectos de la Síntesis. Esta tuvo mucho que ver con la especialización del debate, el lenguaje y los instrumentos de la nueva comunidad.

6.3 La construcción de la incomunicación

El uso de técnicas experimentales que permitían el acceso al nivel molecular de la evolución, los logros empíricos y conceptuales de la década anterior, y la retórica de la superioridad del enfoque molecular fueron mecanismos eficaces que fueron unificando a los evolucionistas moleculares y que permitieron la consolidación de una disciplina propia. Simultáneamente, esto propició el aislamiento intelectual entre las dos comunidades de evolucionistas: los moleculares y los organizmicos. El estallido del debate en torno a la teoría neutral catalizó estas diferencias, propiciando un nuevo distanciamiento pero unificando a los miembros de la Evolución Molecular. El peligro de la ruptura con los evolucionistas tradicionales estaba, ahora sí, cristalizado en la propuesta de que los mecanismos de evolución a nivel de los organismos y a nivel molecular eran distintos.

La discusión en torno al reloj molecular y los mecanismos de evolución molecular se convirtió en el frente principal de la batalla que libraron los evolucionistas tradicionales en la década de los setenta y en la de los ochenta. El debate condujo a una mayor complejización de los argumentos de cada bando y, consecuentemente, a la **especialización** de los representantes de cada uno. Finalmente, incluso los seleccionistas que, como he señalado, eran por lo general más cercanos a los evolucionistas organizmicos, tuvieron que abandonar la biología organizmica y concentrarse en los argumentos moleculares que la ofensiva

neutralista les requería. Esto facilitó la integración de las tradiciones teóricas seleccionistas a las nuevas tradiciones experimentales y descriptivistas de la Evolución Molecular.

A continuación voy a ejemplificar el proceso de especialización de los dos bandos en el dominio molecular, señalando la complejización de los argumentos en torno al reloj molecular y al papel de las restricciones funcionales, dos elementos centrales del dominio de la Evolución Molecular. Con esa especialización quedó listo el terreno para la integración de tradiciones en una nueva disciplina.

6.3.1 La especialización del debate

Con el debate entre neutralistas y seleccionistas el reloj molecular se convirtió rápidamente en un elemento del dominio compartido por las diferentes tradiciones y en el punto principal de la disputa. La constancia de las tasas de evolución molecular puede verse, desde un punto de vista práctico, como un instrumento para la construcción de filogenias moleculares en tradiciones descriptivistas. Pero, al mismo tiempo, la hipótesis del reloj molecular tiene importantes implicaciones conceptuales (para las tradiciones teóricas), a las que ya me he referido: si puede mostrarse que la hipótesis es correcta, entonces los mecanismos de evolución a nivel molecular deben ser distintos a los que actúan a nivel orgánico.

Las primeras respuestas de los evolucionistas tradicionales a la hipótesis del reloj molecular eran poco especializadas. Tales respuestas reproducían los resultados generados para el caso de la evolución orgánica. Una de esas respuestas era que la hipótesis no se confirmaba cuando se tomaban en cuenta los datos más recientes del registro fósil sobre las fechas de divergencia de diferentes linajes (Richmond 1970, basado en Simpson 1953). Es claro que esta respuesta estaba ligada a los resultados de los evolucionistas orgánicos, en especial los resultados de Simpson, quien había sido el responsable de la unión entre la paleontología y el enfoque genético-poblacional, y era uno de los más activos defensores de la Síntesis.

Otro de los argumentos de los seleccionistas en esa primera etapa consistía en señalar que los neutralistas estaban confundidos por "las leyes de los grandes números", por lo que no distinguían

entre un promedio y una constante. Este argumento poco "especializado" fué sostenido por dos de los arquitectos de la Síntesis, Dobzhansky (Ayala 1994, comunic. personal) y Stebbins (Stebbins y Lewontin 1972). Al medir el número de substituciones de aminoácidos entre dos especies y dividirlo por el intervalo de tiempo a partir de su separación se obtenía un promedio, esto es, un número constante de substituciones por unidad de tiempo que perdía de vista los eventos evolutivos particulares. Seguramente en ese intervalo la tasa habría variado, pero con el método de promedios de los neutralistas ello no se podría detectar¹⁷.

Los neutralistas contestaron que cada proteína tenía una tasa de substitución que no se alteraba ni en los linajes en los que era evidente un gran cambio morfológico, ni en los linajes que no habían cambiado notoriamente en grandes intervalos de tiempo, los llamados "fósiles vivientes". Ello apuntaba a la existencia de restricciones funcionales constantes para cada proteína¹⁸. Así, el mecanismo de las restricciones funcionales apoyaba el desacoplamiento entre los mecanismos de evolución organizmíco y de evolución molecular. De este modo ese mecanismo se constituyó en un elemento del dominio de la nueva disciplina respecto al cual habían una serie de problemas para las diferentes tradiciones.

La hipótesis del reloj molecular de Zuckerkandl incluía una explicación más detallada del desacoplamiento de las dos tasas. Según Zuckerkandl, la mayor parte del cambio morfológico podía

¹⁷ "On the average, over vast stretches of time, however, we expect that different phylogenetic lines will have similar average numbers of substitutions in molecules having similar basic functions. The entire argument is based upon a confusion between an average and a constant. This point is clearly illustrated by fossil evidence. Simpson [1953] shows that many phyletic lines have both fast and slow periods of evolution such that the average rate gives no index to the detailed history of the line. There are even periods when many independent lines simultaneously show very high rates of extinction and speciation, as in the Pleistocene, yet no one would suggest that the similarity in taxonomic rates of such lines indicates randomness!" (Stebbins y Lewontin 1972, p.34). Aparte de una confusión entre tasa de evolución y tasa taxonómica, ¿qué equivocados estarían ahora Stebbins y Lewontin! Con el auge de la paleobiología y la construcción de una teoría de las extinciones masivas, a muchos autores se les ha ocurrido pensar en el azar de las condiciones ambientales y no en la adaptación de las poblaciones para explicar estos eventos.

¹⁸ De hecho, si se comprobaba la hipótesis del reloj molecular, se comprobaría una de las primeras predicciones de la TNEM (Kimura 1969): la tasa de cambio molecular no variaría en los linajes de fósiles vivientes.

explicarse por substituciones en genes reguladores¹⁹. Eso dejaba "libres" a la mayoría de los genes estructurales de un organismo para tener un comportamiento constante que no contradecía la ausencia del reloj a nivel morfológico (Zuckermandl 1987).

Los seleccionistas, sin embargo, arremetieron por otro flanco de la hipótesis²⁰, intentando mostrar con análisis estadísticos cada vez más sofisticados y ahora sí especializados, que la tasa no era constante. Si la tasa era constante, esto es, si la constancia de las tasas se debiera a un proceso estocástico de cambio molecular, el número total de substituciones en un locus particular a lo largo de un determinado periodo de tiempo, se ajustaría a una distribución de Poisson, tal y como había sido definido originalmente por Zuckermandl y Pauling. Según Gillespie (1992) Ohta y Kimura (1971) fueron los primeros en estudiar la constancia de la tasa de evolución molecular en un contexto estadístico adecuado, buscando superar la discusión acerca de si la tasa era un "promedio" o una "constante". Para ello examinaron tres loci de los que se tenía un número aceptable de secuencias: la alfa-globina, la beta-globina y el citocromo c. La conclusión de su análisis fué que las variaciones en las tasas evolutivas de animales superiores eran mayores que las esperadas si el proceso ocurriera por azar. Sin embargo, ciertos efectos, como el efecto de linaje, podrían explicar la divergencia (ver Kimura 1987).

Dos años después, Fitch y Langley realizaron un estudio más amplio que enfrentaba algunas de las limitaciones del estudio de Ohta y Kimura. El resultado era decepcionante para la hipótesis del reloj molecular: si el reloj con distribución de Poisson se aplica al caso de la evolución molecular, la probabilidad de que se observaran los datos de evolución molecular con que contaban los autores era de 10^{-5} . Langley y Fitch efectuaron pruebas estadísticas

¹⁹ Como mencioné en el capítulo IV, en la perspectiva de Zuckermandl no solo la cantidad, sino el tipo de mutaciones era importante para explicar la evolución molecular. Algunas podrían ocurrir en regiones con grandes restricciones funcionales, por lo que tendrían un mayor impacto que las que ocurrían en regiones sin muchas restricciones. Además, estaba el impacto especial de las mutaciones en genes reguladores. En este trabajo prácticamente no me he referido al interés de Zuckermandl y otros (como Allan Wilson y Roy Britten) por el papel de los genes reguladores en la evolución.

²⁰ En esta parte de mi argumento me voy a apoyar en Zuckermandl (1987), Kimura (1987) y Gillespie (1992), intentando "balancear" la reconstrucción de los hechos históricos y de la interpretación de los análisis estadísticos.

para determinar la magnitud de dos efectos que alteraban la constancia de la tasa: los efectos de linaje y los efectos residuales. Los primeros son variaciones de la tasa en diferentes ramas del árbol filogenético, y pueden deberse a las diferencias en los tiempos de generación de diferentes especies. Los segundos ocurren cuando las tasas relativas de sustitución de dos proteínas varían en las distintas ramas del árbol; por ejemplo, la beta globina puede evolucionar más rápido con relación al citocromo c en ciertas ramas, respecto a lo que se esperaría de acuerdo a su tasa promedio de evolución en otras ramas (Gillespie 1992, p. 111).

Sin embargo, existían algunos problemas con el análisis de Langley y Fitch (*ibid.*). El primero era la adopción del principio de parsimonia en la asignación de sustituciones a cada rama del árbol filogenético, principio que consiste en asignar el número mínimo de sustituciones y que va en sentido contrario a la hipótesis del reloj molecular²¹. Aunque Langley y Fitch hicieron correcciones empíricas en la asignación del número de sustituciones de cada rama, para los seleccionistas como Gillespie la introducción del supuesto de parsimonia era un punto oscuro de ese estudio. El segundo problema se refiere al árbol utilizado por Langley y Fitch, que entonces no era parte del análisis y se aceptaba tal cual. Sin embargo, aunque el patrón de ramificación general de ese árbol se acepta aún, uno de los linajes (los lagomorfos) considerados por Langley y Fitch ocupa en la actualidad un lugar diferente al que tenía en el árbol original.

La mayoría de los análisis sobre la constancia de la tasa de evolución molecular en los años setenta y ochenta llegaban a la conclusión de que ésta no se ajustaba con exactitud a una distribución de Poisson. Estos estudios (ver Kimura 1987, Gillespie 1991) concluían que la varianza en el número de sustituciones era aproximadamente igual a dos veces lo esperado a partir de una distribución de Poisson. Ello sugería la existencia de un reloj molecular estocástico más complejo que el reloj de Poisson, pero los autores no profundizaban en esa dirección. Al inicio de los ochenta lo que parecía ser la conclusión general era que existía

²¹ En el capítulo IV ya hemos visto cómo, en otros contextos, Fitch había aplicado también el principio de parsimonia (Fitch y Margoliash 1967). En especial, éste formaba parte de los nuevos criterios estadísticos para asignar la distancia mínima mutacional entre dos secuencias homólogas, y de los criterios para elegir al mejor árbol filogenético.

una tasa constante de evolución para cada proteína en cada linaje; esto es, que existía una distribución de Poisson de las substituciones, pero en cada rama de un árbol y no a lo largo de la evolución global de cada proteína.

Pese a éstos problemas, la hipótesis del reloj molecular continuó con vida. En 1983, Kimura realizó otro tipo de análisis en los que calculaba el índice de dispersión de cinco proteínas con respecto a la distribución de Poisson de sus substituciones. La conclusión de Kimura era que, a pesar de que no podía sostenerse una constancia estricta, existía una constancia aproximada de la tasa evolutiva de las diferentes proteínas en los distintos linajes. Según Kimura la constancia de las tasas era la regla más que la excepción, pues los valores observados del índice de dispersión eran tan cercanos a 1 (el promedio obtenido era de 2.36), que se podría asumir que 2.36 era "aproximadamente igual a 1". El problema, pues, pasó a ser qué tanto índice de dispersión era significativo para los neutralistas y para los seleccionistas. Para éstos últimos un valor de 2.36 no era, en absoluto, igual a 1. Respondiendo a este estudio, Gillespie (*ibid.*) ha señalado además que el análisis de Kimura no eliminaba los efectos de linaje y los mezclaba con los efectos residuales, lo cual debía evitarse en un análisis estadístico adecuado. Por otro lado, el índice de dispersión promedio de las substituciones silentes es de menos de la mitad que el promedio de las substituciones totales. Así, Gillespie ha llegado a la conclusión de que no hay razones para rechazar la existencia de un reloj molecular en las mutaciones silentes o sinónimas, y en cambio sí las hay para rechazar un reloj molecular en la evolución de las proteínas.

La discusión en torno a lo apropiado de los análisis estadísticos de cada bando ha continuado y se ha complejizado aún más. En la actualidad se observa, sin embargo, un acercamiento en las posturas. Un seleccionista como Gillespie (1992), acepta que para una parte del genoma puede existir un reloj molecular; un neutralista como Kimura acepta que el reloj molecular no es exacto y que en las proteínas hay zonas de restricciones funcionales en las que éste no funciona. Un capítulo importante de la disputa ha sido la incorporación de la teoría de procesos puntuales para el análisis estadístico del reloj molecular que, según Gillespie (*ibid.*), es más apropiada que el proceso de Poisson, que es el más simple y el más importante de tales procesos puntuales.

Así, lo que nos indican las explicaciones y mecanismos de Zuckerkandl y la sofisticación de los argumentos estadísticos en torno al índice de dispersión de la tasa de evolución molecular, es una complejización y una especialización de los argumentos de cada bando. Unos años después de iniciado el debate los arquitectos de la Síntesis ya no pudieron intervenir en él. Quedaban fuera de su dominio las correlaciones estadísticas de los neutralistas, los argumentos a favor y en contra del reloj molecular, y las evidencias sobre la estructura tridimensional de las proteínas (Dickerson 1971, 1971a, Margoliash et. al. 1971) que apoyaban la noción de restricciones funcionales²². Es en el debate en torno al reloj molecular y al papel de las restricciones funcionales moleculares que se fué creando una brecha entre evolucionistas moleculares y orgánicos que, simultáneamente, implicó la integración de los primeros en una nueva disciplina.

Para los evolucionistas moleculares, sean neutralistas o seleccionistas, los objetos que habitan el mundo de los procesos evolutivos son objetos moleculares: genes, DNA-satélite, secuencias de aminoácidos, etcétera. Los métodos y técnicas y, por tanto, las prácticas de la comunidad que pertenece a esa disciplina, han evolucionado para adecuarse a los objetos que forman parte del dominio de su disciplina. Esas prácticas son en muchos casos claramente diferentes de las que caracterizan a los miembros de otras disciplinas. Así pues, aunque los neutralistas eran los más interesados en mostrar la existencia de mecanismos evolutivos específicos del nivel molecular, cuando los seleccionistas entraron al debate debieron abandonar, en gran medida, su interés por los procesos evolutivos a nivel orgánico.

6.3.2 La legitimación de una identidad propia

Hay otros factores que operaron en la consolidación de un terreno propio para los evolucionistas moleculares, asociados a la publicación de la TNEM y al debate con los seleccionistas. Estos

²² En el capítulo IV me referí brevemente a las implicaciones evolutivas de los estudios sobre estructura tridimensional de las proteínas realizados por Richard Dickerson con el citocromo c. La idea de restricciones funcionales de Zuckerkandl y Pauling se apoyaba en estudios similares realizados por Perutz y Kendrew con la estructura tridimensional de la hemoglobina. La tradición inglesa de cristalografía de rayos X de proteínas (la misma en que se inserta el trabajo de Watson y Crick) podría ubicarse como una tradición de tipo teórico, con experimentos subordinados a la interpretación de modelos matemáticos como las series de Fourier.

factores fueron los de legitimación del campo de los evolucionistas moleculares recurriendo a argumentos históricos y filosóficos. Estos mecanismos consisten, en buena parte, en la reescritura de la historia que lleva a cabo todo bando vencedor después de una guerra. El triunfo de los evolucionistas moleculares no fué "absoluto", en el sentido de que no tuvo como resultado la "extinción" de los evolucionistas organísmicos. Su triunfo consistió, más bien, en haber creado una comunidad científica con una identidad socio-profesional propia y diferenciada de la identidad de los evolucionistas tradicionales.

La TNEM ha jugado en ello un papel distintivo, ya que para los evolucionistas moleculares el status metodológico de esa teoría era diferente al de cualquier otra teoría de la biología evolutiva tradicional. Para los neutralistas la TNEM era, al fin, una teoría que permitía hacer predicciones empíricas precisas sobre la evolución molecular, y cuyo valor heurístico era innegable (Crow, 1971, 1981 1985, ver Dietrich 1994)²³. Para los seleccionistas moleculares, en cambio, era una útil hipótesis nula que permitía poner a prueba diferentes observaciones. Quienes han defendido con mayor tenacidad la superioridad metodológica de la TNEM han sido autores de gran prestigio como Thomas H. Jukes o James F. Crow. Crow (1985), por ejemplo, expresa de la siguiente manera una impresión común en la literatura de los neutralistas:

"To me, a good theory must have several attributes. Among the most important from the standpoint of [the neutrality-selection] discussion are:

- 1) It must explain otherwise puzzling observations.
- 2) It must provide connections between otherwise disparate observations.
- 3) It must make predictions.
- 4) It must be heuristic.
- And, for me, there are two others.
- 5) It should be elegant.
- 6) It should have an element of surprise.

The neutral theory has all these attributes" (Crow 1985, p.11).

Asimismo, se dió una legitimación histórica de la teoría neutral. También en este aspecto Crow ha jugado un importante

²³ Paradójicamente, Stebbins y Lewontin (1972 p. 35-36) señalaron, en una de las primeras reacciones a la TNEM, que el argumento a partir de la teoría de las cargas genéticas que esgrimía Kimura era tan general que su poder explicativo era prácticamente nulo. Haciendo eco de las ideas de Popper señalaban que la teoría neutral era empíricamente vacía e irrefutable.

papel. Pese a pertenecer a una generación arriba de la de Kimura y haber sido su director de doctorado Crow, se puede decir, ha jugado un papel similar con respecto a Kimura que el que Huxley jugó con respecto a Darwin el siglo pasado. Recurriendo a los "héroes" del pasado como "antecesores" de la TNEM²⁴ Crow ha dicho:

"Before discussing the [neutral] theory itself, I would like to say something about the history of neutrality in evolutionary theory. As usual, we can start with Darwin. In the 1872 edition of the 'Origin of Species', he says [etc....]."

Crow cita a continuación a Darwin apoyando la idea de que algunas variaciones podrían ser "of no service or disservice to the species" (citado en Crow 1985, p.3). A continuación dice Crow:

"Darwin took the trouble to make a large list of characters that he suspected were nonadaptive. He also considered that some neutral characters might later become selected [...]" (Ibid, p.3).

Con la invocación de Darwin, el máximo precursor que pudiera tener una teoría evolutiva, se cerró el círculo de la legitimación de los neutralistas y, por tanto, de un territorio con prestigio y status para la Evolución Molecular. Sin embargo, la legitimación de la identidad socioprofesional de los miembros de la nueva disciplina requirió además de un soporte institucional. A estos otros factores de consolidación de me refiero en el próximo capítulo.

²⁴ Ver Abir-Am (1984) para un análisis del papel de los "héroes" en la legitimación de un campo y una comunidad científica.

CAPITULO VII. LA CONSOLIDACION DE UNA DISCIPLINA

7.0 Introducción

En el capítulo anterior presenté algunos de los factores que contribuyeron a la delimitación de un espacio cognitivo y social para los evolucionistas moleculares. El debate entre neutralistas y seleccionistas propició la especialización de los miembros de la comunidad en el dominio de los procesos de la evolución molecular y fué el marco en que se dió la legitimación socio-profesional del nuevo territorio. Sin embargo, sería erróneo concluir que la consolidación de la Evolución Molecular fué resultado, exclusivamente, de la construcción de la TNEM y del debate que siguió. En los capítulos II al V vimos otros procesos y factores que también contribuyeron a la conformación de la nueva disciplina. Algunos de esos procesos fueron la adaptación y la construcción de técnicas experimentales adecuadas a los nuevos problemas, la construcción de relaciones intra-disciplinarias entre diferentes tradiciones y tipos de tradiciones, y el papel integrador de evidencias en las tradiciones descriptivistas. La función cohesionadora de la construcción de teorías fué uno más de los mecanismos de consolidación y aislamiento intelectual de la nueva comunidad.

En este capítulo, pues, me referiré con más detalle a la manera por la cual esos factores y procesos contribuyeron a la consolidación de la nueva disciplina. Asimismo, apoyándome en esa diversidad de procesos y factores regresaré a uno de los problemas que, como vimos en el capítulo I, se ha encontrado frecuentemente ligado al tema de las disciplinas científicas: el del reduccionismo y la unidad de la ciencia. El objeto es, finalmente, enriquecer la concepción de *disciplina científica* que presenté en el capítulo I.

7.1 El proceso de consolidación de una disciplina

La perspectiva de este trabajo ha sido que la construcción de conocimiento no se limita a la construcción de teorías científicas. El conocimiento se articula también en objetos, en técnicas

experimentales y en clasificaciones filogenéticas que se construyen mediante los diversos tipos de prácticas científicas asociadas a los distintos tipos de tradiciones. Todo proceso que contribuye a la cohesión de diferentes tipos de prácticas y de sus productos alrededor de un mismo dominio contribuye a la consolidación de una disciplina. A continuación me refiero a tres de esos procesos que tienen una gran importancia: la utilización de un conjunto más o menos compartido de técnicas experimentales y artefactos tecnológicos, el establecimiento de relaciones cognitivas y sociales entre tradiciones y la conformación de instituciones sociales en cuyo marco se lleva a cabo la reproducción de esas tradiciones. Como veremos, los tres tipos de procesos se encuentran íntimamente relacionados.

7.1.1 Evolución de técnicas y artefactos propios

El uso, desarrollo y adaptación de técnicas experimentales es condición necesaria de la construcción de conocimiento en los tres tipos de tradiciones, si bien en cada una su función es diferente. Un conjunto de técnicas experimentales y, en menor medida, de artefactos tecnológicos, delimita y cohesiona a una disciplina en dos sentidos: por un lado, abre y crea los espacios o el dominio empírico de la misma; por otro, ese conjunto de técnicas y artefactos delimita las prácticas materiales de los miembros de la disciplina y, a partir de ahí, las prácticas conceptuales, tales como los métodos de análisis de datos que utiliza una comunidad. En ambos sentidos el desarrollo tecnológico puede guiar la investigación científica al generar nuevos contextos y dominios de investigación sin necesidad de que ésta investigación sea guiada por alguna teoría o conjunto de leyes. Así pues, muy lejos de esta posición se encuentra la idea de que técnicas y tecnología no son más que instrumentos de observación pasiva.

La evolución de técnicas y tecnología no es un proceso aislado de la construcción de conocimiento "propriadamente" científico. La estabilización de fenómenos es condición y resultado de la evolución técnica y en ese sentido la distinción entre lo "conceptual" y lo "material", al menos en las tradiciones experimentales, no está justificada. Es así que la evolución de técnicas experimentales produce, materialmente hablando, nuevos problemas y contextos experimentales. El uso de la técnica del DNA-

agar, por ejemplo, requirió el desarrollo de mejores bombas de presión para llevar a cabo la fragmentación del DNA en pequeños trozos, y esto a su vez constituyó el contexto en el cual se pudo observar la reasociación del DNA animal. De esta manera las técnicas experimentales permiten la ampliación del dominio empírico de una disciplina o hacen posible la construcción de un nuevo dominio para una nueva disciplina.

En las tradiciones descriptivistas la utilización de nuevas técnicas permite acceder a nuevos tipos de indicios o evidencias que pueden caracterizar a toda una disciplina. Por ejemplo, las técnicas de la anatomía comparada y de la datación de fósiles caracterizan a la paleontología, mientras que las técnicas de hibridación, las de secuenciación de aminoácidos y, actualmente, las de secuenciación de DNA, caracterizan a la Evolución Molecular. Esas técnicas, que como vimos se originaron en tradiciones experimentales de otras disciplinas como la bioquímica y la genética molecular, y de la naciente Evolución Molecular, hicieron posible el desarrollo de nuevos criterios de clasificación en la taxonomía molecular. La aplicación de los criterios cuantitativos que caracterizan a las filogenias moleculares es impensable sin el tipo de evidencias que se obtienen gracias al uso de las técnicas moleculares. La adaptación de técnicas moleculares en los problemas de los descriptivistas constituyó, pues, uno de los procesos más eficaces de la construcción de relaciones entre diferentes tipos de tradiciones. Más aún, la utilización del mismo conjunto de técnicas está a la base de la unificación del dominio de diferentes tradiciones. El acceso al dominio de la Evolución Molecular, esto es, la evolución de las moléculas informacionales, ocurre con la utilización de un conjunto especial de técnicas experimentales.

En las tradiciones teóricas la adaptación de técnicas desarrolladas en tradiciones experimentales conduce a la resolución de problemas o la predicción de eventos que se infieren de un marco teórico. Asimismo, la utilización de técnicas experimentales permite descubrir nuevos fenómenos, como el de la enorme variabilidad genética de las poblaciones, que se dió gracias a la adaptación de la técnica de la electroforesis a los problemas de la genética de poblaciones. También en este caso la adaptación de técnicas constituyó un tipo de relaciones tanto materiales como sociales que contribuyeron a la cohesión de diferentes tradiciones alrededor de un mismo dominio, el de la evolución de las moléculas

agar, por ejemplo, requirió el desarrollo de mejores bombas de presión para llevar a cabo la fragmentación del DNA en pequeños trozos, y esto a su vez constituyó el contexto en el cual se pudo observar la reasociación del DNA animal. De esta manera las técnicas experimentales permiten la ampliación del dominio empírico de una disciplina o hacen posible la construcción de un nuevo dominio para una nueva disciplina.

En las tradiciones descriptivistas la utilización de nuevas técnicas permite acceder a nuevos tipos de indicios o evidencias que pueden caracterizar a toda una disciplina. Por ejemplo, las técnicas de la anatomía comparada y de la datación de fósiles caracterizan a la paleontología, mientras que las técnicas de hibridación, las de secuenciación de aminoácidos y, actualmente, las de secuenciación de DNA, caracterizan a la Evolución Molecular. Esas técnicas, que como vimos se originaron en tradiciones experimentales de otras disciplinas como la bioquímica y la genética molecular, y de la nascente Evolución Molecular, hicieron posible el desarrollo de nuevos criterios de clasificación en la taxonomía molecular. La aplicación de los criterios cuantitativos que caracterizan a las filogenias moleculares es impensable sin el tipo de evidencias que se obtienen gracias al uso de las técnicas moleculares. La adaptación de técnicas moleculares en los problemas de los descriptivistas constituyó, pues, uno de los procesos más eficaces de la construcción de relaciones entre diferentes tipos de tradiciones. Más aún, la utilización del mismo conjunto de técnicas está a la base de la unificación del dominio de diferentes tradiciones. El acceso al dominio de la Evolución Molecular, esto es, la evolución de las moléculas informacionales, ocurre con la utilización de un conjunto especial de técnicas experimentales.

En las tradiciones teóricas la adaptación de técnicas desarrolladas en tradiciones experimentales conduce a la resolución de problemas o la predicción de eventos que se infieren de un marco teórico. Asimismo, la utilización de técnicas experimentales permite descubrir nuevos fenómenos, como el de la enorme variabilidad genética de las poblaciones, que se dió gracias a la adaptación de la técnica de la electroforesis a los problemas de la genética de poblaciones. También en este caso la adaptación de técnicas constituyó un tipo de relaciones tanto materiales como sociales que contribuyeron a la cohesión de diferentes tradiciones alrededor de un mismo dominio, el de la evolución de las moléculas

informativales.

Tanto en las tradiciones descriptivistas como en las teóricas, el desarrollo de técnicas experimentales y artefactos tecnológicos puede constituir una de las más serias restricciones a la construcción de conocimiento; en estos dos tipos de tradiciones el desarrollo conceptual o teórico puede darse de manera relativamente independiente de la evolución técnica. Sin embargo, la legitimación empírica de ese conocimiento requiere del uso y adaptación de técnicas y tecnología adecuada. La idea de comparar moléculas informativales para establecer relaciones filogenéticas entre diferentes especies tuvo que esperar, como vimos, al desarrollo de técnicas adecuadas como las de secuenciación de aminoácidos. Antes de que se pudiera contar con suficientes secuencias de aminoácidos de proteínas homólogas para llevar a cabo el "proyecto" de los taxónomos moleculares, se utilizaron la técnica del fingerprinting, las técnicas serológicas y las técnicas de hibridación con ese mismo fin; sin embargo, el tipo de resultados que se obtenía no era adecuado al tipo de comparación cuantitativa que se buscaba elaborar. De manera similar, el debate en torno a la magnitud de la variabilidad genética en las poblaciones no pudo resolverse a favor de ninguna de las dos escuelas hasta que no se contó con una técnica adecuada (la electroforesis en gel de proteínas) que supuestamente no conllevaba los sesgos que se le atribuían a las técnicas tradicionales de la genética.

Una vez que un conjunto de técnicas se estabiliza, así sea temporalmente, como instrumentos adecuados para enfrentar un grupo de problemas que comparten diferentes tradiciones, pasa a ser parte característica de la disciplina. En general, los grandes artefactos tecnológicos (ultracentrifugas, microscopios electrónicos, espectrofotómetros), que requieren de una gran cantidad de recursos económicos e intelectuales para su desarrollo, son utilizados en más de una disciplina. En cambio, las técnicas experimentales se utilizan en contextos o nichos experimentales más específicos o locales, por lo que en general son más adecuadas para caracterizar a una disciplina. La mayoría de las técnicas experimentales utilizadas en la Evolución Molecular requieren del uso de artefactos tecnológicos en algunos de sus procedimientos, pero estos artefactos generalmente también son utilizados por miembros de otras disciplinas (por ejemplo, la ultracentrífuga la utilizan por igual un biofísico, un bioquímico, un geólogo, un genetista

molecular, o un evolucionista molecular, mientras que las técnicas de hibridación se han atrincherado exclusivamente en la genética y la Evolución Molecular). El aprender a utilizar un conjunto de técnicas experimentales es, pues, parte de la especialización que se asocia a la pertenencia a una disciplina científica.

7.1.2 Las relaciones entre tradiciones

La diversidad que existe entre los diferentes grupos de investigación cuyos objetos de estudio son más o menos cercanos es un hecho que ha llamado la atención de historiadores y filósofos de la ciencia (Toulmin 1973, Hull 1988), quienes han visto en ello una de las características que explican el cambio científico. Además de esta diversidad "démica", debiera añadirse la que proviene de la pertenencia de estos grupos a diferentes tipos de tradiciones. Toda esta diversidad se manifiesta en los objetos de estudio específicos, las técnicas concretas utilizadas, el tipo y carácter de los resultados, las habilidades y las condiciones generales (facilidades institucionales, cercanía a los objetos de estudio, etc.) y en general en todos los medios y recursos con que cuenta cada grupo. Esta diversidad es la materia prima de un gran número de transacciones e intercambios conceptuales y materiales de todo signo que se dan entre grupos de investigación.

Hull (1988) ha formulado ideas útiles acerca de la estructura démica de la ciencia y de las relaciones inter- e intra-démicas. En general, dice este autor, la cercanía de "nichos" entre dos grupos hace más probable, como en el caso biológico, la competencia; ésta irrumpe sobre todo en los casos en que los resultados obtenidos por distintos grupos frente a un problema similar son diferentes. Me interesa, sin embargo, hacer énfasis en todas aquellas manifestaciones del comportamiento contrario, la cooperación, dado que éste es un importante mecanismo de cohesión y consolidación de una disciplina.

En la mayoría de las disciplinas biológicas la cooperación es resultado de los intercambios materiales y/o conceptuales entre dos o más grupos de investigación, ya sea que pertenezcan al mismo o diferente tipo de tradición. Se trata de un intercambio aproximadamente equivalente de capacidades, objetos, favores o resultados. Pero el tráfico de objetos y resultados científicos no solamente es resultado de la interacción entre grupos individuales,

sino de la estructura social del conocimiento. La publicación de resultados y procedimientos experimentales, la comercialización de artefactos tecnológicos y materiales, y la migración de investigadores en los diferentes centros de investigación, actúan como mecanismos de socialización del conocimiento, algunos de los cuales referiré en el siguiente apartado.

Estos intercambios de cosas, personas y resultados pueden analizarse más allá de las generalizaciones anteriores si se atiende al tipo de intercambios que se dan entre grupos pertenecientes a diferentes tipos de tradiciones. Hemos visto en los capítulos IV y V, por ejemplo, la frecuente "importación" de técnicas provenientes de las tradiciones experimentales a las tradiciones descriptivistas y teóricas, donde son adaptadas a los fines específicos de dichas tradiciones. Las relaciones "técnicas", a las que me referí en el apartado anterior por su papel en la unificación del dominio de una disciplina, implican también el desarrollo de relaciones "sociales" entre diferentes grupos de investigación e instituciones. Lo mismo ocurre con los intercambios de cosas (substancias, materiales) e información. Un ejemplo fueron los intercambios de diferentes especies de DNA entre el grupo de Harvard y el grupo de Washington a principios de los sesenta, sustentado en la alta migración de investigadores de uno a otro grupo. Pero los casos más sobresalientes de ese intercambio se dieron de las tradiciones experimentales a las descriptivistas: recuérdese el gran número de secuencias de globinas acumuladas por Zuckerkandl durante su estancia en Caltech, o la posibilidad de aplicar el programa para construcción de árboles filogenéticos de Fitch gracias a las secuencias de citocromo c obtenidas por Margoliash y su grupo.

En efecto, las tradiciones descriptivistas son grandes acumuladoras de resultados experimentales provenientes de otras tradiciones. A la vez, sus resultados son frecuentemente la antesala de desarrollos en las tradiciones teóricas. Los resultados de las tradiciones descriptivistas moleculares (hipótesis del reloj molecular y mecanismo de restricciones funcionales) fueron incorporados como las evidencias más importantes a favor de la Teoría Neutral de la Evolución Molecular. A cambio, las tradiciones teóricas proporcionaron -una vez hecha la síntesis teórica de la TNEM- el marco en el cual se definieron prioridades empíricas, técnicas y conceptuales para las demás tradiciones.

El conjunto de intercambios informales y constantes entre tradiciones fué condición para el establecimiento de relaciones y marcos de intercambio más sólidos o institucionalizados, que veremos a continuación.

7.1.3 Las instituciones de una disciplina

La creación de instituciones sociales, medios de comunicación eficientes y normas para la evaluación de resultados es necesaria para la consolidación de una disciplina científica. La estabilidad de esos elementos indica, asimismo, el grado de madurez de una disciplina. Si bien cada uno de esos elementos cumple funciones diferentes, éstas pueden caracterizarse como de tipo "social", dado que su existencia y solidez depende en buena parte del reconocimiento o legitimidad que tienen en la comunidad en cuestión. Al tratarse de estructuras científicas, sin embargo, ese reconocimiento no puede desligarse de los logros y prácticas científicas, ni de la identidad socio-profesional de los miembros de esa comunidad. Es así que la fundación de sociedades científicas, por ejemplo, no suele ser suficiente para conformar una disciplina científica¹.

El reconocimiento o consenso que tienen esas estructuras sociales en una comunidad es proporcional a la consolidación y madurez de la disciplina; dicho consenso debe ser suficiente como para contener y guiar las expresiones y prácticas de los científicos y los grupos individuales, pero no puede ser de tal modo excesivo o rígido como para impedir la diversidad necesaria para la construcción de conocimiento. Así pues, las estructuras sociales son una especie de líneas de frontera que contienen las diferentes manifestaciones de una disciplina y que marcan el contexto en el cual se produce conocimiento. Las instituciones sociales son, como las técnicas y los intercambios entre grupos, parte de las restricciones que el mundo social-natural impone al conocimiento y que, como hemos visto, éste conocimiento modifica continuamente. Véamos con un poco de más detalle cómo actúan estos mecanismos para cohesionar una disciplina.

¹ El ejemplo de Smocovitis (1992) en la fundación de la biología evolutiva es ilustrativo. Mientras no hubo un conjunto de "principios universales" reconocidos por los biólogos, no existió la unidad de la disciplina, pese a las diversas sociedades que se crearon con ese fin.

La creación de medios de comunicación adecuados a una comunidad con intereses semejantes es uno de los ingredientes de la construcción social de conocimiento que marcan con mayor nitidez los límites de una disciplina. Historiadores y filósofos (Kuhn 1962, Hull 1988, Smocovitis 1992, 1994, entre otros) han señalado el papel de boletines, revistas, libros, antologías y reuniones periódicas en la construcción de un lenguaje y un mundo de objetos comunes. Cada uno de éstos medios de comunicación tiene una función específica y cubre diferentes necesidades en las distintas etapas de una comunidad en proceso de consolidación. Por lo general los boletines y la comunicación informal y directa marcan, a falta de otros medios, la primera etapa en la conformación de una comunidad. En Smocovitis (1992) se presenta un buen ejemplo del papel de los boletines en una situación de emergencia (la guerra) para una comunidad naciente, la de los evolucionistas. En el caso de la Evolución Molecular hemos visto que los diferentes científicos y grupos intercambiaban continuamente resultados y materiales de manera directa e informal en los primeros años de la década de los sesenta. Zuckerkandl, por ejemplo, siendo huésped del laboratorio de Walter Schroeder en CalTech, tuvo acceso a los datos sobre la estructura de la alfa-globina humana en 1961. Asimismo, cuando Max Delbrück, también de CalTech, regresó de una estancia en Munich, trajo consigo la secuencia de los primeros 30 aminoácidos de la cadena de beta-globina obtenida por Gerhard Braunitzer. Con ambas secuencias Zuckerkandl lanzó la hipótesis de que las dos cadenas eran resultado de una duplicación génica, y que la comparación de secuencias podría servir para establecer relaciones cuantitativas precisas entre especies. Este ejemplo ilustra no sólo el tipo de intercambios materiales y de información entre grupos y científicos al cual ya nos hemos referido, sino el soporte institucional en el que se dan esos intercambios: la localización de Zuckerkandl en CalTech, una de las instituciones científicas más prestigiadas en el campo de la biología molecular, bajo la égida de Linus Pauling, nos refiere a un contexto social altamente favorable para establecer relaciones de todo tipo³.

³ El papel que jugaron algunas instituciones de élite como CalTech en la molecularización de la biología ha sido ampliamente documentado (Olby 1974, Abir-Am 1982b, Kay 1993, Rasmussen 1993). La pertenencia a estas instituciones y grupos era, por ejemplo, una de las condiciones para tener acceso a ciertas tecnologías especialmente costosas y que requerían de auxilio técnico especial, como la ultracentrífuga, el microscopio electrónico y el aparato de Tiselius. Asimismo, eran

Cuando en una etapa posterior aumentó el número de grupos y científicos interesados en aplicar las técnicas moleculares a la solución de problema evolutivos la comunicación informal dejó de ser suficiente. Los resultados de la naciente comunidad eran publicados, como suele ocurrir, en revistas científicas de corte "general", en revistas pertenecientes a otras disciplinas como la bioquímica y la biofísica, o en medio de antologías más relacionadas con la biología molecular. Así, los trabajos pioneros del campo se publicaron en Proceedings of the National Academy of Science, Science, Genetics o el Journal of Molecular Evolution o en antologías como la de Chargaff y Davidson (1960)³.

En 1964 Henry Vogel, de la Universidad de Rutgers en Nueva York, organizó ahí el primer congreso enteramente dedicado a la evolución molecular, al cual he citado en varias ocasiones. Si bien el título de las memorias, "Evolving Genes and Proteins", se refiere al dominio de la nueva disciplina (las macromoléculas informacionales), los asistentes y los resultados que se presentaron ahí fueron bastante heterogéneos. Habían acudido desde representantes notables de la Síntesis evolutiva como Mayr y Simpson, hasta bioquímicos y biólogos moleculares interesados en la evolución del metabolismo intermediario (ver la intervención inaugural de E. L. Tatum en Bryson y Vogel 1965). A pesar de esta curiosa mezcla, y de que los arquitectos de la Síntesis se mostraron sumamente escépticos al enfoque molecular, fué en ese Congreso en donde por primera vez se reunieron gente como Thomas H. Jukes, Emile Zuckerkandl y Emanuel Margoliash para discutir los procesos de la evolución molecular.

Las memorias del Congreso de Rutgers, sin tener el caracter sintético que tuvieron las del Congreso de Princeton (1947) para los evolucionistas organísmicos, fueron un parteaguas en la

los miembros de estas instituciones quienes compartían, antes de su publicación, los resultados de su trabajo en las diferentes reuniones y simposios anuales (como el Symposio de Biología Cuantitativa organizado todos los veranos en Cold Spring Harbor).

³ En Suárez (1992) he documentado un caso similar, el de la biología molecular en los años cuarenta e inicios de los cincuenta. Los miembros de ese campo publicaban preferentemente en revistas "generales" como Science, Nature, Cold Spring Harbor Symp. of Quant. Biology o Proceedings of the National Academy of Science, USA, o en revistas de otras comunidades como Genetics o el Journal of Bacteriology. En Hull (1988) también se documentan las revistas utilizadas por los miembros de nuevas comunidades (los feneticistas y los cladistas) antes de contar con una revista propia.

dinámica de la entonces creciente comunidad. Los datos del último lustro de muchos grupos se publicaron ahí y se pusieron a la disposición de quien los requiriera. Como vimos, Kimura y Ohta, por ejemplo, se basaron en los datos ahí publicados para calcular la tasa de evolución molecular que los llevaría a la teoría neutral. Y King y Jukes obtuvieron también de los datos ahí publicados la mayoría de las evidencias para su propia versión de la teoría neutral. Casi al mismo tiempo, se publicaron los atlas de secuencias de O. Dayhoff, que se actualizarían continuamente para ser utilizados por la nueva comunidad (por ejemplo, Dayhoff 1969).

Los libros "temáticos" sobre la evolución molecular tienen una historia diferente. Probablemente el primer libro en torno al uso de caracteres moleculares para abordar problemas evolutivos fué escrito por George Nutall y publicado en 1904 (Nutall 1904). Otros libros posteriores fueron los de Florkin (1949), Anfinsen (1959) y Wilson y Kaplan (1964). Sin embargo, estos libros se encuentran "fuera" de lo que hoy se conoce (y aquí hemos considerado) como Evolución Molecular. Se trataba de intentos por utilizar y explicar evolutivamente datos bioquímicos, tales como la determinación de homologías mediante reacciones serológicas (Nutall 1904, Wilson y Kaplan 1964), o la evolución del metabolismo intermediario en diferentes linajes (Florkin 1949). Ninguno de estos libros incluía el concepto de macromoléculas informacionales. Solamente Anfinsen (1959) hablaba de la importancia de las proteínas como caracteres evolutivos. En cambio, el libro de Thomas H. Jukes (1966) se distinguió por eso; incluía una combinación de temas, como el origen de la vida y la estructura del DNA, pero su peso estaba en los nuevos datos evolutivos obtenidos con las técnicas de la biología molecular. Es por eso que ese libro de Jukes puede incluirse ya dentro de la nueva disciplina, si bien su papel en la comunicación de resultados fué limitado. Los libros de texto, por supuesto, son posteriores (Crow y Kimura 1970^{*}, Kimura 1983, Hartl y Clark 1989, Li y Grauer 1991). Estos marcan la consolidación de la Evolución Molecular como un conjunto de prácticas, principios y medios técnicos y analíticos estabilizados y reproducibles (en este caso por los nuevos miembros de la disciplina) para abordar y

* Este libro de Crow y Kimura, "An Introduction to Population Genetics Theory", en realidad era todavía un texto de genética de poblaciones escrito en el marco de la escuela clásica. Sin embargo, señalaba la importancia de los datos moleculares.

solucionar problemas.

Sin embargo, el medio más eficaz para la comunicación entre los miembros de una comunidad y para la construcción de normas de calidad de una disciplina son las revistas especializadas. En 1971 Emile Zuckerkandl, entonces de regreso en Montpellier, se convirtió en el Editor del Journal of Molecular Evolution⁵. Los otros editores eran G. Braunitzer (del Instituto Max Planck de Bioquímica), Richard E. Dickerson (de CalTech), Jack Lester King (de la Univ. de California en Santa Barbara) y Cyril Ponamperuma (de la Univ. de Maryland). El origen y los intereses de este grupo de editores ilustra el carácter unificador de intereses que tenía la nueva revista. Braunitzer era un bioquímico que aplicaba las técnicas de secuenciación de aminoácidos con fines comparativos; Dickerson trabajaba en la estructura tridimensional del citocromo c y en las restricciones funcionales de ésta proteína; King, como vimos, se había formado como genetista de poblaciones experimental; y Ponamperuma estaba interesado en el problema del origen de la vida y la evolución bioquímica. En la fundación de la revista intervinieron personalidades como A. I. Oparin y evolucionistas tradicionales como L. Stebbins y J. F. Crow; lo cual, indudablemente, dotaba de prestigio a la nueva publicación. Sin embargo, predominaban los nuevos evolucionistas moleculares, entre los cuales destacaban R. Britten, F. Doolittle, W. M. Fitch, T. Jukes, M. Kimura y C. R. Woese; todos ellos habían hecho aportaciones importantes a la construcción de la Evolución Molecular. La diversidad de sus intereses parecía asegurar la pluralidad del J. of Molecular Evolution y la calidad de lo que ahí

⁵ De acuerdo a Walter Fitch (1994, comunicación personal), Kluwer Publishers se acercó a Emile Zuckerkandl para proponerle la creación de una revista especializada en evolución molecular. Esto explicaría, según Fitch, que la revista de la disciplina haya precedido a la fundación de alguna sociedad profesional. Sin embargo, no he podido corroborar esta versión con Zuckerkandl, y debe tomarse en cuenta que Walter Fitch y M. Nei fundaron en 1984 la segunda revista de la disciplina, Molecular Biology and Evolution. Este hecho debe verse como una especie de ruptura entre los miembros de la comunidad. La razón que siempre ha aducido Fitch para explicar la fundación de la nueva revista son los altos costos del J. Mol. Evol. de Kluwer. En 1994 aparecieron, como he señalado, otras dos revistas relacionadas con la disciplina: Journal of Molecular Ecology (que trata aspectos de genética de poblaciones) y el Journal of Molecular Phylogeny (dedicada a la evolución de macromoléculas y la construcción de filogenias moleculares).

se publicaba⁶.

La conformación de un comité editorial prestigiado por sus logros de la década anterior permitía consolidar una identidad socio-profesional con un elevado status dentro de las disciplinas experimentales. La creación de la revista, además, coincidió con el inicio del debate entre neutralistas y seleccionistas y con el auge de la retórica de "superioridad" de los evolucionistas moleculares (capítulo VI). De este modo, el J. of Molecular Evolution se constituyó en una pieza clave tanto de la comunicación y la construcción de conocimiento, como del prestigio y la solidez de la nueva comunidad y su disciplina. Simultáneamente, la revista promovió la especialización y el establecimiento de criterios de calidad ("estándares") de la disciplina. La revista pronto se convirtió en uno de los foros en donde se dirimieron con mayor profundidad los argumentos del debate entre neutralistas y seleccionistas. La especialización de los argumentos requirió de árbitros y revisores ("pares") familiarizados con la discusión. Al hacerlo, la revista proporcionó un contexto social-científico en donde los evolucionistas organísmicos o los miembros de otras disciplinas cercanas (como la genética molecular o la bioquímica) ya no pudieron participar. Fue éste, por tanto, un importante factor del aislamiento intelectual entre la nueva disciplina y las disciplinas establecidas.

La conformación de élites científicas dentro de una comunidad, esto es, los miembros de comités editoriales, los investigadores con posiciones destacadas en las sociedades profesionales y, en general, los grupos e individuos con una posición privilegiada en las estructuras sociales de la disciplina, forma parte también de la consolidación de una disciplina. Estos grupos de autoridad conforman los comités de evaluación de los proyectos de investigación en una disciplina y de los resultados producidos por sus miembros. Diferentes autores han señalado los efectos de esta

⁶ La primera página del J. of Mol. Evol. señalaba: "This journal publishes articles in the following research fields: (1) Biogenetic evolution (prebiotic molecules and their interaction). (2) Evolution of informational macromolecules (primary through quaternary structure). (3) Evolution of genetic control mechanisms. (4) Evolution of enzyme systems and their products. (5) Evolution of macromolecular systems (chromosomes, mitochondria, membranes, etc.). (6) Evolutionary aspects of molecular population genetics." Esta lista representa, pues, el dominio que entonces, de manera laxa, comprendía la Evolución Molecular. En la actualidad los temas (1) y (5) forman parte de los estudios sobre Origen y Evolución Temprana de la Vida.

organización social de la ciencia en la construcción de conocimiento (Hull 1988, Kitcher 1992)'. Mediante la acción de esos grupos con autoridad se da, en gran parte, que una disciplina establezca las relaciones formales necesarias con otras instituciones sociales, tales como agencias gubernamentales y grandes fundaciones filantrópicas. Los casos en que el desarrollo de un área de conocimiento es prioritario para un Estado o una fundación filantrópica se encuentran suficientemente documentados (para el caso de la biología molecular y la Fundación Rockefeller ver Abir-Am 1982 y Kay 1993). Pero hace falta documentar también los casos en los que una disciplina como la Evolución Molecular o la biología evolutiva, aparentemente disciplinas "sin utilidad practica", pueden acceder a los proyectos de financiamiento gracias a que cuentan con una estructura consolidada y reconocida. Los grupos de poder de una disciplina constituyen un canal "natural" por el cual otros grupos de poder en otras áreas pueden canalizar y negociar recursos de todo tipo (financiero, técnico, institucional).

Al contar con instituciones, representantes y criterios de calidad reconocidos por los miembros de la comunidad, una disciplina es capaz de actuar como una estructura coherente capaz de establecer relaciones sociales con otras disciplinas o instituciones, y no sólo como un nuevo campo de investigación dentro de las disciplinas establecidas. Este reconocimiento social que tienen las disciplinas es mayor que el que tienen las tradiciones científicas por separado. El marco institucional de una disciplina, pues, es el contexto en el que se lleva a cabo una eficaz reproducción de las prácticas y objetivos de las tradiciones que la conforman.

7.2 Las disciplinas como especialización de la ciencia

La consolidación de una disciplina permite que se establezcan

⁷ Dejo fuera de esta discusión a los diversos autores que desde una postura crítica se han referido a las estructuras de poder de la ciencia (Foucault 1968, Latour 1987, etcétera). Ello se debe a que me interesa destacar que la organización del conocimiento en disciplinas es un medio eficiente para la producción de cosas y conceptos, dejando por ahora de lado problemas legítimos y actuales de los estudios de la ciencia, tales como la crítica a los productos científico-técnicos y el discurso de poder de la ciencia.

relaciones económicas, técnicas y sociales con instituciones diversas. Pero una disciplina también se puede relacionar con otras disciplinas en cuanto a su contenido cognitivo. Las teorías, las leyes, los fenómenos o las simples observaciones de una disciplina pueden encontrarse en relación con los elementos de otra(s) disciplina(s). Sin embargo, como vimos en el capítulo I, este hecho ha conducido a restringir el estudio de las disciplinas científicas a su papel en la integración o unidad de la ciencia (Burian 1993a, 1993b, Schaffner 1993, Van der Steen 1993). El modelo tradicional de unificación de la ciencia mediante el establecimiento de relaciones de reducción teórica ha sido superado y una de las alternativas más recurridas es el modelo de unificación sin reducción de Darden y Maull (1977). Debido a que éste ha sido el marco tradicional de la discusión filosófica sobre la estructura y la función de las disciplinas me voy a referir a dos aspectos del mismo: el papel que juega el reduccionismo en las relaciones entre disciplinas y en la estructura de éstas (especialmente en la Evolución Molecular), y la función -poco considerada, excepto por Bechtel (1993)- de la ruptura o desintegración del conocimiento en disciplinas. Como veremos, estas cuestiones cobran importancia en el caso de la Evolución Molecular, cuya estructura, estrategias de investigación, tipos de explicaciones y objetos son una síntesis entre lo que Mayr ha llamado "biología de causas últimas" y "biología de causas próximas".

7.2.1 Reduccionismo y disciplinas biológicas

Como hemos visto en los capítulos anteriores, el caso de la Evolución Molecular se suma a otros (Maull 1974, Darden y Maull 1977, Burian 1993b, Bechtel 1993) en que la relación entre disciplinas y teorías no tiene la naturaleza unívoca que se le atribuye en la concepción ortodoxa de las disciplinas (ver capítulo I). Además, la restricción de las relaciones entre disciplinas a la reducción teórica deja de lado otros tipos de reducción que parecen ser más frecuentes e interesantes en las disciplinas biológicas. En particular, esa restricción obstaculiza el análisis del tipo de reduccionismo que parece más común en la biología: el reduccionismo explicativo, así como la reflexión acerca de los aspectos metodológicos del reduccionismo, esto es, su función como estrategia de investigación (Wimsatt 1980, Sarkar 1989, 1991).

Si bien el modelo de reducción teórica de Nagel ha sido sometido a fuertes críticas por los filósofos de la biología (Hull, 1972, 1974, Kitcher 1984, Hull 1974), la mayoría de los autores han dejado de lado el análisis del papel que cumplen otros tipos de reduccionismo en la biología (con excepciones como Wimsatt 1976, Sarkar 1991). Sarkar (*ibid.*) distingue entre tres categorías de reducción: reduccionismo teórico, reduccionismo explicativo y reduccionismo constitutivo. La categoría de reduccionismo teórico incluye aquellos modelos que consideran la reducción como una relación entre teorías que puede involucrar explicación, en el sentido de que la teoría reductora explica a la teoría que es reducida (por ejemplo, Nagel 1961, Schaffner 1967, 1977). La categoría de reduccionismo explicativo se refiere a aquellos modelos que ven la reducción como una relación explicativa, en el sentido de que la entidad reducida es explicada por la entidad reductora, no importando si estas entidades son teorías, leyes, generalizaciones, mecanismos o incluso observaciones; en este sentido, el reduccionismo explicativo incluye al reduccionismo entre teorías pero no se restringe a él (por ejemplo Wimsatt 1976, Kauffman 1972, Sarkar 1989, 1991, 1992). Por último, los modelos de reduccionismo constitutivo sostienen que los sistemas de un nivel superior se encuentran compuestos por sistemas de un nivel inferior y son, al menos, compatibles con las leyes de éstos (ver Sarkar 1991).

Los modelos de reduccionismo explicativo de Wimsatt (1976) y Sarkar (1989, 1990, 1991) contienen elementos que forman parte de la concepción de disciplina que he presentado, la cual enfatiza los tipos de prácticas y resultados que efectivamente se llevan a cabo en el trabajo científico. Si bien no existen los biólogos ni los grupos que buscan la reducción de la genética mendeliana a la biología molecular, para muchos de ellos sí es un objetivo la explicación de un "epifenómeno" a partir de sus elementos o de las relaciones causales que se establecen entre sus partes (que pueden localizarse en un nivel inferior de complejidad). Ejemplos de este tipo de explicación son la síntesis de proteínas a partir de los sustratos (enzimas) que intervienen en ella; la explicación del desarrollo y la diferenciación a partir de los genes reguladores que intervienen; o la dinámica de una comunidad a partir de las interacciones entre las poblaciones que la componen. Debe notarse que este tipo de explicaciones son, con frecuencia (pero no

necesariamente), el resultado de estrategias de investigación reduccionistas, esto es, el resultado de una investigación cuya finalidad es la construcción de ese tipo de explicaciones, lo que conlleva a desarrollar técnicas y métodos adecuados para analizar y describir las partes de un proceso o de una estructura.

El reduccionismo explicativo y la aplicación de estrategias de investigación reduccionistas cumple diferentes funciones en las distintas tradiciones científicas. En las tradiciones experimentales el reduccionismo explicativo ocupa un lugar tanto en la descripción y explicación de fenómenos, como en el desarrollo de técnicas experimentales. Las estrategias de investigación más recurridas son reduccionistas, dado que la manipulación de fenómenos se lleva a cabo preferentemente mediante la manipulación (descomposición, rearrreglo, alteración) de sus partes.

Por ejemplo, en el capítulo II vimos que en los primeros estudios fisicoquímicos sobre la reacción de hibridación de ácidos nucleicos, el grupo de Harvard se propuso describir las condiciones experimentales en las que se presentaba regular y eficientemente este fenómeno. Marmur, Doty y Lane describieron los elementos del proceso de reasociación (el pH adecuado, el enfriamiento lento de la temperatura de la solución hasta aproximadamente 25°C por debajo de la temperatura de disociación, etcétera), y utilizaron diferentes métodos de medición (absorción de rayos uv, formación de bandas en la ultracentrifugación, y recuperación de la actividad biológica). La explicación de la reasociación consistió en describir la relación causal entre diversos elementos: el efecto de la menor temperatura en las colisiones entre las dos cadenas, la cual provoca una mayor probabilidad de colisión entre los nucleótidos complementarios de las dos cadenas, y la formación de puentes de hidrógeno gracias a las interacciones estereocómicas entre éstos. Pero esto no es todo. Cuando Spiegelman y Hall decidieron manipular el fenómeno estudiado por el grupo de Harvard para localizar el RNAm en el citoplasma bacteriano, esto es, cuando se atrincheró el fenómeno como parte de una técnica experimental, se eligieron sus propiedades fisicoquímicas, tales como la absorción de rayos uv, para medir la proporción en que ocurría. Spiegelman y Hall dejaron de lado las características biológicas del fenómeno, como la recuperación de la actividad transformadora del DNA renaturalizado, que también podría haber servido para medir la reacción de reasociación. Los motivos de esta elección, como

frecuentemente ocurre en la evolución de técnicas, fueron de tipo práctico. La medición de la absorción de rayos uv es un procedimiento rápido y sencillo en el que pueden ser detectadas variaciones muy pequeñas. No ocurre lo mismo con los experimentos de recuperación de la actividad transformadora del DNA, al cual hay que incubar en una solución bacteriana, esperar la reproducción de esa población, etcétera. Este proceso es más lento, está lleno de procesos sobre los que no se puede tener control (por ejemplo, la regulación del tamaño poblacional o de la tasa de reproducción de las bacterias), es menos reproducible y las variaciones pueden deberse a un gran número de factores.

Así pues, el atrincheramiento de la reacción de reasociación en las técnicas de hibridación, así como la evolución de estas, fué posible gracias a una de las características más frecuentes del cambio científico en las tradiciones experimentales. Me refiero a la adopción de **estrategias de investigación reduccionistas**. La caracterización de las propiedades fisico-químicas de un fenómeno tiene una serie de ventajas frente a la caracterización de sus propiedades biológicas. Como lo afirman Marmur y Lane, "estos estudios [los fisicoquímicos] permiten una descripción más cuantitativa del fenómeno [de la separación y reunificación de las cadenas complementarias del DNA]" (Marmur y Lane 1960, p.461). La caracterización fisico-química forma parte de una estrategia en la que se busca detectar las diferentes maneras en que un sistema es **descomponible en sus partes**. Solamente esta descomposición en partes permite su manipulación y la generación de variantes que eventualmente puedan llegar a atrincherarse (ver Wimsatt 1986, Martínez 1995b y Martínez y Suárez 1995). Las propiedades o variantes fisico-químicas, en general, son más fácilmente manipulables y descomponibles que las propiedades biológicas y por ello son generalmente "preferidas" por los biólogos de tradiciones experimentales.

En las tradiciones descriptivistas de la biología, como vimos en el capítulo IV, las explicaciones reduccionistas pueden cumplir una función importante en el desarrollo de hipótesis sobre los mecanismos de la evolución. En el caso de la Evolución Molecular, estas hipótesis se basan en la descripción de la estructura y función de las partes que explican su fijación, ya sea mediante la acción de la selección natural, o mediante la presión de mutación y la deriva génica. El ejemplo más notorio es el del mecanismo de

las restricciones funcionales propuesto por Zuckerkandl y Pauling. Este mecanismo permite explicar (reducir) una gran cantidad de observaciones y resultados, tales como la alta variabilidad de algunos sitios y regiones de las proteínas o la escasa variabilidad de los sitios activos de las enzimas a lo largo de la evolución.

Sin embargo, en el caso de las tradiciones descriptivistas de la Evolución Molecular una discusión que resulta más interesante es la del papel que juegan las estrategias de investigación reduccionistas en un campo que se había caracterizado por su metodología anti-reduccionista. La cuestión nos hace ver que el problema del reduccionismo es bastante más complejo de lo que con frecuencia se reconoce, y que el estudio empírico de casos específicos resulta sumamente fructífero.

Como vimos en el capítulo anterior, la posición de los evolucionistas tradicionales en su relación con la física y la química ha sido ambigua. Su postura ha sido de respeto hacia la metodología experimental y el enfoque reduccionista de la "biología de causas próximas", pero enfatizando la autonomía y legitimidad del método comparativo y anti-reduccionista de la "biología de causas últimas". En este sentido la Evolución Molecular es un "híbrido" extraño de esas dos biologías de las que ha hablado Mayr: es una disciplina con un enfoque experimental molecular, cuyo objeto es la explicación de un proceso típicamente biológico, la evolución. Esta mezcla es especialmente notoria en las tradiciones descriptivistas caracterizadas, como vimos, por el uso de técnicas moleculares en la solución de problemas tradicionales de la biología evolutiva. No fué casual, por eso, que las discusiones entre evolucionistas moleculares y organizmicos se hayan iniciado entre descriptivistas, dada la cercanía de los "nichos" de las dos comunidades.

La estrategia de los descriptivistas moleculares (Zuckerkandl et al, 1960, Zuckerkandl y Pauling 1965, Margoliash y Smith 1965, Fitch y Margoliash 1967) era en varios sentidos reduccionista. Recuérdese que entre las "ventajas" de su enfoque estaba la posibilidad de construir filogenias utilizando unicamente los datos comparativos de un solo gen o proteína. Esto contrastaba notablemente con la metodología de los taxónomos tradicionales, cuyos árboles filogenéticos y clasificaciones se consideraban más robustos entre más tipos de evidencias incorporaran (indicios paleontológicos, anatómicos, embriológicos, bioquímicos). La

estrategia reduccionista de los taxónomos moleculares permitió el desarrollo de complejos algoritmos para elaborar clasificaciones, el desarrollo de criterios cuantitativos (muy cercanos a los de la escuela feneticista) y la formulación cuantitativa de principios como el de parsimonia. Esto les permitió acumular rápidamente una serie de triunfos (como las filogenias bacterianas) y de argumentos de "superioridad". Así, la estrategia reduccionista fué sumamente efectiva en el desarrollo de las tradiciones descriptivistas moleculares; sin embargo, cada vez más los problemas a los que se enfrentaron estos taxónomos los fueron acercando a los problemas de los taxónomos tradicionales. En la actualidad, la construcción de filogenias moleculares cada vez más precisas se efectúa incorporando otro tipo de datos biológicos (ciclos y hábitos de vida de las especies, caracteres morfológicos, etc.)⁸, de modo tal que el "ideal" reduccionista de los taxónomos moleculares de los años setenta es escasamente defendido.

En conclusión, la reducción explicativa puede proporcionar explicaciones causales que unifican, al menos parcialmente, los dominios de diferentes tradiciones o de diferentes disciplinas. La implementación de estrategias de investigación reduccionista es, además, uno de los medios más afectivos en la construcción de conocimiento técnico y conceptual. Creo que ya es tiempo, como señala Wimsatt (1976), de reconocer el valor que han tenido las explicaciones y las estrategias reduccionistas en la práctica real de los científicos, así como los sesgos que esto ha inducido en el contenido de diversas disciplinas (especialmente biológicas).

7.2.2 La autonomía disciplinaria como estrategia

La unificación de las explicaciones de la ciencia ha sido considerada, generalmente, como un ideal regulativo o un objetivo deseable del conocimiento científico. Sin embargo, sería importante emprender un estudio de casos específicos de la historia de la ciencia con el objeto de determinar en cuáles de ellos efectivamente ha intervenido este ideal. Poco se ha hecho, por ejemplo, por analizar los efectos epistémicos y estratégicos de lo

⁸ Por supuesto, la calibración de los tiempos de divergencia en una filogenia molecular siempre ha requerido de los datos del registro fósil, esto es, de las técnicas de la paleontología.

que Bechtel (1993) ha llamado la "desintegración de la ciencia", esto es, la *especialización* de la ciencia en disciplinas. Paradójicamente, la desintegración de las ciencias en disciplinas particulares muchas veces es resultado de la unificación de dos o más campos de investigación y, por supuesto, es producto de la integración de diferentes tradiciones⁹.

El estudio de la evolución a nivel molecular formaba parte del horizonte de investigación de los evolucionistas tradicionales y de los bioquímicos y los biólogos moleculares a inicios de los años sesenta. A pesar de que los arquitectos de la Síntesis se mostraban escépticos al enfoque molecular, no puede afirmarse que la posibilidad de integrar este dominio en su teoría general no constituyera también para ellos una estrategia deseable. Estaba claro, por ejemplo, que la determinación "directa" de la cantidad de variabilidad genética era el medio por el cual se resolvería la disputa entre la escuela clásica y la balanceadora. La adaptación bioquímica de los organismos a su medio ambiente, que se encontraba a la base de su adaptación fisiológica, era también otro de los procesos que resultaban más atractivos en los estudios evolutivos después de los años cincuenta (ver la intervención de Tatum en Bryson y Vogel 1965). Por último, los avances de la genética molecular a partir del modelo de Watson y Crick, y el vislumbramiento de todo un aparato molecular que "traducía" la información del genotipo al fenotipo, representaban un nuevo horizonte de fenómenos y procesos básicos de la evolución que había que enfrentar.

Existía, pues, todo un nivel de organización de los procesos evolutivos que era deseable estudiar. Un buen número de científicos, localizados en los límites de diferentes disciplinas, se encontraban en posibilidad de hacerlo a principios de la década de la década de los sesenta. Los proyectos de investigación en esa dirección no se seguían de un cuerpo teórico (excepto en el caso de la discusión entre la escuela clásica y la balanceadora), sino más

⁹ Las conclusiones de Bechtel (1993) acerca del origen de la biología celular coinciden en este punto con mis conclusiones sobre el origen de la Evolución Molecular. La diferencia más notoria es, como señalé en el capítulo I, que la biología celular es una disciplina que integró exclusivamente tradiciones experimentales. Los puntos de vista de Bechtel (1993), desarrollan la alternativa de integración de disciplinas de Darden y Maull (1977) en el sentido que lo he hecho: el énfasis en las prácticas sociales y científicas y en las técnicas y artefactos que una comunidad usa e intercambia para abordar un dominio.

bien de las nuevas posibilidades técnicas y conceptuales que eran el resultado del desarrollo acelerado de la biología molecular en los años inmediatamente anteriores. El uso y adaptación de las nuevas técnicas moleculares a algunos de los problemas tradicionales de la biología evolutiva marca el inicio de la constitución de la Evolución Molecular y de la integración (más que unificación) de un conjunto de tradiciones, provenientes de diferentes disciplinas, alrededor de un nuevo dominio de investigación.

Así pues, la integración sin reducción de varias disciplinas, entre las que destacaban la biología evolutiva, la bioquímica y la genética molecular, se dió como un conjunto de interacciones técnicas y conceptuales locales, y no como una relación entre teorías. Se tomaron prestados conceptos y términos que posteriormente se modificaron en el nuevo contexto ("mutación", "gene", "homología", por ejemplo), se usaron y desarrollaron técnicas de la bioquímica (la electroforesis y la secuenciación de aminoácidos), de la inmunología (las técnicas de afinidad serológica) y de la genética molecular (la hibridación de ácidos nucleicos) entre otras, y se aplicaron fragmentos de diferentes teorías a la resolución de problemas (por ejemplo, la teoría de la cinética química o los modelos matemáticos de la biología evolutiva).

La integración de recursos de diferentes disciplinas en el estudio de un conjunto de problemas no condujo a la desaparición o al reemplazamiento de ninguna de las disciplinas establecidas, ni de ninguno de los marcos teóricos existentes. Mientras que el modelo reductivo de la unificación de la ciencia de Nagel parece implicar la disminución del número de campos de investigación y de disciplinas hasta, idealmente, conducir a la construcción de un solo territorio teórico, lo que aquí ocurrió fué la consolidación de una nueva disciplina. Lo que emergió de esta integración no fué una teoría de un nivel superior, sino un cuerpo de conocimiento de diversos tipos unificado por explicaciones más o menos locales y por medios técnicos y de análisis.

Bechtel (1993) ha dado lo que me parecen buenas razones para explicar este hecho. La enorme cantidad de técnicas experimentales, artefactos, métodos de análisis y conjuntos de observaciones y conceptos que es necesario aprender a usar para dominar un campo de investigación hace necesaria, y en cierto sentido saludable, la

especialización de los científicos. Las revistas especializadas del campo, el desarrollo de criterios de calidad y, como vimos, el desarrollo de debates, contribuyen a una mayor especialización y cohesión de los miembros de una comunidad. Con frecuencia los científicos apenas alcanzan a revisar los artículos que los mantienen al tanto de la situación general de su disciplina, y solo se encuentran inmersos en la situación de su campo específico de investigación. Son pocos los científicos que por su formación y por su situación especial en la disciplina son capaces de tener un panorama lo suficientemente amplio y completo de su disciplina.

Los intercambios con los miembros de otras disciplinas no ocurren solamente porque sea en sí misma deseable la cooperación o la unidad de la ciencia. Generalmente es costoso salirse del propio campo para explorar más allá de él. Los intercambios y los "cruces de fronteras" entre disciplinas se llevan a cabo cuando la naturaleza de los problemas que enfrenta un grupo de investigación requiere de los instrumentos técnicos o conceptuales de otra disciplina. Entonces se aprenden a utilizar y se adquieren esos medios, se colabora con otros grupos o se "importa" un científico formado en la otra disciplina. La evolución de técnicas y artefactos es un catalizador efectivo de tales intercambios, ya que abre la posibilidad de enfrentarse a problemas que previamente podrían haber caído fuera del dominio de la disciplina original; este es el caso de los numerosos bioquímicos y genetistas moleculares que concientes del potencial de sus técnicas para un sinnúmero de problemas se abrieron camino en territorios que habían pertenecido a la biología evolutiva. Sin embargo, una vez que se han estabilizado los problemas, el tipo de técnicas y otros medios, estos intercambios tienden a reducirse, contribuyendo así a la cohesión y a la relativa autonomía de una disciplina científica.

CONCLUSIONES

La existencia de las disciplinas científicas como estructuras que guardan una relativa independencia entre sí es algo ampliamente reconocido en la práctica científica. Sin embargo, como vimos en el capítulo I, el estudio de esas estructuras y de su papel en la dinámica científica había sido obstaculizado por la concepción de que el papel de las prácticas y de otros aspectos no-teóricos de la ciencia se reduce a cuestiones relacionadas con la relevancia de las teorías.

Esa situación ha cambiado en los últimos años. Numerosos estudios han documentado el carácter local de la dinámica científica y han enfatizado la heterogeneidad o disgregación de la ciencia, tanto de sus objetivos, métodos y prácticas, como de sus instrumentos, problemas y teorías. En el centro de esta imagen fragmentada de la ciencia el tema de las disciplinas científicas cobra importancia y se transforma en un reto en los estudios sobre la ciencia. Como señala Lencoir (1993), la "suave integración de los diferentes aspectos de la ciencia, que se daba por un hecho en los enfoques en que dominan las teorías, se convierte ella misma en objeto de investigación [...]. Dentro del complejo de problemas generados por la disgregación de la ciencia, la disciplina emerge como un sitio crucial" (p.71). Como vimos a lo largo de este trabajo, el reto de la heterogeneidad de la ciencia puede enfrentarse caracterizando a las disciplinas como las estructuras que surgen y se estabilizan a través de las interacciones entre diferentes tipos de prácticas y habilidades que se articulan en tradiciones.

En los capítulos anteriores he hecho ver cómo esa articulación se estableció y fructificó en el caso de la formación de la Evolución Molecular. En estas conclusiones quisiera abundar en algunas de las implicaciones que en relación a cuestiones de cambio científico puede tener un modelo historiográfico como el que me ha servido de guía a lo largo de esta tesis. En particular, me voy a restringir a elaborar las implicaciones del material presentado en relación a un concepto central en muchos modelos de cambio científico, el concepto de *dominio*.

Como vimos, la Evolución Molecular es una disciplina que muestra una gran heterogeneidad en sus prácticas y en los objetivos epistémicos de su comunidad. Los evolucionistas moleculares están

interesados en elaborar árboles filogenéticos basados en información molecular, en comprender la evolución de las macromoléculas informacionales, en elaborar modelos de variabilidad genética, en conocer los mecanismos de la evolución a nivel molecular y en una serie de otros problemas más particulares. Algunos de esos problemas, de hecho, se encuentran en las fronteras de sus relaciones con otras disciplinas; ejemplos en ese sentido serían el del origen de la vida o el de la evolución del metabolismo. A la cuestión de qué factores explican la cohesión de una comunidad alrededor de problemas tan distintos, considero que hay dos factores importantes, estrechamente relacionados, que explican la consolidación de la Evolución Molecular como disciplina: por un lado, la construcción de un dominio con elementos comunes para un conjunto de tradiciones y, por otro, la conformación de una identidad socio-profesional articulada alrededor de problemas relacionados con ese dominio y asociada a un marco institucional en el cual tienen "lugar" las interacciones entre tradiciones.

El concepto de dominio de Shapere (1984), que originalmente se refería al dominio de teorías, puede generalizarse en el sentido en que lo hace Bechtel (1993) para referirse al dominio de una disciplina. Sin embargo, al inicio de esta tesis señalé que a diferencia de Bechtel (1993) me interesaba hacer un mayor énfasis en el hecho de que el dominio de una disciplina es el producto de un proceso de construcción. En los trabajos de Bechtel este concepto tiene un carácter predominantemente *enumerativo*: se trata de un grupo de elementos que forman el objeto de investigación de una disciplina. En mi modelo de las disciplinas, en cambio, el dominio es el punto de contacto entre diferentes tradiciones científicas y la construcción de esa coincidencia es un factor explicativo de la conformación de una disciplina. El concepto de dominio es, pues, parte importante de una explicación diacrónica de cómo ocurre la construcción de conocimiento a través de la formación de disciplinas y de cómo se conforma la identidad socio-profesional que comparten un grupo de tradiciones.

Bajo esta perspectiva el concepto de dominio de una disciplina adquiere una serie de características. El dominio no puede consistir, por ejemplo, en un conjunto fijo y común de elementos respecto a los cuales exista un grupo de problemas que compartan diferentes tradiciones. Por una parte, el carácter local de la

construcción de conocimiento implica que las diferentes tradiciones conserven un dominio relativamente propio y que solamente algunos de los elementos del dominio de la disciplina sean comunes a muchas de las tradiciones que la integran. Por otra parte, la construcción de conocimiento significa que continuamente se incorporan nuevos elementos al dominio, mientras que otros dejan de ser considerados relevantes, lo cual genera nuevas condiciones para la construcción de otros elementos. Todo ello transforma las relaciones entre elementos (por ejemplo, su importancia relativa) y por lo tanto los problemas de distintos tipos que se formulan las diferentes tradiciones. Eso ocurre especialmente en el periodo de conformación de una disciplina pues, como señalé, la estabilización de un dominio es parte de la consolidación de la misma. Sin embargo, la articulación del dominio de una disciplina es un proceso continuo; en diferentes etapas predominan diferentes elementos y relaciones entre elementos y eso delimita el carácter cambiante de los problemas que enfrentan las tradiciones de esa disciplina y que una comunidad, a través de sus instituciones, reconoce como relevantes. Así pues, solamente es posible hablar de los problemas de una disciplina si pensamos en un corte sincrónico del dominio.

Pasemos a ver de qué manera estas ideas adquieren relevancia en el caso específico de la Evolución Molecular. Si bien en los capítulos II al VI ilustré diferentes aspectos de la construcción del dominio de esa disciplina como resultado de la interacción entre diferentes tradiciones y grupos de investigación, aquí me interesa resumir, de manera concisa, la construcción del dominio conformado por las observaciones y teorías específicas de esa disciplina. A partir de esta reconstrucción más abstracta de la historia que he narrado en esos capítulos espero que quede clara la pertinencia del modelo de disciplinas como integración de tradiciones para problemas de cambio científico.

Propongo que consideremos tres etapas de la construcción del dominio de la Evolución Molecular. Esas etapas no necesariamente se cumplieron de manera simultánea por las diferentes tradiciones y no pueden verse como una secuencia cronológica estricta; como señalé, la independencia relativa de cada uno de los tres tipos de tradiciones impide una dinámica coordinada entre ellas, sobre todo en los inicios de la disciplina. Más aún, en diferentes etapas de la conformación de la Evolución Molecular diferentes tradiciones han tomado la "delantería" en la dinámica de lo que sería después

una disciplina relativamente cohesionada. La coordinación o integración de los ritmos y problemas de los tres tipos de tradiciones es, más bien, la cuestión que tenemos que explicar. Es importante, además, no olvidar que al considerar a la construcción de un dominio como un proceso, un mismo elemento puede atravesar diferentes etapas y transformarse o sugerir diferentes tipos de problemas.

Las tres etapas del proceso de construcción del dominio de la Evolución Molecular fueron:

a) la apertura del nivel de organización molecular a la investigación evolutiva gracias a la utilización de nuevas técnicas experimentales

b) el establecimiento de nuevos elementos en un dominio propio, y

c) la formulación de problemas relativos a las relaciones entre los elementos del nuevo dominio.

La primera etapa es muy semejante al proceso que Bechtel (1993) señala como el inicio de la biología celular: la introducción de técnicas y tecnología que permiten el estudio de un nuevo nivel de organización. En la Evolución Molecular esa etapa inicia en la década de los sesenta cuando diferentes tradiciones experimentales comenzaron a ocuparse de problemas que hasta entonces habían sido objeto de disciplinas establecidas como la taxonomía, la paleontología y la genética de poblaciones. Para abordar tales problemas esas tradiciones experimentales utilizaron técnicas desarrolladas originalmente en otras disciplinas, como la bioquímica y la genética molecular. Este proceso marca el inicio de la "molecularización" de la biología evolutiva (capítulo II): la entrada de los biólogos moleculares a la biología evolutiva guiada por la convicción de que sus técnicas permitirían atacar los problemas en el nivel de organización que se consideraba fundamental para comprender el proceso evolutivo: el nivel de los genes y, en general, de las moléculas informacionales.

Otra característica de la primera etapa es que cada tipo de tradición se enfocó a resolver problemas para los cuales no era necesaria, en buena medida, la cooperación con otras tradiciones. Entre esos problemas estuvieron los intentos por cuantificar las homología genéticas y en general las similitudes moleculares utilizando las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos, la técnica de fingerprinting y las técnicas de secuenciación de

aminoácidos; asimismo, en esa etapa encontramos los primeros usos de datos moleculares en la elaboración de modelos teóricos (Kimura 1961) y los intentos por medir la variabilidad genética presente en las poblaciones naturales. Un elemento de lo que sería el dominio de la Evolución Molecular cumplió (y aún cumple) un papel central en la primera etapa. Se trata del concepto de moléculas informacionales. Alrededor de este concepto se dirimen aspectos centrales de la legitimidad y el status socio-profesional de la nueva disciplina; me voy a referir brevemente a ellos para más adelante volver a las otras dos etapas de la construcción del dominio.

El concepto de moléculas informacionales era ya un elemento en el dominio de otras disciplinas. Lo que los evolucionistas moleculares llamaron moléculas informacionales había sido parte del dominio de la biología molecular al menos desde la década de los cincuenta y el concepto también estaba implícito en la biología evolutiva a partir de la Síntesis de los cuarenta. Sin embargo, el uso que le dieron los evolucionistas moleculares a ese concepto fue novedoso puesto que se sustentaba en la idea de que la comparación de moléculas informacionales constituía un tipo de información "directa" del proceso de la evolución y, por tanto, "superior" al que proporcionaban cualquier otro tipo de caracteres¹. Este es un rasgo característico de la formación del dominio de la Evolución Molecular y de la conformación de la identidad socio-profesional de sus miembros: la idea de que el objeto de estudio de ese grupo de tradiciones constituye un nivel de organización fundamental y autónomo respecto a otros niveles para la explicación del proceso evolutivo². Con el concepto de moléculas informacionales, los evolucionistas moleculares sostenían haber localizado tanto un nivel fundamental para estudiar los mecanismos de la evolución, como un nivel de organización que podía abordarse de manera independiente a los otros niveles de organización de los seres vivos. Estas eran buenas razones para reclamar un territorio

¹ En los capítulos IV y VI me referí a los argumentos en favor de esta "superioridad" esgrimidos por los evolucionistas moleculares (en especial, ver Zuckerkandl y Pauling 1965a).

² Como bien ha señalado Bechtel (1993), el dominio de una nueva disciplina no necesariamente se asocia con la apertura de un nivel de organización a la investigación. El dominio de algunas disciplinas biológicas se localiza en varios niveles de organización y diferentes disciplinas (como la genética molecular o la Evolución Molecular) estudian diversos aspectos de un mismo nivel de organización.

autónomo al de las disciplinas tradicionales de la biología evolutiva y, como vimos en el capítulo VI, se convirtieron en la base de la retórica en contra de los evolucionistas organísmicos. No es casual que el núcleo de la disputa entre neutralistas y seleccionistas haya sido precisamente ese: que los mecanismos de la evolución molecular se encontraban *desacoplados* de los mecanismos que actúan a nivel de los organismos.

La utilización de técnicas moleculares para resolver problemas tradicionales de la biología evolutiva fue el contexto en el cual surgieron nuevos problemas y se estabilizaron nuevos elementos del dominio de la Evolución Molecular. Esto constituye la segunda etapa en la construcción del dominio de esta disciplina. Algunos de esos problemas fueron (como vimos en los capítulos II, III y IV) típicamente experimentales, tales como el desarrollo de nuevas técnicas de hibridación o de secuenciación o la construcción de artefactos tales como bombas de presión y columnas de separación de ácidos nucleicos. La solución de esos problemas condujo, a su vez, a la estabilización de fenómenos característicos de los procesos evolutivos a nivel molecular, tales como el **DNA satélite**. El **DNA satélite**, a diferencia de las moléculas informacionales, es un elemento del dominio de la nueva disciplina que resultó de la investigación propiamente molecular de la evolución.

Otros problemas, en cambio, no eran de tipo experimental, sino que surgieron frente a la posibilidad de contar con datos más adecuados para el estudio de diferentes aspectos de la evolución molecular. Esos datos permitieron desarrollar mejores criterios de análisis¹ y eventualmente sugirieron nuevas explicaciones. Por ejemplo, el cálculo de las tasas de evolución a nivel molecular y la medición de la variabilidad genética presente en las poblaciones naturales (problemas pertenecientes a la primera etapa) condujeron al establecimiento de la hipótesis del reloj molecular y al descubrimiento de una enorme variabilidad genética, respectivamente. Ambos son elementos característicos de la investigación de la nueva disciplina y, en ese sentido, pertenecen a la segunda etapa en la construcción de su dominio. Más aún, ambos se encuentran entre los hechos más importantes que busca explicar la Teoría Neutral de la Evolución Molecular². Esta teoría, como

¹ Estos hechos son, en este sentido, parte del dominio de la Teoría Neutral. En este caso el concepto de dominio sería el desarrollado por Shapere.

vimos, es el resultado de la integración de numerosos resultados obtenidos en años anteriores por las tradiciones descriptivistas y experimentales. Esa labor de integración a través de la elaboración de modelos teóricos generales es la función principal de las tradiciones teóricas, cuyo objetivo consiste en construir explicaciones que abarquen el mayor número posible de elementos del dominio de una disciplina. Como vimos, la articulación de la Teoría Neutral generó, a su vez, un enorme grupo de problemas para la nueva disciplina, lo que se tradujo en un complejo programa de investigación.

El reloj molecular, el DNA satélite, la gran variabilidad genética presente en las poblaciones y la hipótesis neutra constituyen elementos típicos del dominio de la Evolución Molecular. Las diferentes maneras en que se relacionan esos elementos constituyen el tipo de problemas que marcan la tercera etapa de construcción del dominio de esta disciplina. Generalmente, esos problemas requieren de las prácticas y el enfoque coordinado pero distinto de diferentes tipos de tradiciones, por lo que constituyen los "puntos de contacto" en la integración de la disciplina. En la actualidad, de una u otra manera, todos los evolucionistas moleculares se enfocan en problemas de este tipo y por supuesto ello delimita su identidad socio-profesional.

En 1969, por ejemplo, King y Jukes corrigieron los datos de la tasa de evolución molecular obtenidos por Kimura (1968) gracias a la consideración de la existencia del DNA-satélite (elemento del dominio que Kimura no había considerado). Asimismo, sustituyeron la anomalía de la alta tasa de evolución molecular de Kimura por la anomalía de la constancia de la tasa, esto es, por el elemento de la hipótesis del reloj molecular. En el debate que siguió entre neutralistas y seleccionistas la mayoría de las preguntas han girado en torno a las relaciones entre estos (y otros) elementos y las respuestas atañen de manera fundamental a las diferentes tradiciones. Por ejemplo, respecto al DNA satélite existe el problema de determinar si cumple una función regulatoria o evolutiva; de ser así, el DNA satélite es un elemento del dominio que puede ser explicado por el mecanismo de la selección natural y constituye una evidencia en contra de la hipótesis neutra. Hasta la fecha, sin embargo, no parece existir evidencia suficiente para sostener que el DNA satélite cumple (o ha cumplido) una función

específica en la evolución¹.

El reloj molecular se encuentra en una situación similar, aunque quizás más compleja, a la del DNA-satélite. El impacto de esta hipótesis en el trabajo de los evolucionistas moleculares es doble. Por un lado, el reloj molecular tiene consecuencias prácticas en las tradiciones descriptivistas: se trata de una herramienta que permite medir distancias o tiempos de divergencia entre dos o más especies, siempre y cuando se haya calibrado con los datos obtenidos por otros métodos, especialmente los paleontológicos. En este sentido, el reloj molecular se encuentra relacionado con el problema, ya mencionado, de las tasas de evolución a nivel molecular. Pero por otro lado, la hipótesis del reloj molecular tiene consecuencias teóricas: de ser cierta la hipótesis, entonces constituye una evidencia de que los mecanismos que actúan a nivel de la evolución molecular y los mecanismos que actúan a nivel de los organismos se encuentran *desacoplados*. El problema pareciera muy simple: ¿existe en efecto un reloj molecular característico de cada proteína? La respuesta ha requerido, como vimos en el capítulo VI, del desarrollo de pruebas estadísticas cada vez más refinadas que permitan medir la desviación de los datos experimentales respecto de la constancia que supuestamente caracteriza al reloj. Pero también ha requerido del refinamiento de los modelos teóricos que explican la evolución al nivel molecular, del desarrollo de mejores métodos y criterios de comparación de moléculas homólogas y, por supuesto, de la evolución de mejores y más eficientes técnicas de secuenciación (ya no solo de aminoácidos, sino también de nucleótidos). El reloj molecular es un elemento del dominio de la Evolución Molecular que unifica los esfuerzos de los tres tipos de tradiciones. De hecho, la unificación de esos esfuerzos alrededor de problemas como el de la existencia del reloj molecular explica la integración de diversas tradiciones en una disciplina.

En resumen, si consideramos las tres etapas de la construcción del dominio de la Evolución Molecular, resulta que la autonomía relativa que existe entre diferentes tradiciones científicas es más visible antes de que éstas se integren alrededor de un dominio. Una

¹ Uno de las hipótesis en torno a la función del DNA satélite y a otras fracciones altamente repetitivas del genoma consiste en que éstas pueden actuar como "amortiguadores" de las mutaciones que continuamente se dan en el material genético.

vez integradas alrededor de un grupo de elementos que comparten, las tradiciones tienden a cooperar en la solución de los diferentes problemas que atañen a las relaciones entre los elementos del dominio de la disciplina. Las tradiciones, como conjuntos de prácticas y habilidades que se han desarrollado en torno a fines relativamente independientes, subsisten en esta etapa en la medida en que siguen existiendo diferentes tipos de problemas que requieren de diferentes tipos de prácticas y habilidades para su solución⁵. Pero en una disciplina consolidada destacan las interacciones entre tradiciones. En los laboratorios donde se investiga la evolución molecular con frecuencia conviven científicos educados en diferentes tipos de tradiciones⁶. La diversidad de fines, prácticas y objetos de los distintos tipos de tradiciones que conformaron a la Evolución Molecular no ha sido un obstáculo para la cohesión de esta comunidad. Pareciera, más bien, que la diversidad de tradiciones hace más fructíferos sus intercambios sociales, materiales y conceptuales (ver capítulo VII). Esos intercambios hicieron posible que una década después de sus orígenes, ese conjunto de tradiciones interesadas en los procesos de la evolución molecular se unificaran alrededor de un mismo dominio. El dominio de una disciplina es, pues, el elemento más importante de cohesión en los proyectos de investigación y en las prácticas de un conjunto de tradiciones.

Así, el concepto de dominio revela su potencial explicativo cuando se aplica a las disciplinas científicas. Si bien Darden y Maull (1977) habían extendido el concepto de "dominio de una teoría" de Shapere a la idea de "dominio de un campo", buena parte del trabajo de estas autoras se circunscribía a la idea de dominio como algo característico de las teorías. El énfasis de Darden y Maull (1977) se encuentra aún en el tipo de teorías mediante las cuales se establecen relaciones locales entre campos de investigación. Su modelo de integración de la ciencia es compatible

⁵ Esto es, las relaciones entre los elementos del dominio generan diferentes tipos de problemas en las diferentes tradiciones. Aun cuando algunos elementos del dominio y sus relaciones sean comunes a toda la disciplina, cada tipo de tradición formula diferentes tipos de preguntas respecto a esos elementos.

⁶ En el laboratorio del Dr. Ayala en UCI, por ejemplo, se estudian aspectos relativos a la variabilidad genética de poblaciones de diferentes especies de *Drosophila* y con esos mismo datos también se construyen filogenias a nivel de poblaciones. Para ello, se requiere de habilidades típicamente experimentales, tanto en el cruzamiento de las moscas como en la purificación y secuenciación de genes.

con la idea de las disciplinas como integración de tradiciones, pero hay un buen número de otro tipo de relaciones entre disciplinas y dentro de las disciplinas (esto es, entre campos de una misma disciplina) que quedan fuera del modelo teórico de Darden y Maull. Las interacciones técnicas, materiales y sociales, como vimos, juegan un papel importante en el carácter de la integración de la ciencia en disciplinas. El uso y tráfico de objetos y artefactos, el intercambio de resultados entre un conjunto más o menos reducido de tradiciones, las prácticas científicas comunes que se desarrollan y la creación y pertenencia a las mismas instituciones sociales, son elementos que caracterizan a los miembros de una disciplina de manera más precisa y objetiva que su asociación con alguna teoría. Por otra parte, si bien en los trabajos de Bechtel (1993) se encuentra la idea de que el desarrollo de técnicas experimentales y la apertura de un nuevo dominio a la investigación son procesos que se encuentran estrechamente ligados y que requieren de la corporalización del conocimiento en las estructuras sociales de la disciplina, el modelo que he presentado parece explicar más satisfactoriamente el proceso de construcción del dominio de la Evolución Molecular y, como sugiero en estas conclusiones, de otras disciplinas. Bechtel (1993) pareciera detenerse, en su reconstrucción de los orígenes de la biología celular, en lo que yo he considerado la primera etapa de la construcción de un dominio.

Más aún, bajo la perspectiva de que las disciplinas se conforman por la integración de tradiciones, el concepto de dominio adquiere una dimensión que no se encuentra en los trabajos de Bechtel (1993). Para este autor un dominio, pese a su importancia, no es suficiente para que se consolide una nueva disciplina. Un dominio recién abierto puede constituirse como un campo nuevo de investigación dentro de una disciplina previamente existente o en un conjunto de ellas y no dar lugar a una nueva disciplina⁷. Hace falta, dice Bechtel, otro ingrediente que explique la coherencia y consolidación de un conjunto de tradiciones en una nueva disciplina. Este ingrediente consiste en la creación de un marco

⁷ Bechtel (1993) ha dado un buen ejemplo de este tipo de casos, el del campo de investigaciones sobre la relación entre mente y materia. Probablemente debido a que este era un problema que ya existía previamente en varias disciplinas, no se ha constituido una nueva disciplina que sea independiente de la psicología cognitiva, de la neurofisiología o de la epistemología.

institucional al cual se asocia la identidad socio-profesional de los miembros de su comunidad. Ese marco es observable en las diferentes instituciones (asociaciones, congresos, revistas, tipos de apoyo financiero, etcétera) que caracterizan a la disciplina. Animismo, tiene que ver con el prestigio y el status de esa disciplina en el contexto de la ciencia y la sociedad en general. Lenoir (1993) ha hecho, en ese sentido, una útil distinción entre el proyecto de investigación de un conjunto de grupos (lo que aquí he llamado la integración de tradiciones) y el proyecto disciplinario de algunos de sus miembros, orientado más bien a la construcción de instituciones más o menos estables para la disciplina.

Como vimos en los capítulos VI y VII el modelo de las disciplinas que he utilizado es compatible con esas consideraciones de Bechtel. Sin embargo, la reformulación del concepto de dominio de una disciplina como el punto de contacto entre diferentes tradiciones sugiere un camino que evita la visión dualista de Bechtel: el dominio y la identidad socio-profesional de los miembros de una disciplina son, en cierto modo, las dos caras de una moneda. Las prácticas y habilidades que despliegan y desarrollan los miembros de una disciplina en torno a los problemas relativos a un dominio, son aquellas que los caracterizan como un grupo social más o menos cohesionado, en cuyas instituciones se reproducen, desarrollan y evalúan esas prácticas y habilidades. Si bien la distinción de Lenoir (1993) entre un proyecto de investigación y un proyecto disciplinario (institucional) resulta historiográficamente útil, el concepto de dominio que resulta de mi modelo de disciplinas permite articular los dos aspectos de una disciplina. Esta perspectiva es compatible, además, con una serie de problemas que han adquirido importancia en los estudios recientes de la ciencia.

Por ejemplo, la construcción del marco institucional de una disciplina parece depender de factores muy diversos. Una parte importante de la autoridad y el reconocimiento que tienen las instituciones sociales de una disciplina depende de los logros de sus miembros, por lo que no es posible separar de manera simplista los aspectos socio-profesionales de la disciplina de los contenidos específicos del conocimiento que se construye en diferentes tradiciones (ver capítulo VI de esta tesis y también Hull 1988, Kitcher 1992, Bechtel 1993 y Lenoir 1993). La complejización del

debate entre neutralistas y seleccionistas, que condujo a una especialización cada vez mayor de los participantes del debate, es un buen ejemplo de la manera en que se relacionan la construcción del dominio de una disciplina con el desarrollo de su identidad socio-profesional y la legitimación de algunos científicos como autoridades de esa disciplina. El debate ponía en juego (y todavía lo hace) no sólo la validez de los argumentos teóricos y la confiabilidad de diferentes resultados experimentales, sino las capacidades de los diferentes miembros de una comunidad. Estas capacidades consisten tanto en su habilidad en el uso de técnicas experimentales moleculares y en el análisis cuantitativo de los resultados, como en su habilidad política y social para organizar a una comunidad. Como vimos en el capítulo VII, entre los miembros del Comité Editorial fundador del Journal of Molecular Evolution, esto es, entre los organizadores del proyecto disciplinario, predominaron los participantes más activos del debate en la década de los setenta.

Más aún. La conformación de una identidad socio-profesional como parte de la construcción de un dominio es especialmente visible en la creación de algunas instituciones de la disciplina. La primera página del primer número del Journal of Molecular Evolution, publicada en 1971, contenía el dominio de lo que entonces ya se llamaba Evolución Molecular:

"This journal publishes articles in the following research fields: (1) Biogenetic evolution (prebiotic molecules and their interaction). (2) Evolution of informational macromolecules (primary through quaternary structure). (3) Evolution of genetic control mechanisms. (4) Evolution of enzyme systems and their products. (5) Evolution of macromolecular systems (chromosomes, mitochondria, membranes, etc.). (6) Evolutionary aspects of molecular population genetics."^{*}

Las disciplinas científicas, entonces, constituyen estructuras tanto sociales como cognitivas que agrupan a una comunidad en torno de un grupo relativamente estable pero cambiante de problemas. Sus prácticas, sus instrumentos, los fenómenos y leyes que forman parte de su dominio y sus instituciones sociales forman barreras o

^{*} En la actualidad los temas (1) y (5) forman parte de los estudios sobre Origen y Evolución Temprana de la Vida. Se trata de problemas que, por su complejidad, se han venido separando de los estudios de lo que ahora se considera Evolución Molecular pero que, como señaló arriba, se encuentran en las fronteras del interés de varias disciplinas.

fronteras que las separan de otras estructuras similares. Bechtel (1993) ha señalado, me parece que correctamente, el carácter paradójico de la conformación de disciplinas. El origen de una disciplina es, por un lado, el resultado de la integración de diferentes tipos de prácticas (tradiciones), pero por otro lado es también el resultado de la especialización o desintegración de la ciencia en disciplinas con dominios restringidos.

La proliferación de disciplinas, sin embargo, no necesariamente opera en sentido contrario a la integración de la ciencia. La integración, a diferencia de la unificación de la ciencia, se refiere a la articulación local de prácticas y objetos provenientes de diferentes tradiciones con el objeto de abordar problemas complejos. La integración, más que un ideal, es un recurso fructífero en la solución de problemas y no conduce ni pretende llevar a la creación de una sola disciplina o de una sola teoría universal. La Evolución Molecular, por ejemplo, puede distinguirse en la actualidad de otras disciplinas de la biología evolutiva. Sin embargo, con la fragmentación disciplinaria de los estudios evolutivos los mecanismos de la evolución han invadido otro nicho más de la investigación, el nivel molecular. La Evolución Molecular también puede distinguirse en la actualidad de la genética molecular, pero es indudable que la molecularización de la biología ha hecho, en este dominio, uno de sus más significativos avances.

El modelo de las disciplinas como integración de tradiciones y el caso de la Evolución Molecular sugieren algunos problemas que no he abordado en este trabajo. Uno de ellos es el papel de las disciplinas en la coordinación de diferentes contextos institucionales y sociales, esto es, como estructuras que reúnen, canalizan y transmiten las prácticas sociales y técnicas que son esenciales para el funcionamiento de la sociedad.

Otro problema, la motivación original de este proyecto, consiste en profundizar en la manera como diferentes "formas de hacer biología" se encuentran relacionadas con los diferentes tipos de tradiciones. Me explico. La Evolución Molecular es un ejemplo notable de una disciplina en la que conviven lo que Mayr ha llamado la "biología de causas próximas" con la "biología de causas últimas". La idea que está a la base de las inquietudes de Mayr es que en la biología coexisten diferentes métodos y tipos de

explicación. La pregunta es, ¿en qué sentido la idea de que existen diferentes tipos de tradiciones puede clarificar esta idea útil pero poco desarrollada de Mayr?

Una respuesta a esa pregunta requiere profundizar en la caracterización de los diferentes tipos de tradiciones que existen en la biología y en la ciencia en general. En especial, las tradiciones descriptivistas requieren de un estudio más detallado pues a lo largo de este siglo han sufrido el menosprecio de los científicos que se consideran "teóricos" y "experimentales". La historia de la biología, y de la Evolución Molecular en particular, nos muestran, sin embargo, el papel central que han jugado estas tradiciones en la elaboración de explicaciones fundamentales del proceso de evolución. Asimismo, parece necesario reflexionar sobre la existencia de otros tipos de tradiciones, como las tradiciones que podríamos llamar "históricas". Estas tradiciones, en las que predominan las explicaciones narrativas, son parte fundamental de disciplinas biológicas como la paleontología y la embriología comparada y, por supuesto, de disciplinas de las ciencias sociales. Como señalé al inicio de esta tesis, los tres tipos de tradiciones científicas a las que me referí no pretenden conformar una lista exhaustiva de los tipos de tradiciones presentes en la ciencia. Hace falta, como parte del reconocimiento de la heterogeneidad de la ciencia, documentar el papel que otros tipos de tradiciones, en ocasiones consideradas no-científicas, han jugado en la construcción de la ciencia.

BIBLIOGRAFIA

- Abir-Am, P. G. 1982a. "Essay review: How Scientists View their Heroes: Some remarks on the Mechanism of Myth Construction". J. Hist. Biol. 15(2):281-315
- Abir-Am, P. G. 1982b. "The discourse of Physical Power and Biological Knowledge in the 1930s: A reappraisal of the Rockefeller Foundation's 'Policy' in Molecular Biology". Social Studies of Science. 12(1982):341-382
- Anfinsen, C. B. 1959. The Molecular Basis of Evolution. John Wiley & Sons. New York.
- Avise, J. C. 1994. Molecular Markers, Natural History and Evolution. Chapman and Hall. N. Y. 511 pp.
- Ayala, F. J. and M. E. Gilpin. 1974. "Lack of evidence for the neutral hypothesis of protein polymorphisms: a rejoinder". J. of Heredity. 65: 377.
- Ayala, F. J. 1984. "Molecular polymorphisms: How much is there and why is there so much?". Develop. Genetics. 4:379-391
- Ayala, F. J. 1984a. "The reconstruction of Evolution History: Recent Advances Due to Molecular Biology". En: Darwin A Barcelona. PPU. Facultat de Biologia, Universidad de Barcelona. pp.191-226
- Barahona, A. 1995. "Explanation in Biology and the Work of B. McClintock". Ponencia presentada en el ISHP/SSB Meeting. Julio de 1995. Lovaina, Bélgica.
- Bautz, E.K. F. and Ben D. Hall, "The Isolation of T4 Specific RNA on a DNA-Cellulose Column", Proc. Natl. Acad. Scie. USA. 48(1962):400-408.
- Bechtel, W. 1986. Integrating Scientific Disciplines. Martinus Nijhoff, Dordrecht.
- Bechtel, W. 1990. "Scientific Evidence: Creating and Evaluating Experimental Instruments and Research Techniques". En:

A. Fine and L. Wessels (eds.). PSA 1990, Philosophy of Science Association, East Lansing, MI.

Bechtel, W. 1993. "Integrating Sciences by Creating New Disciplines: The Case of Cell Biology". Biol. and Phil. 8(3):277-299

Bechtel, W. y R. C. Richardson. 1992. Discovering Complexity: Decomposition and Localization as Strategies in Scientific Research. Princeton University Press, Princeton.

Biagioli, M. 1993. Galileo Courtier. The practice of science in the culture of absolutism. The University of Chicago Press. Chicago, Ill.

Bijker, W. E., T. P. Hugues and T. J. Pinch (eds). 1987. The social construction of of Technological Systems. New Directions in the Sociology and History of Technology. MIT Press, Cambridge, Mass.

Bogen, J. y J. Woodward. 1988. "Saving the Phenomena". The Philosophical Review. 97(3):303-352

Bolton E. T. and B. J. McCarthy. 1962. "A General Method for the Isolation of RNA Complementary to DNA", Proc. Natl Acad. Sci. USA, 48:1390-1397.

Brenner, S., F. Jacob and M. Messelson, "An Unstable Intermediate Carrying Information from Genes to Ribosomes for Protein Synthesis", Nature, 190(1961):581-585.

Britten, R. J. 1963. "Complementary Strand Association between Nucleic Acids and Nucleic Acids Gels", Science, 142:963-965.

Britten, R. J. 1984. "Mobile Elements and Their Repeats". Carlsberg Res. Commun. 42:169-178

Britten, R. J. y E. Davidson. 1969. "Gene Regulation for Higher Cells: A Theory". Science. 165:349-357

Britten, R. J. y D. E. Kohne. 1968. "Repeated Sequences in

DNA". Science. 161(3841):529-540

Britten, R. J. y M. Waring. 1966. "Nucleotide Sequence Repetition": A Rapidly Reassociating Fraction of Mouse DNA". Science 154:791-794

Burian, Richard. M. 1992. "How the choice of experimental organism matters: Biological Practices and Discipline Boundaries". Synthese. 22(1992):151-166.

Burian, R. M. 1993. "Unification and Coherence as Methodological Objectives in the Biological Sciences". Biol. and Phil. 8(3):301-318.

Burian, R. M. 1993a. "Technique, Task Definition, and the Transition from Genetics to Molecular Genetics: Aspects of the Work on Protein Synthesis in the Laboratories of J. Monod and P. Zamecnik". J. Hist. of Biol. 26(3)387-407.

Burian, R. 1995. "The Role of Technique: Some Transformations Wrought by Use of RNAase and Attaining Techniques, 1938-1952". Ponencia presentada en el ISHP/SSB Meeting. Julio de 1995, Lovaina, Bélgica.

Bryson, V. y H. J. Vogel (eds.) 1965. Evolving Genes and Proteins. Academic Press, New York.

Calder, N. 1985. "The Lottery of Life: Changing Views of Evolutions and Human Progress". En: Ohta, T. and Aoki K. (eds.) Population Genetics and Molecular Evolution. p. 443-454

Carlson, E. A. 1981. Genes, Radiation and Society: the Life and Work of H. J. Muller. Cornell University Press, Ithaca, N. Y.

Carnegie Institution of Washington. Yearbook Annual Reports. Department of Terrestrial Magnetism, Laboratory of Biophysics: 1961-62, 1962-63, 1963-64, 1964-65, 1965-66

Chargaff, E. y J. N. Davidson (eds). 1960. The Nucleic Acids. Vol. III. Academic Press Inc. New York.

Clause, B. T. "The Wistar Rat as a Right Choice: Establishing Mammalian Standards and the Ideal of a Standardized Mammal". J. Hist. Biol. 26(2):329-349

Creager, A. 1993. "Wendell Stanley and the Dream of a Free-Standing Biochemistry Department at UC Berkeley". Ponencia presentada en el ISHP/SSE Meeting, Boston Mass, Julio de 1993.

Crick, F. H. 1988. What Mad Pursuit. Basic Books, New York.

Crombie, A. C. 1988. "Designed in the Mind: Western Visions of Science, Nature and Humankind". Hist. Scien. xxvi (1988):1-12.

Crow, J. F. 1971. "Darwinian and Non-Darwinian Evolution". Proceedings of the Sixth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability. Vol. V: Darwinian, Neo-Darwinian and Non-Darwinian Evolution. University of California Press.

Crow, J. F. 1981. "The neutralist-selectionist controversy: an overview". En: Hook, E. B. (ed.). Population and Biological Aspects of Human Evolution. Academic Press, New York. pp.3-14

Crow, J. F. 1985. "The Neutrality-Selection Controversy in the History of Evolution and Population Genetics". En: Population Genetics and Molecular Evolution (T. Ohta y Aoki, K. eds.) Japan Sci. Soc. Press. Tokyo/Spring Verlag, Berlin. p.1-18

Crow, J. F. and M. Kimura. 1970. An Introduction to Populations Genetic Theory. Harper and Row, New York.

Culp, S. "Objectivity in Experimental Inquiry: Breaking Data-Technique Circles". Phil. Sci. 52(3):438-458

Darden, L. 1991. Theory Change in Science. Oxford University Press, New York-Oxford.

Darden, L. y N. Maull. 1977. "Interfield Theories". Phil. of Science. 43:121-164

Dayhoff, M. 1969. Atlas of Protein Sequence and Structure. IV.

National Biomedical Research Foundation. Silver Spring, Md. USA.

Desmond, A. 1989. The Politics of Evolution. The University of Chicago Press, Chicago Ill.

Dickerson, R. E. 1971. "Sequence and Structure Homologies in Bacterial and Mammalian-type Cytochromes". J. Mol. Biol. 57(1971):1-15

Dickerson, R. E. 1971a. "The structure of cytochrome c and the rates of Molecular Evolution". J. Mol. Evol. 1(1971):26-45

Dickerson, R. E. 1992. "A little ancient history". Science. 1(1992):182-186

Dickson, D. 1988. The new politics of science. The University of Chicago Press. Chicago, Ill.

Dietrich, M. R. 1994. "The origins of the Neutral Theory of Molecular Evolution". J. Hist. Biol. 27(1):21-59

Dobzhansky, Th. 1955. "A Review of Some Fundamental Concepts and Problems in Population Genetics". Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 20(1955):3

Dobzhansky, Th., F. J. Ayala, G. L. Stebbins, J. W. Valentine. 1979. Evolución. Ediciones Omega, Barcelona.

Doolittle, W. F. y C. Sapienza. 1980. "Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution". Nature. 284(1980):601-603

Doty, P., J. Marmur, J. Eigner, and C. Schildkraut. 1960. "Strand Separation and Specific Recombination in Deoxyribonucleic Acids: Physical Chemical Studies"

Elzen, B. 1986. "Two Ultracentrifuges: A Comparative Study of the Social Construction of Artefacts". Social Studies of Science. 16(1986):621-662.

Falk, R. 1961. "Are induced mutations in Drosophila

overdominant? II. Experimental Results. Genetics. 47 (7):737-757

Florkin, M. 1949. Biochemical Evolution. Academic Press, New York.

Foucault, M. 1966 [1989]. Las palabras y las cosas. Siglo XXI Editores, México.

Foucault, M. 1968. Vigilar y Castigar. Siglo XXI Editores, México.

Fox Keller, E. 1990. "Physics and the Emergence of Molecular Biology: A History of Cognitive and Political Synergy". J. Hist. Biol. 23(3):389-409

Franklyn, A. 1986. The neglect of experiment. Cambridge University Press, Cambridge.

Franklyn, A. 1989. "The epistemology of experiment". In: Gooding et al. 1989 (op cit). pp. 437-460

Freese E. 1962. "On the evolution of base composition of DNA". J. Theoret. Biol. 3:82-101

Galison, P. 1987. How Experiments End. The University of Chicago Press. Chicago.

Giacomoni, D. 1993. "The origin of DNA:RNA Hybridization". J. Hist. of Biol. 26(1):89-197.

Gillespie, J. 1992. The Causes of Evolution. MIT Press.

González Treviño P. 1994. "Francis Crick: Teórico de la Biología Molecular". Tesis de Licenciatura de Biólogo. Facultad de Ciencias, UNAM.

Gooding, D., T. Pinch & S. Schaffer (eds). 1989. The Uses of Experiment. Studies in the Natural Sciences. Cambridge University Press. Cambridge.

- Gould, S. J. 1980. "Is a new and general theory of evolution emerging?". Paleobiology, 6(1):119-130.
- Gould, S. J. 1983. "The hardening of the Evolutionary Synthesis". En: Greene, M. (ed.) Dimensions of Darwinism. Cambridge University Press, Cambridge, Mass. pp.75
- Gould, S. J. y R. C. Lewontin. 1979. "The spandrels of San Marco and the Panglossian paradigm: a critique of the adaptationist program. Proc. Royal Soc. London. 205:581-598.
- Greene, J. 1994. "Science, Philosophy, and Metaphor in Ernst Mayr's Writings". J. Hist. Biol. 22(2):311-347
- Griesemer, J. R. y W. C. Wimsatt. 1989. "Picturing Weissmanism: A case of Conceptual Evolution". En: Ruse, M. (ed.). What the Philosophy of Biology is. Kuwer academic Press. pp. 75-137.
- Griffiths, P. E. y R. D. Gray. 1994. "Developmental Systems and Evolutionary Explanation. The Journal of Philosophy. Vol XCI(6):277-304
- Gros, F., H. Hiatt, W. Gilbert, C. G. Kurland, R. W. Risebrough, and James D. Watson, "Unstable RNA Molecules Revealed by Pilsse Labeling of *E. coli*", Nature, 190(1961):581-585.
- Hacking, I. 1983. Representing and Intervening. Cambridge University Press, Cambridge, Mass.
- Hacking, I. 1992. "'Style' for Historians and Philosophers". Stud. Hist. Phil. Sci. Vol. 23(1): 1-20.
- Hacking, I. 1992a. "The Self-Vindication of the Laboratory Sciences". In: Pickering, A. 1992 (op cit). pp. 29-64
- Hacking, I. 1992b. "Statistical Language, Statistical Truth, and Statistical Reason: The Self-Authentication of a Style of Reasoning". In: McMullin, E. 1992 (op cit). pp.130-157

- Hacking, I. 1993. "Working in a New World: The Taxonomic Solution". En: Horwich, P. 1993. World Changes, Thomas Kuhn and the Nature of Science. MIT Press, Cambridge, Mass. pp. 275-310
- Haldane, J. B. S. 1932.[1993]. The Causes of Evolution. Princeton University Press, Princeton, New Jersey.
- Haldane, J. B. S. 1937. "The effect of variation on fitness". American Naturalist. 7:337-349
- Haldane, J. B. S. 1957. "The Cost of Natural Selection". J. Genet. 55:511-524
- Hall B. D and S. Spiegelman. 1961. "Sequence Complementarity of T2 DNA and T2 Specific RNA", Proc. Natl. Acad. Scie. USA. 47(1961):137-146.
- Hall, B. D., L. Haar, and K. Kleppe, "Development of the Nitrocellulose Filter Technique for RNA-DNA Hybridization", Trends Biochem. Sci. 5(1980):254-256
- Hartl, D. L. y A. G. Clark. 1989. Principles of Population Genetics. Sinauer Associates, Publ. Sunderland, Mass.
- Holmes, L. 1993. "Representation of DNA in the Messelson-Stahl Experiment". Ponencia presentada en el ISHP/SSB Meeting. Boston, Mass. Julio de 1993.
- Hull, D. L. 1972. "Reduction in genetics: biology or philosophy?". Philosophy of Science. 39:491-498
- Hull, D. L. 1974. Philosophy of Biological Science. Prentice Hall, Englewood-Cliffs.
- Hull, D. L. 1988. Science as a Process. The University of Chicago Press, Chicago, Ill.
- Ingram, V. 1961. "Gene Evolution and the Haemoglobins". Nature. 139: 704-708.

Ingram, V. 1963. The haemoglobins in genetics and evolution. Columbia University Press, New York.

Jacob, F. and J. Monod. "Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins", J. Mol. Biol., 3(1961):318-356.

Jacob, F. 1988. The Statue Within. Basic Books, New York

Johnson, F. M., C. G. Kanapi, R. H. Richardson, M. R. Wheeler, and W. S. Stone, 1966, "An analysis of polymorphisms among isozyme loci in dark and light Drosophila ananassae strains from American and Western Samoa". Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 56:119-125.

Judson, H. F. 1987. El Octavo Dia de la Creación. Castell Editores/Conacyt. México.

Jukes, T.H. 1966. Molecules and Evolution. Columbia University Press, New York.

Kauffman, S. A. 1972. "Articulation of parts explanation in biology and the rational search for them". En: Buck, R. C. y R. S. Cohen (eds.). RSA-1970. Boston Studies in the Philosophy of Science, 8:257-272

Kay, L. E. 1988. "Laboratory Technology and Biological Knowledge: The Tiselius Electrophoretic Apparatus, 1930-1945". Hist. Phil. Life Sci., 10(1988):51-72

Kay, L. E. 1993. The Molecular Vision of Life. MIT Press, Cambridge, Mass.

Kimura, M. 1954. "Process leading to quasi-fixation of genes in natural populations due to random fluctuation of selection intensities". Genetics, 32:280-295

Kimura, M. 1955. "Stochastic Processes and the Distribution of Gene Frequencies under Natural Selection". Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 20(1955):33-53

Kimura, M. 1960. "Genetic Load of a Population and its

Significance in Evolution". Jap. J. Gen. 35(1960):7

Kimura, M. 1964[1955]. "Diffusion Models in population genetics". J. Appl. Prob. 1:177-232

Kimura, M. 1968a. "Evolutionary Rate at the Molecular level". Nature

Kimura, M. 1968b. "Haldane's contributions to the Mathematical Theories of Evolution and Population Genetics". In: Dronamraju J. (ed.) Haldane and Modern Biology. John Hopkins University Press.

Kimura, M. 1968c. "Genetic variability maintained in a finite population due to mutational production of neutral and nearly neutral isocalleles". Genet. Res. 11:247-269

Kimura, M. 1969. "The rate of Molecular Evolution considered from the standpoint of population genetics". Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 63:1181-1188

Kimura, M. 1971. "Theoretical Foundation of population genetics at the molecular level". Theoret. Popul. Biol. 2: 174-208

Kimura, M. 1980. "Contributions of Population Genetics to Molecular Evolutionary Studies". In: Osawa, S., H. Osaki, H. Uchida and T. Yura (eds.). Genetics and Evolution of RNA Polymerase, tRNA and Ribosomes, University of Tokyo Press.

Kimura, M. 1983. The Neutral Theory Of Molecular Evolution. Cambridge University Press, Cambridge, Mass.

Kimura, M. 1985. "Genes, Populations and molecules: A memoir". In: Population Genetics and molecular Evolution (Ohta, T. y Aoki, K. eds). Jap. Sci. Soc. Press, Tokyo/Spring Verlag, Berlin. p.459-481.

Kimura, M 1986. "Diffusion Models of Population Genetics in the Age of Molecular Biology". In: J. Gani (ed.), The craft of Probabilistic Modelling. A collection of Personal Accounts. Springer Verlag, New York.

- Kimura, M. 1987. "Molecular evolutionary Clock and the Neutral Theory". J. Mol. Evol. 26:24-33
- Kimura, M. y J. F. Crow. 1964. "The Number of Alleles That Can be Maintained in a Finite Population". Genetics, 49(1964):725-738
- Kimura, M. y T. Ohta. 1969. "The average number of generations until fixation of a mutant gene in a finite population". Genetics. 61: 763-771
- Kimura, M. y T. Ohta. 1971. "On the rate of Molecular Evolution". J. Mol. Evol. 1(1971):1-17
- Kimura, M. y T. Ohta. 1973. "Mutation and Evolution at the Molecular Level". Genetics suppl. 73:19-35
- Kimura, M. y T. Ohta. 1974. "On Some Principles Governing Molecular Evolution". Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 71(1974):2848-2852
- King, J. L. 1967. "Dominant Radiation Effects in Mouse Populations". Genetics. 58:625-631
- King, J. L. y Jukes T. H. 1969. "Non-Darwinian Evolution". Science. 164:788-798.
- King, M. C. y A. C. Wilson. 1975. "Evolution at two levels in Humans and Chimpanzees". Science. 188(4184):107-116.
- Kitcher, P. 1984. "1953 and All That: A Tale of Two Sciences". Philosophical Review, 93:355-373
- Kitcher, P. 1992. "Authority, Deference, and the Role of Individual Reason". En: E. McMullin (ed.). the Social Dimensions of Science. University of Notre Dame Press, Indiana.
- Kohler, R. E. 1991. Partners in Science. Foundations and Natural Scientists 1900-1945. The University of Chicago Press. Chicago, Ill.

Kohler, R. E. 1993. "Drosophila: A Life in the Laboratory". J. Hist. Biol. 26(2):281-310

Kuhn, T. S. 1983[1962]. La estructura de las Revoluciones Cientificas. Fondo de Cultura Económica, México.

Kuhn, T. S. 1993. "Afterwords". En: Horwich, P. 1993. World Changes, Thomas Kuhn and the Nature of Science. MIT Press, Cambridge, Mass. pp. 311-341

Kurnick, N. B. "The Determination of Desoxyribonuclease Activity by Methylgreen: Application to Serum", Arch. Biochem. 22(1950): 41-52

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

Latour, B. 1990. "Drawing things together". En: Lynch, M. y S. Woolgar (eds.). Representation in Scientific Practice. MIT Press. pp. 19-68

Laudan 1994. "The Sins of the Fathers"... Positivist Origins of Postpositivist Relativism. Conferencia presentada en noviembre de 1994 en el Instituto de Investigaciones Filosóficas, UNAM.

Lenoir, T. 1986. "Models and Instruments in the Development of Electrophysiology, 1845-1912". Hist. Stud. in the Phys. and Biol. Sci. 17: 1-54.

Lenoir, T. 1993. "The Discipline of Nature and the Nature of Disciplines". En: Messer-Davidow, E. et. al (op. cit.):70-102

Levins, R. 1966. "The strategy of Model Building in Population Biology". American Scientist. 54(4):421

Lewontin, R. C. 1971. "Genes in Populations. End of the Beginning". Quat. Rev. Biol. 46(1):66-67.

Lewontin, R. C. 1974. The Genetic Basis of Evolutionary

Change. Columbia University Press, New York.

Lewontin, R. C. 1978. "Adaptation". Sci. Am. (sept.):212-230.

Li, W. H. y D. Grauer. 1991. Fundamentals of Molecular Evolution. Sinauer Associates, Publ. Sunderland, Mass.

Margoliash, E. 1963. "Primary structure and evolution of cytochrome c". Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 51:3123-3127

Margoliash, E. y E. L. Smith. 1965. "Structural and Functional Aspects of Cytochrome c in Relation to Evolution". En: Bryson, V. y H. J. Vogel (op. cit.). pp. 221-242

Margoliash, E., W. M. Fitch and R. E. Dickerson. 1971. "Molecular Expression of Evolutionary Phenomena in the primary and Tertiary Structures of Cytochrome c". En: Schoffeniels, E. (ed.). Biochemical Evolution and The Origin of Life. North-Holland Publ. Co. pp. 52-95

Marmur, J. and P. Doty. 1959 "Heterogeneity in Deoxyribonucleic Acids: I. Dependence on Composition of the Configuration Stability of DNAs", Nature, 183: 1427-1428.

Marmur, J. and D. Lane. 1960. "Strand Separation and Specific Recombination in Deoxyribonucleic Acids: Biological Studies", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 46:453-461

Martínez, S. F. 1992. "Objetividad contextual y robustez". Diancia (1992):143-152

Martínez, S. F. 1993a. "Método, Evolución y Progreso en la Ciencia (1a parte)". Crítica. 25(73):37-69

Martínez, S. F. 1993b. "Método, Evolución y Progreso en la Ciencia (2a parte)". Crítica. 25(74):3-21

Martínez, S. F. 1995. "La autonomía de las tradiciones experimentales como problema epistemológico". Crítica. Vol. 27(80): 3-48.

Martínez, S. F. 1995a. "Evolutionary Models of Scientific Traditions". Ponencia presentada en el ISHP/SSB Meeting. Julio de 1995. Lovaina, Bélgica.

Martínez, S. F. 1995b. "Una respuesta al desafío de Campbell: la evolución y el atricheramiento de las técnicas". Por publicarse en: Martínez, S. F. y L. Olivé (eds.). Biología y Conocimiento. UNAM, México.

Martínez, S. F. y E. Suárez. "La Evolución de Técnicas y Fenómenos: Hacia una Explicación de la 'Confección' del Mundo". (manuscrito).

Maynard-Smith, J. 1968. "'Haldane's Dilemma' and the Rate of Evolution". Nature. 212(1968):1114-1116

Mayr, E. 1965. (Comments on the discussion section). En: Bryson, V. y H. J. Vogel (eds.) op. cit.

Mayr, E. 1968. "The role of Systematics in Biology". Science. 159:595-599

Mayr, E. 1969 Principles of Systematic Biology. Mc Graw Hill, New York.

Mayr, E. 1982. The Growth of Biological Thought. The Belknap Press, Harvard University Press.

McMullin, E. (ed.) 1988. Construction and Constraint. The Shaping of Scientific Rationality. University of Notre Dame Press, Indiana.

McMullin, E. (ed.) 1992. The Social Dimensions of Science. University of Notre Dame Press. Indiana

Messer-Davidow, E., D. R. Shumway and Silvan, D. J. (eds.) 1993. Knowledges. Historical and Critical Studies in Disciplinarity. University Press of Virginia. Charlottesville, London.

Millikan, R. 1985. "Two elements of a Unified Theory of Population Genetics and Molecular Evolution". En: Ohta, T. y K. Aoki (eds.). Population Genetics and Molecular Evolution. Japan Sci. Soc. Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin.

Muller, H. J. 1950. "Our load of Mutations". Am. J. Human Genet. 2(2):111-176

Muller, H. J. and R. Falk. 1961. "Are Induced Mutations in Drosophila Overdominant? I. Experimental Design. Genetics, 46(7):727-735

Nagel, E. 1961. The Structure of Science. Harcourt, New York.

Nygaard, A. P. and B. D. Hall, "A Method for the Detection of RNA-DNA Complexes" Biochem. Biophys. Res. Comm. 12(1963):98-104.

Nutall, G. H. F. 1904. Blood Immunity and Blood Relationship. Cambridge University Press, Cambridge, Mass.

Ohta, T. and M. Kimura, 1973. "A model of mutation appropriate to estimate the number of electrophoretically detectable alleles in a finite population". Genet. Res. Cambridge. 22:201-204

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

Orgel, L. E. y F. H. C. Crick. "Selfish DNA: the ultimate parasite". Nature. 284(1980):604-607.

Oyama, S. 1988. The Ontogeny of Information. Cambridge University Press, Cambridge, Mass.

Pickering, A. 1989. "Living in the Material World". In: Gooding et al. 1989 (op cit). pp. 275-298.

Pickering, A. (ed.) 1992. Science as Practice and Culture. The University of Chicago Press. Chicago, Ill.

Prakash, S., R. C. Lewontin and J. L. Hubby. 1969. "A

molecular approach to the study of genic heterocigosity in natural populations IV. Pttterns of genic variation in Central, Marginal and Isolated Populations of Prosochila pseudocobacura. Genetics, 61:841-858.

Popper, K. R. 1991 [1937]. La lógica de la investigación científica. Editorial Rei, México.

Provine, W. B. 1971. The Origins of Theoretical Population Genetics. The University of Chicago Press. Chicago, Ill.

Provine, W. B. 1986. Sewall Wright and Evolutionary Biology. The University of Chicago Press.

Rasmussen, N. 1993. Facts, Artefacts and Nesosomes: Practicing epistemology wit the electron microscope". Stud. Hist. Phil. Sci. Vol. 24 (2):227-265.

Rheinberger, H. J. 1992a. "Experiment, Difference, and Writing: I. Tracing Protein Synthesis". Stud. Hist. Phil. Sci. 23(2):305-331

Rheinberger, H. J. 1992b. "Experiment, Difference, and Writing: I. The Laboratory Production of Transfer RNA". Stud. Hist. Phil. Sci. 23(3):389-422

Rheinberger, H. J. 1993. "Experiment and Orientation: Early Systems of In Vitro Protein Synthesis". J. Hist. of Biol. 26(3):443-471.

Richmond, R. C. 1970. "Non-Darwinian Evolution: A Critique". Nature. 225(march 14):1025-1028

Rorty, R. 1988. "In Natural Science a natural Kind?". In: McMullin, 1988 (op cit). pp. 49-74.

Rosenberg, A. 1978[1984]. "The Supervenience of Biological Concepts". Phil. of Sci. 45:368-386. Publicado también en: Sober, E. (ed.). Conceptual Issues in Evolutionary Biology. MIT Press,

Cambridge, pp.99-115

Rothwell, N. V. 1979. Understanding Genetics. Oxford University Press.

Rich, A. 1960. "A Hybrid Helix Containing Both Deoxyribose and Ribose Polynucleotides and its Relation to the Transfer of Information between the Nucleic Acids", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 46 (1960):1044-53.

Richmond, R. C. 1970. "Non-Darwinian Evolution: A Critique". Nature, 225(1970): 1025-1028

Sarich, V. M. y A. C. Wilson. 1967. "Rates of Albumin Evolution in Primates". Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 58:143-148

Sarkar, S. 1989. "Reductionism and Molecular Biology: A Reappraisal". PhD. Dissertation. University of Chicago. Department of Biology.

Sarkar, S. 1991a. "Reductionism and Functional Explanation in Molecular Biology". Uroboros, 1(1):1-26

Sarkar, S. 1992. "Models of Reduction and Categories of Reductionism". Synthese, 91(1992):167-194

Sarkar, S. (ed).1992a. The Founders of Evolutionary Genetics. A Centenary Reappraisal. Boston Studies in The Philosophy of Science. Kluwer Academic Press. Dordrecht.

Schrödinger, E. 1944 [1989]. What is Life?. Cambridge University Press, Cambridge, Mass.

Schaffner, K. F. 1967. "Approaches to Reduction". Philosophy of Science, 34:137-147

Servos, J. W. 1990. Physical Chemistry from Ostwald to Pauling. The making of a Science in America. Princeton University Press, New Jersey.

- Shaffner, K. F. 1977. "Reduction, Reductionism, Values and Progress in the Biomedical Sciences". En: R. Colodny (eds.) Logic, Laws and Life. University of Pittsburgh Press. pp- 143-171
- Shaffner, K. F. 1992. Discovery and Explanation in Biology and Medicine. University of Chicago Press, Chicago.
- Shaffner, K. F. 1993. "Theory Structure, Reduction and Disciplinary Integration in Biology". Biol. and Phil. 8(3):319-347
- Shanahan, T. 1992. "Selection, Drift, and the Aims of Evolutionary Theory". In: E. Griffiths (ed.) Trees of Life. 1992. Kluwer Publ. Dordrecht. pp. 133-161.
- Shapere, D. [1974]1984. "Scientific Theories and their Domains". En: Shapere, D. 1984. Reason and the Search for Knowledge. Reidel, Dordrecht.
- Shapin, S. 1994. A Social History of Truth. The University of Chicago Press. Chicago Ill.
- Shapin, S. y S. Schaffer. 1985. Leviathan and the Air Pump. Princeton University Press, Princeton.
- Simpson, G. G. 1953. The Major Features of Evolution. Columbia University Press, New York.
- Simpson, G. G. 1965. "Organisms and Molecules in Evolution". Science. 146(1964):1535-1538.
- Smocovitis, V. B. 1992. "Unifying Biology: The Evolutionary Synthesis and Evolutionary Biology". J. Hist. Biol. 25(1992):1-65
- Smocovitis, V. B. 1994. "Organizing Evolution: Founding the Society for the Study of Evolution (1939-1950)". J. Hist. Biol. 27(2):241-309.
- Sober, E. 1991. Reconstructing the Past. Parsimony, Evolution and Inference. MIT Press, Cambridge, Mass.

Söderqvist, T. 1994. "Darwinian Overtones: Niels K. Jerne and the Origin of the Selection Theory of Antibody Formation". J. Hist. Biol. 27(3):481-529

Suárez, E. 1992. "Aplicación del Modelo Historiográfico de David Hull a los Orígenes de la Biología Molecular. Contrastación de un Modelo Evolutivo del Desarrollo de la Ciencia". Tesis de Maestría. Facultad de Ciencias. UNAM.

Suárez, E. y A. Barahona (en prensa). "The Experimental Roots of the Neutral Theory of Molecular Evolution". Por publicarse en Hist. and Phil. Life Sci.

Suárez, E. y S. F. Martínez (1995). "La estructura de las disciplinas científicas". Enviado para arbitraje.

Stebbins, G. L. and R. C. Lewontin. 1972. "Comparative Evolution at the Levels of Molecules, Organisms and Populations". Proc. of the 6th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. 5:23-42

Stent, G. S. 1968. "That was the molecular biology that was". Science. 160(1968):390-395

Stent, G. S. y R. Calendar. 1978. Molecular Genetics. An Introductory Narrative. W. H. Freeman, and Co. San Francisco.

Sved, J. A., T. Edwards-Reed, W. F. Bolmer. 1967. "The Number of Balanced Polymorphisms that can be Maintained in a Natural Population". Genetics. 55(3):469-481

Tatum, 1965. "Opening Address: Evolution and Molecular Biology". En: Bryson V. y H. J. Vogel (eds.). op. cit.

Tracey, M. L. and F. J. Ayala. 1974. "Genetic Lod in Natural Populations: Is it compatible with the hypothesis that many polymorphisms are maintained by natural selection?". Genetics. 77:569-589

Van der Steen, W. J. 1993. "Towards Disciplinary Disintegration in Biology". Biol. and Phil. 8(3):259-275

Volkin, E. y L. Astrachan, "Phosphorus Incorporation in *E. coli* RNA after Ingestion with Bacteriophage T2", Virology, 6(1956):554.

Watson, J. D. 1981(1968). La doble hélice. Conacyt, México.

Wilson, A. C. 1975. "Evolutionary Importance of gene regulation". Stadler Symposium. University of Missouri. 7:117-134

Wilson, A. C. y N. O. Kaplan. (eds.). 1964. Taxonomic Biochemistry and Serology. Ronald Press, New York.

Wilson, A. C., Maxson, L. R. y V. M. Sarich. 1974. "Two types of molecular evolution: Evidence from studies of interspecific hybridization". Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 71:2843-2847

Wimsatt 1976[1984]. "Reductive Explanation: A Functional Account". En: R. S. Cohen et al (eds.). PSA 1974. pp.671-710. Publicado también en: Sober, E. (ed.). 1984. Conceptual Issues in Evolutionary Biology. MIT Press, Cambridge, 477-507

Wimsatt, W. C. 1980. "Reductionist Research Strategies and their Biases in the Units of Selection Controversy". En: T. Nickles (ed.). 1980. Scientific Discovery: Case Studies. D. Reidel Publ. Co. pp.213-259

Wimsatt, W. C. 1981. "Robustness, Reliability and Overdetermination. In: M. Brewer and B. Collins (eds), Scientific Inquiry and the Social Sciences. San Francisco, Jossey-Bass, 1981. p.124-163

Wimsatt, W. C. 1986. "Forms of Aggregativity". En: A. Donagan, A. N. Perovich Jr., and M. V. Wedin (eds.). Human Nature and Natural Knowledge. pp.259-291

Woese, C. R. 1987. "Bacterial Evolution". Microbiol. Rev.

51:221-271

Wright, S. 1931. "Evolution in Mendelian Populations". Genetics, 16:97-159

Zallen, D. 1993. "Redrawing the Boundaries of Molecular Biology: The Case of Photosynthesis". J. Hist. Biol. 26 (1):65-87

Zamenoff, S., Alexander, H. E. and G. Leidy, "Studies on the Chemistry of the Transforming Activity: I. Resistance to Physical and Chemical Agents", J. Exp. Med., 98 (1953):380

Zuckermandl, E. 1963. "Perspectives in Molecular Anthropology". in: Washburn, S. L. (ed.). Classification and Human Evolution. Aldine Publishing Co., Chicago. p. 243

Zuckermandl, E. 1964. "Controller-gene diseases: the operon model as applied to β -thalassemia, familial fetal hemoglobinemia and the normal switch from the production of fetal hemoglobin to that of adult hemoglobin". J. Mol. Biol. 8 (1964): 128-147

Zuckermandl, E. 1987. "On the Molecular Evolutionary Clock". J. Mol. Evol. 26:34-46

Zuckermandl E. and L. Pauling, 1965a. "Molecules as Documents of Evolutionary History". J. Theoret. Biol. 8:357-366

Zuckermandl, E. and L. Pauling, 1965b. "Evolutionary divergence and convergence in proteins". En: Bryson, V. y H. j. Vogel (eds.). Evolving Genes and Proteins. Academic Press, New York. pp. 97-165.

Zuckermandl, E., R. T. Jones and L. Pauling. 1960. "A comparison of animal hemoglobins and tryptic peptide pattern analysis". Biochemistry, 46:1349-1360